

FARMÁCIA ALIANÇA
PORTO

Ana Margarida Castelão Ventura

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Nanosistemas Aplicados ao Tratamento das Doenças Neurodegenerativas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Carlos Costa Cunha e do Professor Doutor João Carlos Canotilho e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ana Margarida Castelão Ventura

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Nanosistemas Aplicados ao Tratamento das Doenças Neurodegenerativas” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. Carlos Costa Cunha e do Professor Doutor João Carlos Canotilho e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2017

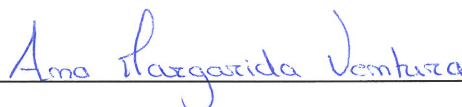


UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Margarida Castelão Ventura, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012146843, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Nanosistemas aplicados ao tratamento das doenças neurodegenerativas” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 14 de julho de 2017.



(Ana Margarida Castelão Ventura)

Agradecimentos

Ao Dr. Carlos Cunha, demonstro o meu agradecimento pela oportunidade de estagiar na Farmácia Aliança, pela sua orientação, exemplo de profissionalismo e capacidade de liderança.

A toda a equipa da Farmácia Aliança, agradeço o apoio, os conhecimentos transmitidos e saberes partilhados.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, em especial ao meu orientador, Professor Doutor João Carlos Canotilho, pela sua disponibilidade e por fomentar a minha autonomia.

À família e amigos que sempre me acompanharam ao longo minha formação académica, a eles um especial agradecimento.

A todos a que de alguma forma contribuíram para o enriquecer do meu percurso tanto a nível pessoal como profissional, um sincero obrigado.

ÍNDICE GERAL

Parte I – Relatório de Estágio

ABREVIATURAS	7
RESUMO	8
1. Nota Introdutória	9
2. Caracterização da Farmácia Aliança	9
2.1 Espaço exterior	9
2.2 Organização do espaço interior	10
2.3 Sistema informático em utilização.....	10
2.4 Fontes de informação	11
2.5 Protocolos de prestação de serviços	11
3. Análise SWOT	11
3.1 Pontos fortes	12
3.1.1 Frequência do estágio	12
3.1.2 Integração na equipa	13
3.1.3 Planificação do estágio por etapas	13
3.1.4 Noções de gestão e <i>marketing</i> farmacêutico	14
3.1.5 Relação com o utente	15
3.1.6 Indicação e aconselhamento farmacêutico	15
3.2 Pontos fracos	16
3.2.1 Integração da aprendizagem teórica na prática profissional.....	16
3.2.2 Dificuldade no receituário	16
3.3 Oportunidades.....	17
3.3.1 Formação contínua	17
3.3.2 Noções de Homeopatia	17
3.3.3 Noções de Fitoterapia	18
3.3.4 Projeto <i>Carlton Life</i>	18
3.3.5 Adequação do Curso às perspetivas profissionais futuras	18
3.4 Ameaças.....	19
3.4.1 Falta de contacto prévio com as marcas comercializadas	19
3.4.2 Alteração constante do preço dos medicamentos.....	19
4. Considerações Finais	20
5. Referências Bibliográficas.....	21
6. ANEXOS	22

Parte II – Monografia

ABREVIATURAS	24
RESUMO	25
ABSTRACT	26
1. Introdução	27
2. Doença de Alzheimer	28
2.1 Terapêutica disponível para a DA.....	29
3. Doença de Parkinson	29
3.1 Terapêutica disponível para a DP.....	30
4. A BHE como principal obstáculo à passagem de fármacos para o SNC	30
4.1 Fatores que influenciam a passagem de nanopartículas através da BHE	33
5. Sistemas nanotecnológicos para o transporte de fármacos	35
5.1 Lipossomas	35
5.2 Nanopartículas poliméricas	36
5.3 Nanopartículas lipídicas sólidas.....	36
5.4 Dendrímeros.....	37
5.5 Nanopartículas inorgânicas	37
6. Nanosistemas aplicados ao tratamento da DA	38
7. Nanosistemas aplicados ao tratamento da DP.....	41
8. Limitações das NP.....	45
9. Considerações Finais.....	46
10. Referências Bibliográficas	47

PARTE I

Relatório

Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Aliança - Porto

ABREVIATURAS

CL - *Carlton Life*

DCI - Denominação Comum Internacional

FA - Farmácia Aliança

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM - Medicamentos sujeitos a receita médica

SWOT - *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades), *Threats* (Ameaças)

RESUMO

Perante o atual enquadramento da atividade farmacêutica, no âmbito da Farmácia de Oficina, o estágio curricular torna-se fulcral para constatar o modo de atuação do farmacêutico junto da comunidade.

O intuito deste relatório prende-se não só com a descrição sucinta das atividades executadas como também com a análise crítica da realidade experienciada ao longo deste período. O pretendido é apontar quais os principais desafios encontrados no decorrer do estágio assim como realçar os aspetos que mais valorizaram a minha aprendizagem e que contribuíram para o meu crescimento profissional.

Palavras – Chave: Pontos fortes; Pontos fracos; Oportunidades; Ameaças.

I. Nota Introdutória

A farmácia comunitária é um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, procurando servir a comunidade com a maior qualidade possível. (1)

Ainda que no conteúdo do Ato Farmacêutico encontremos o medicamento como o pilar essencial, torna-se cada vez mais evidente que o papel do farmacêutico vai muito além da dispensa de medicamentos, sendo este considerado um especialista de saúde pública. (2)

É neste contexto que o estágio em farmácia comunitária demonstra a sua importância, não só como complemento aos conceitos teóricos já apreendidos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), como também pelo facto de constituir uma oportunidade de os consolidar e colocar em prática.

O presente relatório tem por objetivo expor uma análise retrospectiva relativa ao estágio realizado na Farmácia Aliança (FA) entre os meses de janeiro e maio de 2017.

A análise apresentada tem a forma de análise SWOT, onde serão inumerados os pontos fortes, fracos, ameaças e oportunidades referentes à minha experiência na FA.

2. Caracterização da Farmácia Aliança

A Farmácia Aliança é parte integrante do grupo FASTFARMA, Farmácias Lda. que além desta, contempla ainda uma outra farmácia bem como uma parafarmácia e uma clínica de podologia. A FA situa-se no centro histórico do Porto, particularmente na Rua da Conceição, junto ao largo de Montepiller, sendo esta mesma localização que justifica a diversidade de utentes que a frequentam.

2.1 Espaço exterior

O edifício da farmácia apesar de ter sido recuperado, manteve a sua traça arquitetónica original, razão pela qual o espaço da farmácia propriamente dito não ter sido ampliado. É por este motivo que a zona destinada à ortopedia e puericultura se encontra fisicamente separada da mesma, em loja anexa. A FA dispõe de cinco montras, sendo que numa das quais se encontra um ecrã LED vertical que tem por objetivo veicular informações de

interesse para o utente, como futuros rastreios ou campanhas em vigor. Junto à entrada principal, encontra-se devidamente assinalado o horário de funcionamento, direção técnica bem como outras indicações relevantes.

2.2 Organização do espaço interior

Interiormente a FA divide-se em dois pisos. A farmácia apresenta um ambiente calmo, profissional e iluminado, exibindo diferentes áreas funcionais estrategicamente definidas de modo a garantir o melhor atendimento e fluidez de trabalho.

Na zona de atendimento ao público, existem áreas específicas onde os diversos produtos se encontram organizados por categorias, o que não só permite um atendimento mais diferenciado, como também está cuidadosamente planeado de modo a estimular o contacto do utente com o produto.

Os quatro postos de atendimento visam uma comunicação ótima com o utente, evitando qualquer tipo de barreira física entre este e o farmacêutico. Aqui, existe ainda uma zona de espera e um espaço orientado para um atendimento mais personalizado ao utente, prezando a maior privacidade na realização de serviços farmacêuticos.

A área direcionada para a receção e conferência de encomendas cumpre as requisições estipuladas, apresentado ainda uma entrada lateral para facilitar a entrega das mesmas e também o acesso ao postigo de atendimento noturno.

O laboratório de preparação de medicamentos manipulados e homeopáticos encontra-se no segundo piso da FA. Neste piso, situa-se também o gabinete destinado à direção técnica da farmácia e um espaço reservado à realização de diferentes tratamentos estéticos.

2.3 Sistema informático em utilização

Como sistema informático de apoio, a FA utiliza o sistema Sifarma 2000[®]. É de salientar o contributo deste tipo de sistema para a modernização dos processos no geral e sobretudo para a melhoria do atendimento ao utente. Este programa torna-se uma ferramenta indispensável para o esclarecimento de eventuais dúvidas acerca de certos medicamentos e produtos. Este sistema ainda é amplamente utilizado para o desempenho de inúmeras funções associadas à gestão e ao circuito do medicamento, funcionalidades estas, que tive oportunidade de explorar no decorrer do meu estágio.

2.4 Fontes de informação

Adicionalmente às fontes de informação de carácter obrigatório para qualquer farmácia de oficina (4), a FA dispõe ainda de uma biblioteca atualizada e organizada contemplando distintos tópicos. A mesma inclui um vasto leque de fontes bibliográficas referentes a diferentes temáticas tais como, a farmácia clínica, homeopatia e naturoterapia.

2.5 Protocolos de prestação de serviços

Reflexo da polivalência associada à profissão farmacêutica, a FA possui protocolos de articulação com diferentes entidades para a prestação de serviços, nomeadamente residências geriátricas situadas na cidade do Porto. É de salientar, que a unidade residencial *Carlton Life* constituiu um dos projetos com maior impacto no meu estágio, sendo aquele com o qual colaborei mais ativamente.

3. Análise SWOT

A análise SWOT consiste numa ferramenta largamente utilizada a nível empresarial para o diagnóstico estratégico. O termo SWOT é composto pelas iniciais das palavras Strengths (Pontos Fortes), Weaknesses (Pontos fracos), Opportunities (Oportunidades) e Threats (Ameaças). Estes quatro pontos fulcrais subdividem-se em duas análises complementares entre si, análise externa e interna.

