



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Adriana Marques Ribeiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “The Role of the Blood-Brain Barrier and the Application of Nanomedicines in Neurodegenerative Diseases” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, do Major Farmacêutico Paulo Santos e da Professora Doutora Eliana Souto apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Adriana Marques Ribeiro


Relatório de Estágio e Monografia intitulada “The Role of the Blood-Brain Barrier and the Application of Nanomedicines in Neurodegenerative Diseases” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, do Major Farmacêutico Paulo Santos e da Professora Doutora Eliana Souto, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2019

Eu, Adriana Marques Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014204499, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “The Role of the Blood-Brain Barrier and the Application of Nanomedicines in Neurodegenerative Diseases” 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, 11 de julho de 2019.



(Adriana Marques Ribeiro)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de deixar os meus mais sinceros agradecimentos:

À Professora Doutora Eliana Maria Barbosa Souto, por me encorajar quando faltava a confiança, pela cooperação, pelo apoio e pela dedicação naquele que foi o meu último desafio do percurso académico.

Ao Major Farmacêutico Paulo César Esteves Santos e restante equipa do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, por me terem recebido tão bem na Sucursal de Coimbra, pela prontidão na ajuda e no ensino, e pelo incentivo diário para me tornar numa estagiária melhor.

À minha família, por fazerem de mim o que sou hoje, por me instruírem a amar a vida e por me ensinarem a acreditar em mim.

Ao meu namorado, por ser a melhor pessoa que conheço e por me fazer querer ser uma pessoa melhor todos os dias.

Aos meus amigos, por todas as aventuras e memórias, pelas gargalhadas e pela saudade que vão deixar.

Às Mondeguinas, por me terem permitido saborear Coimbra e por me fazerem crescer a cada desafio.

À minha avó Céu, à minha “Memê”, por ter sido o colo, o carinho e por ter acreditado em mim até ao fim. Dedico este trabalho a ela.

“A melhor forma de prever o futuro é criá-lo.”

Peter Ferdinand Drucker

ÍNDICE

PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

RESUMO	1
ABSTRACT	2
ABREVIATURAS	3
1 INTRODUÇÃO	5
2 LABORATÓRIO MILITAR DE PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS: SUCURSAL DE COIMBRA.....	6
2.1 RECURSOS HUMANOS.....	7
2.2 LOCALIZAÇÃO E HORÁRIO DE ATENDIMENTO	8
2.3 CARACTERIZAÇÃO DOS UTENTES	8
2.4 CENTRO DE SAÚDE MILITAR DE COIMBRA	8
2.5 SISTEMA INFORMÁTICO	9
2.6 INFORMAÇÃO E DOCUMENTAÇÃO DISPONÍVEL.....	9
3 ORGANIZAÇÃO E GESTÃO FARMACÊUTICA	10
3.1 FORNECEDORES.....	10
3.2 ENCOMENDAS E RECEÇÕES.....	10
3.3 ARMAZENAMENTO E CONTROLO DE PRAZOS DE VALIDADE.....	11
3.4 DEVOLUÇÕES.....	11
3.5 PROCESSO DE DISPENSA.....	12
3.6 PROCESSAMENTO DO RECEITUÁRIO E FECHO DO MÊS	13
4 INTERVENÇÃO E ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO	15
4.1 PAPEL DO FARMACÊUTICO NA FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	15
4.2 RELAÇÃO COM O UTENTE.....	15
4.3 A ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO	16
4.3.1 CASOS PRÁTICOS.....	17
5 ANÁLISE SWOT	19
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25

7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
8	ANEXOS.....	27
	ANEXO I – PEDIDO DE ENCOMENDA.....	27
	ANEXO II – RECEÇÃO DE ENCOMENDA	28
	ANEXO III – SISTEMA INFORMÁTICO SPHARM®	39
	ANEXO IV – NOTA DE DEVOLUÇÃO.....	30

PARTE II – MONOGRAFIA: THE ROLE OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER AND THE APPLICATION OF NANOMEDICINES IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

	RESUMO	32
	ABSTRACT	33
	ABREVIATIONS	34
1	INTRODUCTION.....	36
2	THE MOST COMMON NEURODEGENERATIVE DISEASES IN THE PRESENT	38
3	THE BBB – BLOOD BRAIN BARRIER.....	40
4	CONVENTIONAL PHARMACOLOGICAL TREATMENTS.....	41
5	NANOMEDICINES	43
6	CONCLUSIONS.....	55
7	REFERENCES.....	56

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos – Sucursal de Coimbra

RESUMO

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, através do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tem como objetivo preparar os alunos para o desenvolvimento de atividades relacionadas com o medicamento e com a Saúde.

Uma das áreas fundamentais, e também das mais antigas, com origem nos antigos boticários e nas suas boticas, é a Farmácia de Oficina ou, como atualmente é conhecida, a Farmácia Comunitária. “Comunitária” advém de comunidade, na sua capacidade de destinatária da ação farmacêutica, englobada no objetivo da promoção do bem-estar e da saúde e não apenas da ausência da doença.