Tabela I: Análise SWOT do estágio na Farmácia Aliança.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> • Frequência do estágio • Integração na equipa • Planificação do estágio por etapas • Noções de gestão e marketing farmacêutico • Relação com o utente • Indicação e aconselhamento farmacêutico 	<ul style="list-style-type: none"> • Integração da aprendizagem teórica na prática profissional • Dificuldade no receituário
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> • Formação contínua. • Noções de Homeopatia e Fitoterapia • Projeto <i>Carlton Life</i> • Adequação do Curso às perspetivas profissionais futuras 	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de contacto prévio com as marcas comercializadas • Alteração constante do preço dos medicamentos

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Frequência do estágio

A FA funciona de forma contínua desde as 8.30 horas até às 22 horas, de segunda a sábado, permanecendo encerrada ao domingo. Foi por este motivo que houve alguma flexibilidade inerente ao meu horário de trabalho, privilegiando uma média de 40-45 horas semanais. Tal possibilitou uma maior perceção da dinâmica da farmácia em diferentes períodos do dia, assim como, durante o fim- de- semana.

3.1.2 Integração na equipa

A equipa da FA demonstrou-se coesa e empenhada na garantia do ideal funcionamento da farmácia.

Foi possível constatar a forma como a FA valoriza a diversidade, apostando em colaboradores detentores de formação em áreas distintas, como naturopatia, homeopatia e medicina tradicional chinesa. Tal revelou-se crucial na minha aprendizagem, sendo de destacar a disponibilidade de cada um deles para o esclarecimento de eventuais dúvidas. Este aspeto contribuiu fortemente para o sucesso do meu estágio, ao estimular o meu desenvolvimento pessoal e profissional.

3.1.3 Planificação do estágio por etapas

O planeamento do estágio foi essencial para acompanhar a evolução natural dos conhecimentos práticos que foram sendo adquiridos.

➤ Aprovisionamento e armazenamento de encomendas

Inicialmente muitas das minhas tarefas eram relacionadas com as encomendas que chegavam à farmácia. A receção e verificação das mesmas é fundamental na prevenção da ocorrência de erros. Neste contexto, eram verificados vários dados relativos aos produtos encomendados, nomeadamente quantidades, preço de venda à farmácia, preço de venda ao público, prazos de validade, eventuais bonificações e descontos financeiros discriminados na respetiva fatura. Assim que verificados estes elementos, procedia-se ao armazenamento dos produtos. A organização dos medicamentos era efetuada por ordem alfabética de denominação comum internacional (DCI) ou do nome comercial, consoante se tratassem de medicamentos sujeitos a receita médica ou de venda livre, respetivamente. Tal ordenação era executada tendo sempre presente a regra do “*First-In-First-Out*”, garantindo assim que os primeiros medicamentos a serem vendidos eram aqueles cuja validade expirava mais rapidamente. Como primeiro impacto, revelou-se de extrema importância para me familiarizar não só com alguns produtos em si, como também com o seu correto local de armazenamento.

➤ Medição de parâmetros bioquímicos

Numa fase inicial, comecei a ter algum contacto com os utentes através da realização de medições de pressão arterial, glicémia e colesterol. Este constituiu um passo fundamental para estimular a minha capacidade comunicativa para com estes.

➤ Atendimento ao público

O ato da dispensa de medicamentos, quer estes sejam sujeitos (MSRM) ou não sujeitos a receita médica (MNSRM), é aquele com maior expressão na atividade farmacêutica, envolvendo uma enorme responsabilidade.

A dispensa de MSRM além da validação da receita e dispensa dos corretos medicamentos, implica a cedência de toda a informação necessária, para que nenhum utente inicie um tratamento sem que esteja devidamente esclarecido relativamente ao correspondente esquema posológico. De igual modo, a dispensa de MNSRM constitui uma importante área de atuação do farmacêutico, sendo que em ambos os casos a premissa máxima é sempre a promoção do uso seguro, eficaz e racional do medicamento.

Ao longo do tempo, foram-me sendo transmitidos conhecimentos a este nível aquando do acompanhamento de outros farmacêuticos, tendo culminado na realização de atendimentos de forma autónoma.

3.1.4 Noções de gestão e *marketing* farmacêutico

Durante o MICEF, já haviam sido abordados estes tópicos em diferentes unidades curriculares. Porém, revelou-se especialmente interessante constatar a sua aplicação na prática.

A gestão de *stocks* traduz-se num parâmetro reflexo da qualidade da gestão e por conseguinte da viabilidade financeira da farmácia.

De modo a garantir uma boa gestão de *stocks*, é essencial a ponderação de certos elementos tais como o perfil dos utentes habituais, variações sazonais, média mensal de vendas, bonificações, entre outros. Na FA este controlo é realizado com recurso ao Sifarma 2000[®], o que me possibilitou acompanhar o processo de gestão e participar na execução de determinados passos.

O diretor técnico da FA exerceu um papel fulcral na partilha de saberes acerca deste tema. Tal permitiu um melhor entendimento deste processo, sublinhando a importância de uma adequada gestão nas suas três vertentes principais: económica, financeira e fiscal.

Face a um mercado cada vez mais competitivo, torna-se essencial o desenvolvimento de estratégias de *marketing* de diferentes âmbitos e direcionadas a populações distintas. É neste sentido que a FA aposta na divulgação de promoções em vigor, novos produtos e campanhas de sensibilização e promoção de saúde, quer nas redes sociais e *website* da farmácia, quer no painel led colocado numa das montras da farmácia. Durante o meu estágio realizei alguns trabalhos a este nível, assim como o exposto em anexo. (ANEXO I e II)

3.1.5 Relação com o utente

Este ponto foi de extrema importância em termos de aprendizagem, uma vez que ao longo do estágio fui adquirindo e aperfeiçoando as minhas habilidades comunicativas, tentando expressar-me de forma clara e de modo a que o utente não iniciasse nenhum tratamento sem estar devidamente informado, zelando sempre pela utilização segura, correta e racional do medicamento.

O facto de a FA se situar no centro histórico da cidade do Porto, nas proximidades de escolas e unidades de saúde, justifica a população relativamente heterogénea que a procura. Esta varia desde residentes, trabalhadores da zona e turistas até aos utentes habituais, na sua grande maioria idosos polimedicados, acerca dos quais a farmácia possui um conhecimento particular dos seus perfis terapêuticos. Foi precisamente esta multiplicidade que ocasionou o meu contacto com diferentes realidades e, me preparou para diferentes situações de atendimento e aconselhamento.

3.1.6 Indicação e aconselhamento farmacêutico

No decorrer do meu estágio e sobretudo durante o período que colaborei com o projeto *Carlton Life*, foram várias as questões colocadas por médicos e enfermeiros de modo a encontrar soluções farmacoterapêuticas, tendo em vista a melhoria da qualidade de vida dos residentes desta unidade. Muitas destas questões eram relativas à utilização de produtos de nutrição clínica, sobretudo em situações de perda de peso, feridas crónicas e pós-intervencionais. Por este motivo, senti necessidade de adquirir conhecimentos a este nível tendo promovido a pesquisa de informações acerca de marcas como a Nutricia® e Nestlé®. Para além disso, muitas das vezes eram-me solicitadas opiniões aquando da utilização de certos medicamentos manipulados, produtos capilares, entre outros.

Na FA, embora as situações mais recorrentes envolvessem a descrição de sintomas associados a constipações, tosse ou perturbações do sistema gastrointestinal, algumas das questões dos utentes eram relacionadas com fitoterapia.

A título de exemplo, foram alguns os casos de utentes do sexo feminino que procuravam algum produto capaz de atenuar o desconforto geniturinário que sentiam, associado a infeções urinárias recorrentes. O aconselhamento da toma de suplementos alimentares à base de arando americano foi uma hipótese apresentada nesta situação, reforçando sempre o facto de este apenas ser ativo na prevenção de novas infeções e não como substituto de um antibiótico para o tratamento da infeção já instalada.

3.2 Pontos fracos

3.2.1 Integração da aprendizagem teórica na prática profissional

Ainda que o plano curricular do MICE na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) seja bastante abrangente, creio que carece de algum foco em certos tópicos pertinentes para a função a desempenhar na farmácia comunitária. Numa fase mais inicial, a falta de confiança no aconselhamento de certos produtos foi notória, nomeadamente em produtos dermocosméticos, bucodentários e de uso ocular, o que acabou por transparecer alguma insegurança, comprometendo a prestação de um bom atendimento.

No entanto, o esclarecimento de dúvidas por parte da equipa da FA e também o constante investimento da minha parte em formações e busca de informações acerca dos variados produtos permitiu o colmatar destas lacunas.

3.2.2 Dificuldade no receituário

Nas primeiras semanas de atendimento senti alguma dificuldade inerente à falta de prática de trabalho com o sistema informático Sifarma 2000[®]. Ainda que a FFUC nos tenha proporcionado uma formação acerca do mesmo, e esta me tenha sido útil na concretização de fichas de acompanhamento para diversos utentes, não tendo havido preparação em termos de aviamento de receitas, este tornou-se algo desafiante. Contudo, tratando-se o estágio de um processo gradual de aprendizagem, os atendimentos tornaram-se cada vez menos demorados à medida que aperfeiçoava as minhas capacidades a este nível.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Formação contínua

A FA investe fortemente na formação dos seus colaboradores em diversas áreas, tendo incentivado com frequência a minha participação nas mesmas. Uma vez que estas eram realizadas com alguma regularidade, tive hipótese de assistir a algumas destas sessões de esclarecimento, que tinham lugar quer na própria farmácia, via visita dos delegados de informação, quer no exterior.

A dermocosmética foi uma das vertentes em que mais procurei expandir os meus conhecimentos e, neste sentido participei em conferências e apresentações de gama de diferentes marcas.

Uma das formações a que assisti, organizada pela distribuidora Plural, revelou-se particularmente interessante na medida em que permitiu consolidar conhecimentos acerca da doença venosa profunda, bem como, compreender os benefícios da terapia compressiva nesta patologia, um assunto regularmente abordado pelos utentes.

3.3.2 Noções de Homeopatia

A legislação em vigor, define medicamento homeopático como “medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num estado membro, e que pode conter vários princípios”. (3)

A filosofia empreendedora da FA torna-se evidente pela aposta no seu próprio laboratório de manipulação de medicamentos homeopáticos, certificado pela empresa de auditoria e certificação APCER. Constatei que a produção deste tipo de medicamentos se encontrava em fase de plena ascensão, indo de encontro à crescente procura dos mesmos por parte dos utentes. Esta evolução criou a necessidade de otimização de determinados métodos, sendo que colaborei na elaboração de planos de melhoria.

Ainda que a homeopatia fosse uma área algo desconhecida até iniciar o estágio na FA, adquiri alguns conhecimentos nesta temática, particularmente acerca dos princípios que a regem, bem como, acerca do procedimento de produção associado.

3.3.3 Noções de Fitoterapia

A fitoterapia revela-se uma importante área de intervenção para o farmacêutico, tendo em conta as contraindicações associadas a este tipo de medicamentos devido a interações que podem surgir com outros medicamentos, suplementos alimentares e alimentos.

Na FA, os produtos fitoterapêuticos são largamente solicitados, o que originou a consolidação e aquisição de novos saberes acerca dos mesmos, sobretudo através do acompanhamento de atendimento e aconselhamento de farmacêuticos detentores de conhecimentos sólidos na área.

3.3.4 Projeto *Carlton Life*

A farmácia é responsável pela prestação de serviços farmacêuticos na CL, que se trata de uma unidade geriátrica com serviço hoteleiro e em ambiente hospitalar. O farmacêutico responsável pelo projeto encontra-se em horário definido, entre as 15 e as 19 horas na unidade. O seu trabalho implica a gestão do espaço destinado à farmácia, o controlo de prazos de validade e temperaturas, gestão de *stocks*, entre outras tarefas. Simultaneamente, tem a seu cargo a concretização diária da medicação individual em unidose referente a cada residente, e o acompanhamento farmacoterapêutico em conjunto com médicos, enfermeiros e outros profissionais de saúde.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de experienciar este trabalho ao acompanhar a farmacêutica responsável, primeiramente prestando auxílio nas tarefas diárias e, numa fase mais tardia realizando-o de forma autónoma aquando da sua substituição durante o seu período de férias. Este desafio envolveu uma enorme responsabilidade bem como confiança por parte da equipa da FA, sendo que a autonomia que me foi concedida não só nesta situação mas desde o princípio do estágio foi, sem dúvida um dos pontos mais positivos da minha passagem pela FA.

3.3.5 Adequação do Curso às perspetivas profissionais futuras

A meu ver, a FFUC exhibe um plano curricular completo e abrangente, primando pela qualidade de ensino numa instituição de excelência, proporcionando ferramentas basilares no exercer da profissão farmacêutica. Contudo, creio que há espaço para a melhoria, na medida em que, a formação académica talvez pudesse ser mais direcionada às perspetivas

futuras de cada estudante, ao ser dada hipótese de escolha de um maior número de unidades curriculares opcionais. Deste modo, cada um poderia construir um currículo mais adaptado ao percurso que pretendesse traçar.

3.4 Ameaças

3.4.1 Falta de contacto prévio com as marcas comercializadas

É inquestionável o facto de os nomes comerciais de certos medicamentos serem um ponto de referência para o utente. Neste sentido, a dificuldade que senti na associação da sua denominação comum internacional ao nome comercial dos mesmos, fruto da falta de contacto prévio com as diferentes marcas, acabou por constituir um obstáculo aquando do atendimento ao público. Esta dificuldade foi ultrapassada com o passar do tempo e um maior domínio da informação relativa aos medicamentos mais dispensados na farmácia.

3.4.2 Alteração constante do preço dos medicamentos

No decorrer do meu estágio constatei que a regular atualização do preço dos medicamentos gerou, em algumas ocasiões, uma desconfiança por parte do utente no decorrer do atendimento. Por conseguinte, foi de extrema importância reforçar o facto de tais modificações serem feitas devido a imposições legais, procurando apresentar argumentos que evitassem a descredibilização da farmácia aos olhos do utente.

4. Considerações Finais

O balanço do estágio na Farmácia Aliança é sem dúvida positivo, tendo constituído um cenário ideal para a integração de saberes já adquiridos, bem como a obtenção de novos conhecimentos.

Este estágio permitiu uma melhor compreensão da dinâmica da farmácia de oficina e a perceção de como o farmacêutico desempenha um papel primordial, evidenciando os seus conhecimentos técnico-científicos, tendo sempre como foco o bem-estar do utente.

No decorrer da minha experiência na FA, enfrentei alguns desafios nomeadamente em termos de relações-interpessoais, tendo estes sido superados com o desenvolvimento das minhas capacidades comunicativas para com o utente e outros profissionais de saúde. Simultaneamente, desenvolvi importantes competências a nível pessoal, tais como sentido de responsabilidade, autonomia e capacidade de adaptação a novas situações.

Considero o estágio curricular uma peça essencial para a conclusão dos cinco anos de preparação que o MICEF nos proporciona, promovendo a obtenção de uma noção mais aproximada do mundo do trabalho.

5. Referências Bibliográficas

(1) SANTOS, H. J. et al. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. Ordem dos Farmacêuticos, 2009. [Acedido a 29/05/2017]. Disponível na internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf

(2) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 05/06/2017] Disponível na internet: http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc10740.pdf

(3) MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto**, Diário da República, 1.ª série, N.º 167, 6297-6383. [Acedido a 20/05/2017]. Disponível na internet: <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/10/Decreto-Lei-n.%C2%BA-176-2006..pdf>

(4) MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto**, Diário da República 1.ª série, N.º 168, 6083-90 [Acedido a 29/05/2017]. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/022A_DL_307_2007_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644-d7ad6b74a720

6. ANEXOS

ANEXO I - Disponibilização de informação acerca de novos produtos no website da Farmácia

Weleda



A Weleda apresenta, desde 1921, produtos de cosmética natural e BIO formulados com ingredientes 100% naturais selecionados especificamente para cada tipo de pele. Sem conservantes, corantes ou perfumes sintéticos. Sem parafinas, silicones ou ingredientes petroquímicos.

A Weleda assume uma postura sustentável, garantindo o mínimo impacto ambiental e respeitando a vida animal.

Dispomos da linha de bebé completa, uma gama de produtos à base de Calêndula conhecida pelas suas propriedades anti-inflamatórias, antissépticas e eficaz no tratamento de peles irritadas ou sensíveis.

Venha conhecer os produtos Weleda na nossa Farmácia.

ANEXO II - Divulgação no painel LED da Farmácia.



Rastreio
Sinais de Pele

Um conhecimento precoce é essencial!
(Com enfermeira especializada)

Avaliação de alterações
(Assimetria; Bordos; Cor; Diâmetro; Evolução)

Dir. Téc. Dr. Carlos Brás Cunha
FARMÁCIA ALIANÇA
PORTO



Exposição Solar Saudável

Conheça o protetor ideal para si!

Faça o teste para saber qual o seu fototipo
(Gratuito)

Dir. Téc. Dr. Carlos Brás Cunha
FARMÁCIA ALIANÇA
PORTO

PARTE II

Monografia

Nanosistemas Aplicados ao Tratamento das Doenças Neurodegenerativas

ABREVIATURAS

BHE - Barreira hematoencefálica

DA - Doença de Alzheimer

DDS - *Drug Delivery System*

DP - Doença de Parkinson

NLS - Nanopartículas lipídicas sólidas

NMDA - N-metil-D-aspartato

NP - Nanopartículas

PBCA - poli (n-butil-cianoacrilato)

PEG - Polietilenoglicol

PLGA - poli (ácido lático-co-ácido glicólico)

POMD - polioxometalato com estrutura de wells-Dawon

SNC - Sistema nervoso central

RESUMO

A nanotecnologia revela-se como uma ciência emergente no contexto da terapêutica de doenças neurodegenerativas. De facto, nos últimos anos tem-se verificado um progresso notável no sentido de desenvolver materiais e ferramentas inovadoras no sentido de aplicar a nanotecnologia ao campo da neurociência.

A utilização de nanopartículas (NP) tem demonstrado a sua relevância nesta área. Estas atuam como veículos de transporte de fármacos, direcionando-os para o sistema nervoso central (SNC), permitindo combater um dos principais problemas da terapêutica atual deste tipo de doenças, isto é, o atravessar da barreira hematoencefálica (BHE). Lipossomas, nanopartículas poliméricas, dendrímeros e nanopartículas lipídicas sólidas (SLN), constituem alguns dos nanovetores com capacidade de agir como *Drug Delivery Systems* (DDS).

Ao longo deste trabalho, pretende-se inferir acerca dos sistemas nanoparticulados de maior interesse para cada uma das doenças neurodegenerativas mais prevalentes na sociedade atual, a doença de Alzheimer (DA) e doença de Parkinson (DP), enfatizando quais as vantagens da utilização dos mesmos, bem como o potencial da sua aplicação no futuro.

Palavras-chave: Nanopartículas; Nanotecnologia; Barreira hematoencefálica; Doença de Alzheimer; Doença de Parkinson.

ABSTRACT

Nanotechnology reveals itself as an emerging science in the context of neurodegenerative disease therapy. Indeed, in recent years a remarkable progress has been made in order to develop innovative materials and tools so that to apply nanotechnology to the field of neuroscience.

The use of nanoparticles has demonstrated its relevance in this area. These act as transport vehicles for drugs, directing them to the central nervous system, allowing to fight one of the main problems of the current therapy of this type of diseases, that is, crossing the blood-brain barrier. Liposomes, polymer nanoparticles, dendrimers and solid lipid nanoparticles are some of the nanovectors with the ability to act as Drug Delivery System.