O relatório de estágio, elaborado sob a forma de análise SWOT visa expor a experiência do estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Sucursal de Coimbra do Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos no decorrer do último ano do mestrado.

PALAVRAS-CHAVE: Análise SWOT, Farmácia Comunitária, Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, Sucursal de Coimbra.

ABSTRACT

The Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, through the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences, has the aim to prepare the students for the development of activities related to Health and Medicines.

One of the fundamental areas and one of the oldest ones, dated back to the old apothecaries, is Community Pharmacy. This area relates us to Community, the recipient of the pharmacist's role in providing health care, through the promotion of health and well-being and not only by the absence of disease.

The internship report, based on SWOT analysis, gives an overlook about the experience of the Internship in Community Pharmacy, carried out in the Military Laboratory of Chemical and Pharmaceutical Products, in Coimbra's branch, over the course of the last academic year of the Integrated Master.

KEYWORDS: SWOT analysis, Community Pharmacy, Military Laboratory of Chemical and Pharmaceutical Products, Coimbra's branch.

ABREVIATURAS

ARS – Administração Regional de Saúde

CHUC – Centro Hospitalar e Universidade de Coimbra

CNPEM – Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

CSMC – Centro Saúde Militar de Coimbra

CVP – Cruz Vermelha Portuguesa

DCI – Denominação Comum Internacional

DFA – Deficientes das Forças Armadas

FAP – Forças Armadas Portuguesas

FCE – Farmácia Central do Exército

FH – Farmácia Hospitalar

FHNM – Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos

FNDs – Forças Nacionais Destacadas

HMR2 – Hospital Militar Regional nº 2

IASFA/ADM – Instituto da Assistência na Saúde das Forças Armadas - Assistência da Doença ao Militar

INEM – Instituto Nacional de Emergência Médica

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

INMLCF – Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses

LAC – Laboratório de Análises Clínicas

LMPQF – Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

OF – Ordem dos Farmacêuticos

PMC – Preço Médio de Custo

PVA – Preço de Venda do Armazenista

PVP – Preço de Venda ao Público

RA4 – Regimento de Artilharia 4 de Leiria

R114 – Regimento de Infantaria 14 de Viseu

SAD/GNR – Saúde e Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicana

SAD/PSP – Saúde e Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública

SC – Sucursal de Coimbra

SICAD – Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e Dependências

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

I INTRODUÇÃO

De boticários a farmacêuticos um longo caminho foi percorrido. Em Portugal, a profissão farmacêutica data de 1449 e muito tem evoluído ao longo dos tempos. Nos últimos anos, a atividade farmacêutica centrou-se progressivamente na saúde do cidadão, vindo a colocar esta profissão no serviço primário de apoio às populações. Hoje em dia, a farmácia comunitária engloba um leque de serviços ao mesmo tempo variados e direcionados para as diferentes necessidades da população. A ampla localização das farmácias e as competências técnico-científicas dos seus recursos têm oferecido garantia de acessibilidade ao medicamento e igualdade de cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos revelando-se aliadas importantes do Serviço Nacional de Saúde (SNS). O farmacêutico comunitário tem uma posição privilegiada e pode contribuir positivamente na gestão e otimização da terapêutica, na revisão da medicação, na administração de medicamentos, medição de parâmetros bioquímicos, identificação de pessoas e situações de risco, promoção da saúde e deteção precoce de diversas patologias. Que não fica esquecida a valência farmacoterapêutica: como profissional do medicamento que é, e em conjunto com os demais profissionais de saúde, tem a competência de promover o uso correto do medicamento e de assegurar a sua farmacovigilância. A confiança no medicamento e no farmacêutico tem crescido bem como a sua intervenção na Saúde Pública pelo que apostar na integração do farmacêutico no serviço do SNS conduziu a benefícios extraordinários. A promoção da saúde ambiental, da saúde pública, humana e animal estabelece um ciclo no qual o farmacêutico pode ocupar um lugar de destaque [1].

O estágio em Farmácia Comunitária permite assim convergir os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do mestrado com uma realidade pouco vivenciada: o contacto com o utente. No presente relatório é apresentada uma análise SWOT do Estágio em Farmácia Comunitária realizado por mim, no Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos (LMPQF) – Sucursal de Coimbra (SC) iniciado no dia 7 de janeiro de 2019 e finalizado no dia 18 de junho de 2019, sob a orientação do Major Farmacêutico Paulo César Santos e restante equipa, onde me foi permitido aprender, consolidar e aplicar conhecimentos contribuindo assim para a realização de um estágio em pleno, bem como para o meu futuro enquanto profissional de saúde.