Throughout this work, it is intended to infer about the nanoparticulate systems of major interest for each of the most prevalent neurodegenerative diseases in the modern society, Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD), emphasizing the advantages of its use and the potential of its application in the future.

Key words: Nanoparticles; Nanotechnology; Blood-brain barrier; Alzheimer's disease; Parkinson's disease.

I. Introdução

A nanotecnologia é considerada como um conjunto de ferramentas e ideias com grande potencial para aplicação na indústria farmacêutica (Kumar, 2009).

Ultimamente, tem-se verificado uma evolução em termos de criação e desenvolvimento de novos materiais e métodos para serem utilizados no âmbito da neurociência (Alivisatos *et al.*, 2013). Apesar dos avanços alcançados neste campo, particularmente na última década do século XX, os mecanismos de diversas patologias do foro neurológico permanecem ainda algo incompreendidos, tornando-se particularmente desafiante o seu tratamento. Tendo em conta o exponencial aumento da esperança média de vida da população e, por conseguinte o aumento da incidência deste tipo de patologias, revela-se pertinente o investimento no conhecimento de novas estratégias para o tratamento das doenças neurológicas (Cupaioli *et al.*, 2014).

A DA e a DP correspondem às doenças neurodegenerativas mais prevalentes na sociedade atual. A complexidade inerente ao seu tratamento deve-se à dificuldade que os fármacos apresentam em atravessar a BHE, atingindo assim o SNC. As nanopartículas têm-se manifestado como promissores DDS dada a sua capacidade em ultrapassar a referida barreira (Cetin *et al.*, 2012).

O presente trabalho tem por objetivo evidenciar de que modo a nanotecnologia pode proporcionar a melhoria da terapêutica destas doenças, abordando as características dos diferentes nanosistemas a estas aplicados.

2. Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva que espelha uma preocupação crescente do mundo moderno, já que é responsável pela maioria das demências relacionadas com a idade (Mathew *et al.*, 2012).

Esta doença é definida por sintomas distintivos, entre os quais se destacam os seguintes: perda de memória, declínio na aprendizagem, pensamento, orientação e linguagem, bem como frequentes complicações comportamentais (Cacciatore *et al.*, 2016).

A DA caracteriza-se pela acumulação de peptídeos beta amilóides em placas e tranças neurofibrilares ricas em proteína Tau hiperfosforilada nos neurónios, culminando na neurodegeneração severa, atrofia do córtex e hipocampo, assim como, no aumento dos ventrículos (Figura 1) (Saraiva *et al.*, 2016).

É também reconhecido que a neuroinflamação se traduz numa característica desta doença, daí que a resposta inflamatória desempenhe um papel importante na sua progressão (Bernardi *et al.*, 2012).

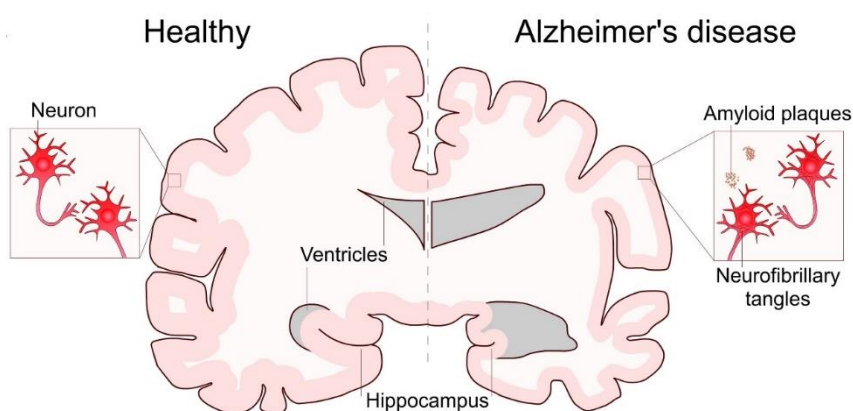


Figura 1: Principais características patológicas observadas na DA (Adaptado de Saraiva *et al.*, 2016).

2.1 Terapêutica disponível para a DA

A terapêutica atual da DA baseia-se sobretudo na atenuação de sintomas. Ainda que a doença seja diagnosticada numa fase precoce, a terapêutica disponível não torna possível a cessação ou reversão da progressão da doença (Nazem e Mansoori, 2011).

Atualmente, a abordagem farmacológica para o tratamento da doença tem como foco a prevenção vascular e a terapêutica sintomática com inibidores da colinesterase e antagonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA). Os inibidores da colinesterase atuam por inibição da ação da acetilcolinesterase, melhorando os níveis de acetilcolina disponíveis para estimulação pós-sináptica. Neste grupo estão incluídos fármacos como a rivastigmina, galantamina, tacrina e o donepezilo (Galimberti e Scarpini, 2011). Por outro lado, a memantina atua como um antagonista não competitivo do recetor de glutamato do subtipo NMDA, regulando a atividade do glutamato (envolvido na memória e aprendizagem). Em níveis muito elevados, o glutamato parece estimular em demasia os neurónios, causando a sua morte por excitotoxicidade. Assim, a memantina interage com estes recetores de modo a minimizar os danos por ele causados (Fonseca-Santos *et al.*, 2015).

3. Doença de Parkinson

A DP é uma doença caracterizada por uma degeneração seletiva dos neurónios dopaminérgicos na parte compacta da substância nigra do mesencéfalo, resultando na depleção de dopamina na via nigroestriatal (Figura 2) (Paixão *et al.*, 2013). Os sintomas mais comuns incluem rigidez, tremor e bradicinesia, assim como, distúrbios mentais como a depressão (Cacciatore *et al.*, 2016). Pensa-se que a morte dos neurónios dopaminérgicos e o consequente surgimento dos sintomas associados, esteja relacionada com a presença de inclusões citoplasmáticas formadas por acumulação de proteínas nos neurónios, denominados por corpos de Lewy (Saraiva *et al.*, 2016).

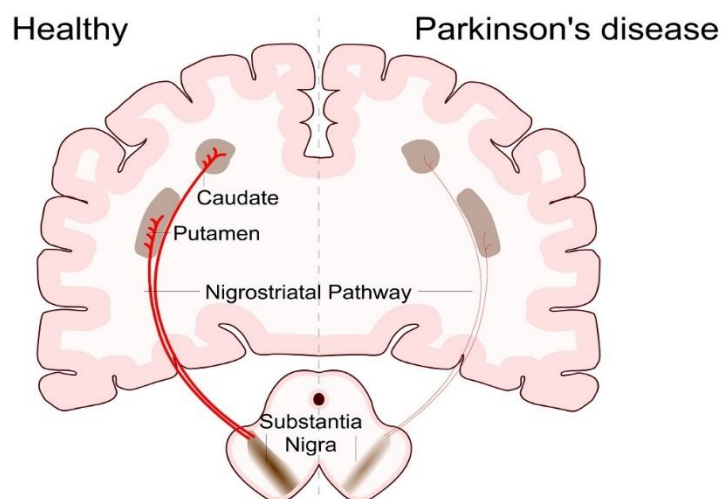


Figura 2: Principais características patológicas observadas na DP (Adaptado de Saraiva *et al.*, 2016).

3.1 Terapêutica disponível para a DP

O principal fármaco utilizado no tratamento da DP é a levodopa. Este, trata-se de um precursor que é convertido a dopamina a nível cerebral, sendo responsável pelo restabelecimento da atividade dopaminérgica. Apesar da eficácia do mesmo para o tratamento de sintomas motores e por consequência, para a melhoria da qualidade de vida do doente, este pode apresentar complicações motoras a longo prazo, nomeadamente discinesias (Paixão *et al.*, 2013).

Em oposição, a terapêutica direcionada para os sintomas não motores inclui fármacos como os inibidores da colinesterase para a demência, antidepressivos, pramipexole para a depressão e clopazina para as alucinações. No entanto, sintomas como disfagia ou instabilidade postural associadas a esta doença tendem a ser resistentes ao tratamento (Connolly e Lang, 2014).

4. A BHE como principal obstáculo à passagem dos fármacos para o SNC

O SNC constitui um dos microambientes mais delicados do corpo humano, sendo que a garantia da sua homeostasia se deve à presença da BHE (Masserini, 2013). Tratando-se o SNC de um sistema complexo e vulnerável, ao longo da sua evolução foram sendo

desenvolvidas diversas barreiras de modo a conferir proteção contra elementos estranhos (Ramos-Cabrer e Campos 2013).

Entre as diferentes barreiras que regulam a troca molecular entre o sangue e o parênquima cerebral, destaca-se a BHE por ser a mais extensa e exclusiva (Saraiva *et al.*, 2016).

A BHE é uma estrutura formada por uma monocamada de células endoteliais, astrócitos, neurónios perivascularres e periócitos (Figura 3). As células endoteliais, ligadas entre si através de junções de oclusão, são altamente polarizadas e com baixa atividade pinocítica mas possuem diferentes mecanismos de transporte ativo que asseguram a homeostasia do cérebro (Ramos-Cabrer e Campos, 2013).

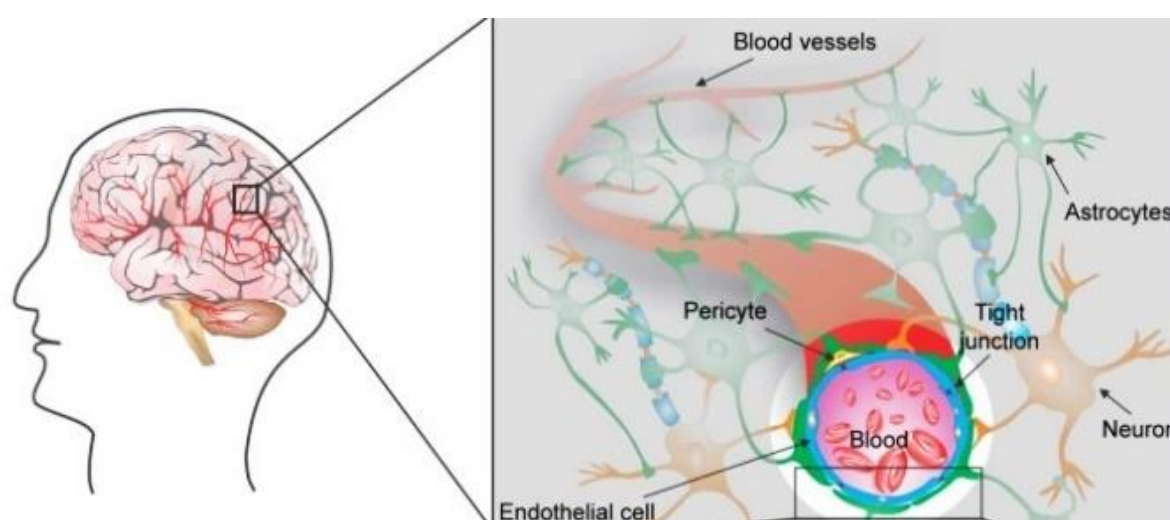


Figura 3: Secção do capilar cerebral representando a estrutura da BHE; (Adaptado de Vieira e Gamarra, 2016).

Ainda que esta seja considerada uma barreira física, é também necessário ter em conta as suas propriedades metabólicas, imunológicas e de transporte (Gandhi, *et al.*, 2010).

A barreira física é definida pela presença das junções de oclusão e junções de adesão que se encontram entre células endoteliais adjacentes. As junções de oclusão localizam-se na zona apical do espaço paracelular e apresentam diferentes proteínas transmembranares e citoplasmáticas ligadas ao citoesqueleto de actina. Relativamente às junções de adesão, estas estão localizadas na parte basolateral do espaço paracelular, sendo compostas por integrina, caderina e outras proteínas (Alyautdin *et al.*, 2014).

A BHE serve ainda como barreira metabólica, através da combinação de enzimas intra e extracelulares. As propriedades imunológicas são exibidas pelas células endoteliais que em conjunto com as moléculas de superfície desempenham um papel importante, por exemplo, em situações de inflamação ou cicatrização (Gandhi, *et al.*, 2010).

A BHE é permeável à passagem de pequenas moléculas lipofílicas como o oxigénio, dióxido de carbono ou nicotina. Em contrapartida, para que as moléculas de maiores dimensões ultrapassem a mesma, é necessário que o seu transporte seja efetuado via recetores específicos ou por sistemas endocíticos mediados por recetor que se encontram presentes na membrana endotelial das células (Ramos-Cabrer e Campos, 2013).

A abertura temporária das junções de oclusão pela utilização de substâncias vasoativas como a bradicinina, trata-se de uma via possível para aumentar a permeabilidade da BHE. No entanto, existem mecanismos alternativos que sugerem a passagem de moléculas neuroativas através da barreira sem recorrer à alteração da permeabilidade da mesma (Gandhi *et al.*, 2010).

Mecanismos alternativos de passagem de moléculas neuroativas através da barreira:

[1] Transcitose adsorptiva. Esta via envolve uma interação entre NP carregadas positivamente com cargas negativas da membrana luminal.

[2] Transcitose mediada por recetor. As NP são conjugadas com ligandos específicos (como a insulina e transferrina) de modo a serem capturadas pelos respetivos recetores presentes na superfície das células endoteliais.

[3] Mediado por transportador. As NP são conjugadas com determinadas moléculas (como aminoácidos) podendo assim ser captadas por transportadores de proteínas específicos.

[4] Difusão lipofílica transcelular. As NP lipídicas podem ultrapassar a BHE desta forma, desde que cumpram certos requisitos, entre os quais um baixo peso molecular.

[5] Transcitose mediada por células. As NP podem sofrer endocitose por monócitos ou macrófagos, atravessando a BHE e libertando-se destes lentamente para o parênquima cerebral, agindo como “Trojan horses” (Figura 4) (Cupaioli *et al.*, 2014), isto é, plataformas à escala nanométrica que transportam compostos terapêuticos através da BHE (Ramos-Cabrer e Campos, 2013).

Não obstante, alguns transportadores existentes na BHE como a glicoproteína-P podem limitar a entrega de moléculas a nível cerebral. De modo a ultrapassar esta restrição, a utilização de surfactantes farmacêuticos como inibidores desta poderá ser uma hipótese a considerar (Tosi *et al.*, 2016).

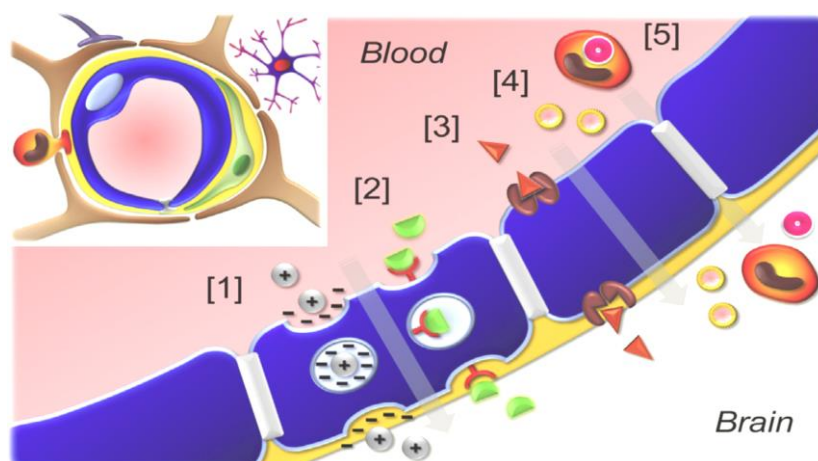


Figura 4: Diferentes mecanismos de transporte de NP através da BHE; 1-Transcitose adsorptiva; 2-Transcitose mediada por recetor; 3-Mediado por proteínas transportadoras; 4-Difusão lipofílica transcelular; 5-Transcitose mediada por células (Cupaioli *et al.*, 2014).

4.1 Fatores que influenciam a passagem das nanopartículas através da BHE

As NP constituem veículos de entrega de fármacos desenhados à nanoescala, de dimensão compreendida entre 1 e 1000 nm (Upadhyay, 2014). Estes nanosistemas, largamente aplicados na terapêutica e diagnóstico de patologias do foro neurológico, podem ser formados por compostos lipídicos, poliméricos ou organometálicos. Em função do método de preparação, os agentes terapêuticos podem ser adsorvidos ou covalentemente ligados à matriz assim como detidos no interior da NP (por encapsulação ou dissolução) (Cupaioli *et al.*, 2014). As NP possuem certas características particulares que as tornam nanosistemas atrativos. Tal, justifica-se pela sua elevada estabilidade, capacidade de transporte e de incorporação de fármacos tanto hidrofílicos como hidrofóbicos, direcionado-os para o cérebro. É de salientar que estas, permitem ainda a proteção dos fármacos contra a degradação, assim como, diminuem a dose e frequência de administração dos mesmos (Upadhyay, 2014).

São vários os fatores que influenciam a passagem de NP através da BHE. Pensa-se que a sua dimensão seja uma característica importante a este nível, sendo que, têm sido vários os estudos que procuram clarificar este assunto (Masserini, 2013). Além disso, também a forma das NP (esférica, cúbica ou em forma de tubo) poderá ter influência na sua passagem através da barreira, pelo facto de influenciar a distribuição corporal e *uptake* celular.

Um outro parâmetro a considerar é a carga da NP (positiva, negativa ou zwitteriónica), sendo que as esferas carregadas negativamente são as mais utilizadas para aplicação intravenosa (Saraiva *et al.*, 2016).

Existem outras propriedades físico-químicas que podem definir a capacidade de as NP atingirem o SNC. O efeito da designada “proteína coroa” é determinante a este nível, referindo-se à acumulação de biomoléculas à superfície das NP, o que pode interferir na eficácia com que as mesmas são captadas pelas células e a facilidade com que passam entre compartimentos. (Masserini, 2013).

Ainda que no geral as NP sejam consideradas como bons DDS, por vezes é necessário recorrer à sua funcionalização. De facto, a modificação da sua superfície com anticorpos, peptídeos, polietilenoglicol (PEG) e outras pequenas moléculas, têm demonstrado efeitos promissores na entrega de diversos agentes terapêuticos nos alvos específicos (Figura 5) (Vieira e Gamarra, 2016).

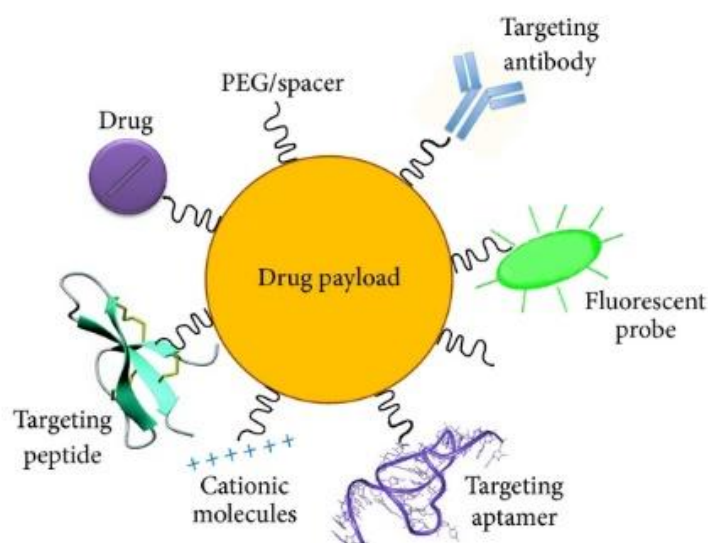


Figura 5: Representação de diferentes modificações da superfície das NP (Miranda e Figueiras, 2014).

5. Sistemas nanotecnológicos para o transporte de fármacos

5.1 Lipossomas

Os lipossomas constituem a primeira geração de nanosistemas para o transporte de fármacos, dado que o seu desenvolvimento remonta aos anos 60. Ainda assim, têm sido vários os estudos que detêm como alvo a análise da sua estrutura, tendo esta sofrido uma evolução ao longo do tempo (Masserini, 2013). Os lipossomas são vesículas esféricas formadas por uma ou mais camadas lipídicas orientadas em torno de um compartimento aquoso (Gandhi *et al.*, 2010). Estes podem ser classificados em três tipos diferentes, de acordo com a sua dimensão e número de lamelas: (I) vesículas unilamelares pequenas, no caso de possuírem uma única bicamada lipídica e um tamanho até 100 nm; (II) vesículas unilamelares grandes, quando possuem uma única bicamada lipídica e um tamanho superior a 100 nm; (III) vesículas multilamelares, se possuem múltiplas bicamadas lipídicas concêntricas (Masserini, 2013).

Os lipossomas são formados por compostos biodegradáveis e biocompatíveis, presentes nas membranas biológicas (normalmente fosfolípidos e colesterol) (Cupaioli *et al.*, 2014). Estes são capazes de encapsular tanto fármacos hidrofílicos como lipofílicos, degradando-se no organismo à medida que libertam lentamente a molécula que transportam (Upadhyay, 2014). A libertação do fármaco depende da composição do próprio lipossoma, bem como do gradiente osmótico e ambiente circundante.

A eficácia dos lipossomas no transporte de fármacos, relaciona-se com a sua farmacocinética e encontra-se dependente de condições físico-químicas tais como a dimensão, carga, dosagem e via de administração (Figueiras *et al.*, 2014). Para além disso, a baixa toxicidade, simplicidade de preparação e elevada biodisponibilidade revelam-se também como indiscutíveis características positivas deste tipo de transportadores para a atuação ao nível do SNC (Alyautdin *et al.*, 2014).

5.2 Nanopartículas poliméricas

Nanopartículas poliméricas é um termo que engloba dois tipos de estruturas diferentes: nanocápsulas e nanoesferas. As nanocápsulas apresentam um núcleo líquido diferenciado, normalmente oleoso onde o fármaco é dissolvido, sendo este núcleo envolvido por uma camada polimérica. Relativamente às nanoesferas, estas são compostas por matrizes poliméricas densas onde o fármaco é disperso uniformemente (Figueiras *et al.*, 2014). Por vezes, torna-se difícil demonstrar qual a localização da substância incorporada e por esta razão os termos “nanoesferas” e “nanocápsulas” não são tão frequentemente utilizados quanto o termo predominante “nanopartículas” (Alyautdin *et al.*, 2014).

Os polímeros utilizados nas nanopartículas poliméricas incluem materiais de origem sintética ou natural. Os polímeros de origem sintética apresentam vantagens em relação aos naturais, sobretudo devido ao facto de poderem ser modificados mais facilmente para exibir as características desejadas. Acrescenta-se ainda a variabilidade entre lotes que pode ocorrer no caso dos polímeros naturais, graças aos diferentes processos de purificação (Cupaioli *et al.*, 2014).

5.3 Nanopartículas lipídicas sólidas

As NLS são partículas preparadas por homogeneização a alta pressão ou por tecnologia de microemulsão (Alyautdin *et al.*, 2014). O seu núcleo sólido, geralmente hidrofóbico, é revestido por uma camada fosfolipídica e estabilizado por surfactantes, porém, a combinação de emulcificantes poderá ser mais eficaz na prevenção da aglomeração particular (Fonseca-Santos *et al.*, 2015).

De modo a ultrapassar as desvantagens associadas aos tradicionais sistemas coloidais como as emulsões, lipossomas ou nanopartículas poliméricas, foi desenvolvido este tipo de nanossistema no início da década de 90 (Souto e Müller, 2007). De facto, as NLS possuem uma maior capacidade de transporte de fármacos, maior estabilidade, menor toxicidade e um custo relativamente inferior àquelas anteriormente referidas (Alyautdin *et al.*, 2014).

As NLS apresentam uma baixa citotoxicidade a nível cerebral, sendo importante sublinhar que esta toxicidade se encontra não só dependente do tipo de lípido em questão, mas também do surfactante empregue para a estabilização das partículas (Souto e Müller, 2007).

5.4 Dendrímeros

Os dendrímeros são uma classe de polímeros sintéticos que exibem uma estrutura tridimensional ramificada bem definida e que transportam o fármaco quer encapsulado ou na sua superfície (Masserini, 2013). O referido nanovetor é constituído por três diferentes domínios: núcleo central, ramificações internas e grupos reativos de superfície. O núcleo central pode ser formado por apenas um átomo ou um grupo de átomos com características químicas ou funções semelhantes, as ramificações são compostas por unidades repetidas e promovem a ligação entre o núcleo e os grupos reativos da superfície. Relativamente à dimensão destes sistemas, esta é controlada durante o processo de polimerização, à medida que o número de ramificações e grupos de superfície vai aumentando a cada geração (Cupaioli *et al.*, 2014).

5.5 Nanopartículas inorgânicas

As NP inorgânicas podem ser definidas como partículas compostas por óxido metálico ou de composição metálica, que apresentam propriedades físicas, químicas e biológicas particulares que justificam o interesse da sua utilização na área da nanomedicina. Apesar disso, os efeitos a longo prazo decorrentes do seu uso não estão ainda perfeitamente estabelecidos. As principais preocupações associadas à sua utilização são a potencial toxicidade, danos a nível tecidual, carcinogénese ou inflamação, questões estas que têm permanecido por elucidar. O design deste tipo de estruturas necessita de ser realizado no sentido de criar sistemas com estabilidade e tempo de circulação no sangue e, localização para minimizar os efeitos adversos que possam surgir a longo prazo e otimizar a terapêutica (Upadhyay, 2014).

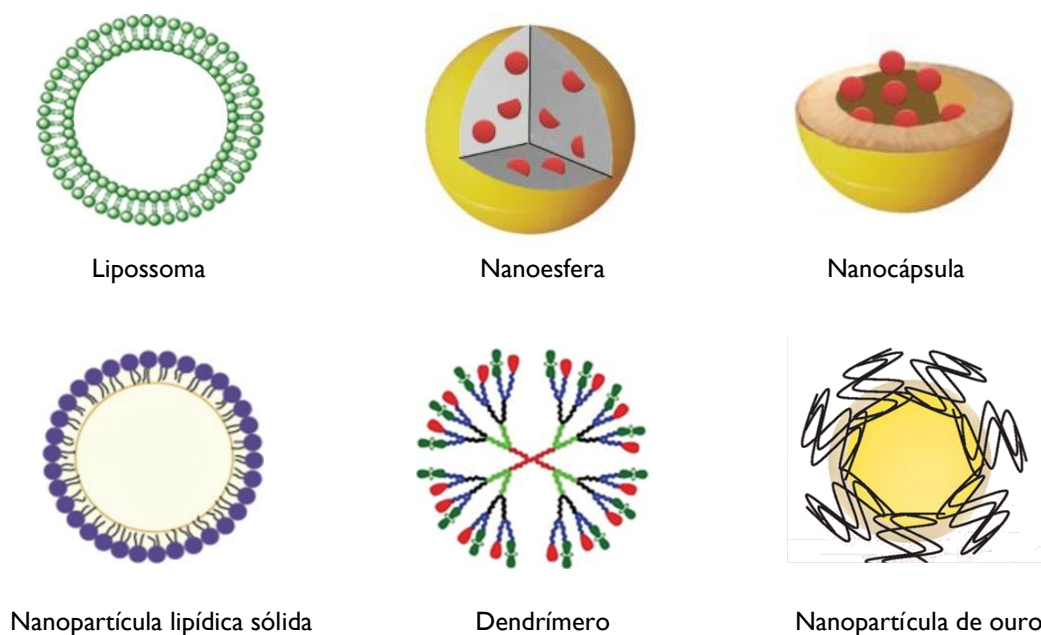


Figura 6: Diferentes tipos de nanopartículas para o transporte de fármacos (Adaptado de Masserini 2013).

6. Nanosistemas aplicados ao tratamento da DA

- **Lipossomas**

A administração intranasal de lipossomas transportadores de rivastigmina e galantamina revelou-se como eficiente ao evidenciar a melhoria da biodisponibilidade dos fármacos em questão.

Uma outra abordagem bem-sucedida no respeitante à utilização de lipossomas neste âmbito, relaciona-se com a sua aplicação no transporte de quercitina, um composto fenólico de elevada capacidade antioxidante. Inferiu-se que este tipo de sistema contribuía para a melhoria dos défices de memória possivelmente graças à diminuição do stress oxidativo, assim como, atenuava a morte neuronal no hipocampo (Vieira e Gamarra, 2016).

- **Nanopartículas poliméricas**

Um sistema nanoparticulado, administrado por via intravenosa, contendo poli (n-butilcianoacrilato) (PBCA) e revestido com polissorbato 80 foi descrito para o transporte da rivastigmina (Alyautdin *et al.*, 2014). Apurou-se que o mecanismo envolvido no transporte deste fármaco era devido à interação do polissorbato 80 com as células endoteliais dos

microvasos cerebrais, tendo-se verificado o aumento da concentração do fármaco no SNC (Fonseca-Santos *et al.*, 2015).

A utilização de nanopartículas de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) no transporte de curcumina, também se demonstrou promissor na DA. Este é um agente que atua por diversos mecanismos, sendo de destacar a sua atividade anti-inflamatória, antioxidante e anti-amiloide. As nanocápsulas, contendo um ligando proteico designado apolipoproteína-3, demonstraram capacidade para atravessar a BHE devido à sua ligação com os recetores de LDL, permitindo que a curcumina alcançasse o seu alvo. (Mathew *et al.*, 2012).

Para além de NP formadas à base de polímeros sintéticos, também aqueles de origem natural como o quitosano, são alvo da atenção dos investigadores.

Recentemente, foi demonstrado que as hormonas esteróides poderiam exercer um efeito neuroprotetor contra certos mecanismos patológicos associados às doenças neurodegenerativas. A nanotecnologia vem tentar solucionar o problema que se coloca com a sua utilização na terapêutica, ao maximizar a sua entrega no seu alvo, minimizando os efeitos adversos associados ao *uptake* do mesmo por outros tecidos. De facto, foi comprovado que a administração intranasal de nanopartículas de quitosano que transportam estradiol, permitia um aumento significativo da sua concentração no líquido cérebrospinal, minimizando os efeitos adversos associados devido ao aumento mínimo em termos de concentração plasmática verificado (Nazem e Mansoori, 2011).

- **Nanopartículas lipídicas sólidas**

As nanopartículas lipídicas sólidas apresentam grande potencial para a melhoria do transporte de fármacos antioxidantes.

O transporte do ácido ferrúlico (composto fenólico de elevada capacidade antioxidante) por NLS, foi avaliado em células de neuroblastoma humano. A monitorização da produção de espécies reativas de oxigénio quer pelo fármaco livre quer por este associado às NLS, permitiu inferir que a mesma era inferior para este último caso. Os resultados obtidos exibiram um aumento da estabilidade deste composto quando associado às NLS nos fluidos biológicos, perpetuando os seus efeitos antioxidantes e portanto, aumentando a viabilidade celular (Bondi *et al.*, 2009).

Um outro estudo refere-se ao transporte de piperina em NLS revestidas por polisorbato-80. Os resultados obtidos sugeriram que a administração intraperitoneal deste sistema promovia um aumento de atividade da acetilcolinesterase bem como uma melhoria cognitiva, superior

aos resultados exibidos pelo donepezilo. O mesmo estudo revelou também uma redução das placas senis e tranças neurofibrilares (Fonseca-Santos *et al.*, 2015).

- **Dendrímeros**

Um estudo realizado em células neuroblastoma humano, apontou para o facto de os dendrímeros conjugados com ácido siálico, ao mimetizarem os resíduos de ácido siálico presentes na superfície celular e para os quais o peptídeo beta amiloide possui afinidade, manifestam capacidade de atenuação da sua citotoxicidade (Patel *et al.*, 2006). Relativamente a este nanosistema, foi ainda apurado que os dendrímeros poderiam sequestrar espécies tóxicas e por conseguinte bloquear os efeitos patológicos do referido peptídeo a nível desta membrana. Apesar destas constatações, é necessário continuar a averiguar o potencial destes sistemas através da sua aplicação *in vivo* (Nazem e Mansoori, 2011).

- **Nanopartículas inorgânicas**

É reportado que a administração intravenosa de NP de ouro conjugadas com polioxometalato com estrutura de wells-Dawon (POMD) e com o peptídeo LPFFD poderá ser vantajoso na terapêutica da DA. Verificou-se que a utilização de POMD permitia a inibição da agregação beta amilóide e que o referido peptídeo, o mesmo que se trata de um homólogo parcial do peptídeo beta-amilóide, demonstrava notáveis efeitos de dissociação contra a fibrilogénese. Os resultados deste estudo permitiram concluir que este sistema apresenta um efeito sinérgico, que a acrescentar aos efeitos anteriormente mencionados, promove ainda uma redução da citotoxicidade pelo facto de provocar a diminuição da atividade da peroxidase mediada pelo peptídeo beta-amilóide (Gao *et al.*, 2014)

Tabela I: Nanossistemas referentes ao tratamento da DA.

Nanosistema	Substância que transporta	Via de administração	Referência bibliográfica
Lipossomas	Rivastigmina, Galantamina Querecítina	Intranasal	(Vieira e Gamarra, 2016)
Nanopartículas poliméricas de PBCA	Rivastigmina	Intravenosa	(Fonseca-Santos <i>et al.</i> , 2015)
Nanopartículas de PLGA	Curcumina	N/A	(Mathew <i>et al.</i> , 2012)
Nanopartículas poliméricas de quitosano	Estradiol	Intranasal	(Nazem e Mansoori, 2011)
Nanopartículas lipídicas sólidas	Ácido ferrúlico	N/A	(Bondi <i>et al.</i> , 2009)
Nanopartículas lipídicas sólidas	Piperina	Intraperitoneal	(Fonseca-Santos <i>et al.</i> , 2015)
Dendrímeros conjugados	Ácido Siálico	N/A	(Patel <i>et al.</i> , 2006) (Nazem e Mansoori, 2011)
Nanopartículas de ouro conjugadas com POMD	Peptídeo LPFFD	Intravenosa	(Gao <i>et al.</i> , 2014)

Legenda: N/A – Não aplicável

7. Nanossistemas aplicados ao tratamento da DP

- **Lipossomas**

Demonstrou-se que a aplicação de lipossomas era eficiente para o transporte de fármacos utilizados na terapêutica da DP, como é o caso da levodopa. Inclusivamente, foi constatado que a administração intravenosa de lipossomas modificados com clorotoxina permitia uma melhoria da libertação de dopamina estriatal (Xiang *et al.*, 2012).

Um outro exemplo que espelha o emprego dos lipossomas neste tipo de doenças, foi reportado no estudo que refere a administração intravenosa destes para a entrega do fator de crescimento derivado da linhagem de células glia no SNC. A referida nanoformulação apresentava modificações, entre as quais a presença de um ligando, o anticorpo anti-recetor de transferrina e um polímero, o PEG, na sua composição. Os resultados revelaram que foi

atingida uma terapêutica sustentada a nível dos neurónios do trato nigroestriatal (Vieira e Gamarra, 2016).

- **Nanopartículas poliméricas**

No âmbito das NP poliméricas, são várias as formulações estudadas para o transporte da levodopa. A título de exemplo, foram desenvolvidas NP compostas por PLGA administradas por via subcutânea, tendo o intuito de transportar levodopa e benserazida (um inibidor da descarboxilase utilizado para melhorar a função da levodopa). Uma vez que já havia sido comprovado, que a contínua estimulação dopaminérgica se relacionava com a diminuição da discinesia induzida pela levodopa, foi desenvolvido o sistema supramencionado de modo a alcançar uma libertação sustentada da levodopa ao longo do tempo (Hernando *et al.*, 2016). Outras moléculas alvo de transporte incluem agentes antioxidantes e também fatores neurotróficos. O fator neurotrófico de crescimento, absorvido por NP de PBCA e revestido por polisorbato 80 constitui um nanosistema que demonstrou bons resultados terapêuticos a nível do SNC. Foi inferido que a sua administração intravenosa prevenia a amnésia e melhorava a memória no modelo em questão. Verificou-se ainda a sua eficácia contra os sintomas motores em murganhos induzidos com a doença de Parkinson (Gendelman *et al.*, 2015).

A nicotina é igualmente uma molécula que tem sido alvo de investigação pelo facto de oferecer uma neuroproteção contra uma neurotoxina que está na origem da DP, a encapsulação desta com NP poliméricas revelou-se como um sistema promissor a ser usado neste âmbito. Os resultados de estudos apontam para uma neuroproteção sustentada pela melhoria da biodisponibilidade e subsequente modulação dos indicadores de *stress* oxidativo e apoptose, parâmetros estes que foram medidos tanto *in vivo* como *in vitro* (Tiwari *et al.*, 2013).

- **Nanopartículas lipídicas sólidas**

A utilização de NLS para o transporte de agonistas da dopamina, tais como a bromocriptina, revela-se como uma interessante estratégia em termos de terapêutica da DP; estudos *in vivo* indicaram que a ação antiparkinsoniana da bromocriptina encapsulada em NP, administrada por via intranasal, era superior à observada no fármaco livre. Posto isto, concluiu-se que este tipo de formulações permite estabilizar a concentração plasmática do fármaco, aumentando

a concentração do mesmo no SNC e também a seu tempo de meia-vida. Para além disso, é de salientar o aumento da adesão à terapêutica devido à redução dos efeitos adversos que tendem a surgir a longo prazo. (Cacciatore *et al.*, 2016).

- **Dendrímeros**

A descoberta de que os dendrímeros possuem capacidade de interagir com proteínas, particularmente aquelas que se acumulam no cérebro, despolotou o surgimento de investigação nesta área (Milowska *et al.*, 2011).

Constatou-se que os dendrímeros de poliamidoamina de quarta geração, permitiam a inibição da fibrilação da alfa-sinucleína, a proteína presente nos corpos de Lewys (agregado proteico envolvido na patologia da doença). Posto isto, a redução da agregação da alfa-sinucleína desempenha um importante papel uma vez que afeta a progressão da DP (Newland *et al.*, 2015).

- **Nanopartículas inorgânicas**

Um estudo que se focou na interpretação de resultados obtidos por NP de óxido de cério permitiu inferir que estas exerciam uma neuroproteção parcial em relação a distúrbios da função motora. Tais conclusões foram retiradas com base em modelos de ratos, nos quais a DP tinha sido induzida por um análogo da dopamina, a 6-Hidroxi-dopamina, responsável pela geração de espécies reativas de oxigénio e eventualmente citotoxicidade relacionada com o stress oxidativo. A utilização de NP de óxido de cério traduziu-se numa melhoria em termos da performance motora graças ao efeito antioxidante e anti-apoptótico (Hegazy *et al.*, 2017).

Tabela II: Nanosistemas referentes ao tratamento da DP.

Nanosistema	Substância que transporta	Via de administração	Referência bibliográfica
Lipossomas com Clorotoxina	Levodopa	Intravenosa	(Xiang <i>et al.</i> , 2012)
Lipossomas de PEG	Fator de crescimento derivado da linhagem de células glia	Intravenosa	(Vieira e Gamarra, 2016)
Nanopartículas poliméricas de PLGA	Levodopa Benserazida	Subcutânea	(Hernando <i>et al.</i> , 2016)
Nanopartículas poliméricas de PBCA	Fator neurotrófico de crescimento	Intravenosa	(Gendelman <i>et al.</i> , 2015)
Nanopartículas poliméricas	Nicotina	Intraperitoneal	(Tiwari <i>et al.</i> , 2013)
Nanopartículas lipídicas sólidas	Bromocriptina	Intranasal	(Cacciatore <i>et al.</i> , 2016)
Dendrímeros de poliamidoamina	N/A	N/A	(Milowska <i>et al.</i> , 2011) (Newland <i>et al.</i> , 2015)
Nanopartículas de óxido de cério	6-hidroxidopamina	N/A	(Hegazi <i>et al.</i> , 2017)

Legenda: NA (não aplicável)

8. Limitações das NP

Ainda que sejam evidentes as vantagens deste tipo de nanoformulações, é necessário ter em conta as limitações a estas associadas (Cupaioli *et al.*, 2014).

Uma das problemáticas relaciona-se com o baixo tempo de circulação das NP no sangue, graças ao rápido uptake deste tipo de substâncias pelo sistema reticuloendotelial. Tal, provoca a falência da terapêutica dada a quantidade insuficiente de fármaco na corrente sanguínea e conseqüentemente ao nível do SNC (Miranda e Figueiras, 2014).

A possível toxicidade induzida pelas NP representa um dos principais problemas no seu desenvolvimento. A citotoxicidade pode ser gerada pelos produtos resultantes da sua degradação (Upadhyay, 2014). Porém, também poderá ser resultado da funcionalização da superfície da NP com certas substâncias (tais como as proteínas catiónicas) capazes de alterar significativamente as respostas biológicas e induzir neurotoxicidade (Masserini, 2013). Posto isto, torna-se imperativo a realização de mais estudos que permitam estabelecer uma relação de risco-benefício da utilização destes sistemas bem como ultrapassar as limitações enumeradas (Miranda e Figueiras, 2014).

9. Considerações Finais

Torna-se evidente que a aplicação de nanosistemas no contexto da neurociência representa uma abordagem auspiciosa para a terapêutica das doenças do foro neurológico.

A utilização das NP como nanovetores permite a entrega de moléculas neuroativas como fármacos e fatores de crescimento a nível do cérebro, oferecendo diversas vantagens em relação às terapêuticas convencionais, as mesmas que atualmente se encontram apenas direcionadas para o tratamento sintomático e não para o impedimento da progressão da doença. Atualmente, são várias as NP que se encontram em investigação por forma a serem aperfeiçoadas as suas características.

De entre os nanosistemas mencionados, é possível concluir que as NP lípidicas sólidas constituem o sistema mais vantajoso, nomeadamente no referente à maior estabilidade de menor toxicidade que apresentam.

Ainda que, no geral, as NP se revelem como adequados veículos de transporte de moléculas, estas exibem algumas limitações em termos de desenvolvimento, sendo que aquela que causa maior preocupação se relaciona com a questão da possível neurotoxicidade por elas gerada. Neste campo, os estudos reportam ainda alguns dados contraditórios, sendo que a perpetuação da investigação acerca deste tópico se torna imperativa.

Em termos futuros, e dado o potencial das NP como DDS revela-se crucial a interdisciplinaridade de competências de diferentes profissionais, possibilitando não só a criação de novos tratamentos como também a melhoria em termos de desenvolvimento de estruturas. É neste contexto que o farmacêutico, sobretudo a nível industrial, poderá assumir um papel relevante, promovendo a valorização desta profissão polivalente através do envolvimento em áreas emergentes como é o caso da nanotecnologia.

10. Referências Bibliográficas

- ALIVISATOS, A. Paul et al. - **Nanotools for neuroscience and brain activity mapping.** ACS Nano. (2013) 1850-1866.
- ALYAUTDIN, Renad et al. - **Nanoscale drug delivery systems and the blood–brain barrier.** International Journal of Nanomedicine. (2014) 795.
- BONDI, M. L et al. - **Ferulic Acid-Loaded Lipid Nanostructures as Drug Delivery Systems for Alzheimer’s Disease: Preparation, Characterization and Cytotoxicity Studies.** Current Nanoscience. Vol. 5 N°1 (2009) 26-32.
- BERNARDI, Andressa et al. - **Indomethacin-loaded lipid-core nanocapsules reduce the damage triggered by A β 1-42 in Alzheimer’s disease models.** International Journal of Nanomedicine. (2012) 4927-4942.
- CACCIATORE, Ivana et al. - **Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for the treatment of neurodegenerative diseases.** Expert Opinion on Drug Delivery. (2016) 1121-1131.
- CETIN, Mesut et al. - **Nanotechnology applications in neuroscience: Advances, opportunities and challenges.** Klinik Psikofarmakoloji Bulteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology. Vol. 22, N°2 (2012) 115-119.
- CONNOLLY, Barbara S.; LANG, Anthony E. - **Pharmacological Treatment of Parkinson Disease.** Jama. Vol. 311, N°16 (2014) 1670-1680
- CUPAIOLI, Francesca A. et al. - **Engineered nanoparticles. How brain friendly is this new guest?** Progress in Neurobiology. (2014) 1-16.
- ESTEVES, Marta et al. - **Retinoic acid-loaded polymeric nanoparticles induce neuroprotection in a mouse model for parkinson’s disease.** Frontiers in Aging Neuroscience. Vol. 7, (2015) 1-10.
- FIGUEIRAS, Ana Rita et al. - **Nanotecnologia na saúde: aplicações e perspetivas Nanotechnology in healthcare: applications and perspective.** Boletim Informativo Geum. Vol. 5, N°2 (2014) 14-26.
- FONSECA-SANTOS, Bruno et al. - **Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer’s disease.** International Journal of Nanomedicine. (2015) 4981-5003.

GALIMBERTI, Daniela; SCARPINI, Elio - **Disease-modifying treatments for Alzheimer's disease**. Therapeutic Advances in Neurological Disorders. (2011) 203-216.

GANDHI, Mayank et al. - **Nanotechnology in Blood Brain Barrier: A Review**. International Journal of Pharmaceutical & Biological. Vol.1, (2010) 37-43.

GAO, Nan et al. - **Gold-nanoparticle-based multifunctional amyloid- β inhibitor against Alzheimer's disease**. Chemistry - A European Journal. (2014) 1-8.

GENDELMAN, Howard E. et al. - **Nanoneuromedicines for degenerative, inflammatory, and infectious nervous system diseases**. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine. (2014) 751-767.

HEGAZY, Maha Abd Elkader et al. - **The possible role of cerium oxide (CeO₂) nanoparticles in prevention of neurobehavioral and neurochemical changes in 6-hydroxydopamine-induced parkinsonian disease**. Alexandria Journal of Medicine. (2017).

HERNANDO, Sara et al. - **Advances in nanomedicine for the treatment of Alzheimer's and Parkinson's diseases**. Nanomedicine. (2016) 61-79.

KUMAR, Challa S. S. R. - **Nanotechnology tools in pharmaceutical R&D**. Materials Today. Vol.12, (2009) 24-30.

MASSERINI, Massimo - **Nanoparticles for Brain Drug Delivery**. ISRN Biochemistry. (2013) 1-18.

MATHEW, Anila et al. - **Curcumin loaded-PLGA nanoparticles conjugated with Tet-1 peptide for potential use in Alzheimer's disease**. PLoS ONE. Vol.7, (2012).

MILOWSKA, Katarzyna et al. - **PAMAM G4 dendrimers affect the aggregation of-synuclein**. International Journal of Biological Macromolecules. Vol. 48, (2011) 742-746.

MIRANDA, Alexandra; FIGUEIRAS, Ana Rita Ramalho - **Aplicações da nanotecnologia em doenças do foro neurológico: vantagens e desafios Nanotechnology applications in forum neurological diseases: benefits and challenges**. Boletim Informativo Geum. Vol.5, N°4 (2014) 14-30. ISSN 2237-7387

NAZEM, Amir; MANSOORI, G. Ali. - **Nanotechnology for Alzheimer's disease detection and treatment**. Insciences Journal. (2011) 169-193.

NEWLAND, Ben et al. - **Prospects for polymer therapeutics in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders**. Progress in Polymer Science. (2015) 79-112.

PAIXÃO, Ailma Oliveira et al. - **Doença de Parkinson: uma desordem neurodegenerativa**. Cadernos de Graduação - Ciências Biológicas e da Saúde. Vol. I, N°6 (2013) 57 – 65. ISSN 2316-3151.

PATEL, Dhara et al. - **Attenuation of β -amyloid induced toxicity by sialic acid-conjugated dendrimeric polymers**. Biochimica et Biophysica Acta 1760 (2006) 1802-1809.

RAMOS-CABRER, Pedro; CAMPOS Francisco - **Liposomes and nanotechnology in drug development: focus on neurological targets**. International Journal of Nanomedicine. Vol. 8, (2013) 951-960.

SARAIVA, Claudia et al. - **Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases**. Journal of Controlled Release. (2016) 34-47.

SOUTO, Eliana B.; MÜLLER, Rainer H. - **Lipid nanoparticles (SLN and NLC) for drug delivery**. Nanoparticles for pharmaceutical applications. (2007) 103-122.

TIWARI, Manindra Nath et al. - **Nicotine-encapsulated poly(lactic-co-glycolic) acid nanoparticles improve neuroprotective efficacy against MPTP- induced parkinsonism**. Free Radical Biology and Medicine. (2013) 704-718.

TOSI, Giovanni et al. - **The «fate» of polymeric and lipid nanoparticles for brain delivery and targeting: Strategies and mechanism of blood-brain barrier crossing and trafficking into the central nervous system**. Journal of Drug Delivery Science and Technology. (2016) 66-76.

UPADHYAY, Ravi Kant - **Drug delivery systems, CNS protection, and the blood brain barrier**. BioMed Research International. (2014).

VIEIRA, Débora B.; GAMARRA, Lionel F. - **Getting into the brain: Liposome-based strategies for effective drug delivery across the blood? Brain barrier**. International Journal of Nanomedicine. (2016) 5381-5414.

XIANG, Yu et al. - **Chlorotoxin - modified stealth liposomes encapsulating levodopa for the targeting delivery against the Parkinson's disease in the MPTP-induced mice model**. Journal of Drug Targeting. (2012) 67-75.