2 LABORATÓRIO MILITAR DE PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS: SUCURSAL DE COIMBRA

Da Farmácia Central do Exército (FCE) ao Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos, 101 anos de história compõem uma das estruturas mais importantes do Exército Português. A FCE, criada no dia 16 de fevereiro do ano de 1918 com a finalidade de possibilitar apoio logístico e sanitário aos militares portugueses, necessidade invocada pela 1ª Guerra Mundial, passou a Laboratório Militar de Produtos Químicos e Farmacêuticos no dia 19 de março de 1947 pela Lei nº 2 020, findava a 2ª Guerra Mundial. Na sequência desta, foram surgindo novos medicamentos para além das atividades logísticas que se impunham, assinalando o LMPQF como o “pai da indústria farmacêutica nacional”. Outras necessidades assomaram-se, fazendo com que a atividade do LMPQF evoluísse: vieram as Guerras de Independência das Ex-Colónias cuja resposta foi a instalação de Delegações junto aos Hospitais Militares nos territórios do Ultramar – surgia assim a divisa que ainda hoje apresentam “*Semper et ubique*” (“Sempre e em todo o lado”). Veio a participação no Formulário Galénico Nacional, a contribuição para a criação da Ordem dos Farmacêuticos (OF), surgiram novas publicações e revisões científicas. Já mais distante da época das colónias, o LMPQF tomou outras direções: o da evolução galénica e a entrada nos mercados, convergindo com o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), instituindo a Denominação Comum Internacional (DCI) e regras de controlo de qualidade, contribuindo cientificamente na elaboração da IV Farmacopeia Portuguesa (edição de 1935 e edição 1936) e reestruturando a logística industrial de modo a dar resposta à evolução da época [2].

Quando se menciona o LMPQF, destacam-se as suas missões: o apoio logístico na produção, aquisição e distribuição de medicamentos, material sanitário, dispositivos médicos e reagentes, o estabelecimento de reservas estratégicas para situações de emergência (caso de surtos – lembremos o caso do Oseltamivir aquando da Gripe A – ou em situações de suspensão/ausência no mercado), formação de quadros militares, apoio farmacêutico aos militares e às suas famílias, exercício de serviços analíticos e de sanitarismo, ações de investigação e desenvolvimento e apoio a unidades hospitalares militares e outros centros de saúde como sejam hospitais civis, clínicas e instituições como o SICAD (Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e Dependências), o INMLCF (Instituto Nacional de Medicina Legal e Ciências Forenses), CVP (Cruz Vermelha Portuguesa), o INEM (Instituto Nacional de Emergência Médica) e instituições de ensino.

Em 1918 abrem as delegações de Porto e Coimbra, esta última junto ao Hospital Militar Regional nº2 (HMR2) – atualmente CSMC (Centro de Saúde Militar de Coimbra) – que surge da necessidade de estender a atividade do LMPQF a todo o território nacional (surgiram também sucursais em Santa Margarida, Oeiras, Lumiar, Olivais e Évora). Descentralizando a ação do LMPQF, o reabastecimento farmacêutico passou a ser mais rápido, mais eficaz e menos oneroso. Atualmente, a SC serve de apoio a entidades militares regionais: primariamente ao CSMC, mas também ao Regimento de Artilharia 4 de Leiria (RA4), Regimento de Infantaria 14 de Viseu (RI14) e ao Quartel-General de Brigada de Intervenção. Apoiar também entidades civis como são exemplos o CHUC (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra) e a ARS centro (Administração Regional de Saúde).

O LMPQF carrega atualmente o legado histórico e científico da FCE, bem como as tradições da farmácia militar portuguesa e é considerado uma entidade pioneira na indústria do medicamento e na sustentabilidade da saúde em Portugal. A sua intervenção é constantemente elogiada no apoio logístico às Forças Armadas Portuguesas (FAP), quer em situações de guerra quer de paz, como acontece atualmente nos Teatros de Operações nas Guerras de África, onde há forças nacionais destacadas [2].

Em 2015, o LMPQF obteve a medalha de Honra da Ordem dos Farmacêuticos. No dia 12 de fevereiro de 2018, aquando do seu centenário, o LMPQF foi feito Membro-Honorário da Ordem Militar de Avis. No dia 15 de janeiro de 2019, foi-lhe atribuído o Prémio de Boas Práticas 25+ pelo INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P). Em março de 2019, o LMPQF foi de reconhecida ajuda no auxílio a Moçambique, aquando dos efeitos da passagem do Ciclone Idai.

2.1 Recursos Humanos

Na Sucursal de Coimbra do LMPQF trabalha uma equipa constituída por 4 elementos, dotada de um extraordinário profissionalismo, quer na vertente técnico-científica quer na parte das relações interpessoais e no aconselhamento farmacêutico e que, apesar de trabalharem num ambiente de interajuda, têm as suas funções distribuídas sensivelmente em três ramos: (1) administração, contabilidade e finanças, (2) atendimento ao público e (3) *BackOffice*:

- Major Farmacêutico Paulo Santos – Farmacêutico e Chefe da Sucursal;
- Alferes Jorge Ferreira – Técnico de Farmácia;
- Dr. Victor Rodrigues – Farmacêutico Diretor- Técnico;

- Sra. Celeste Casquilho – Técnica Administrativa.

2.2 Localização e Horário de Atendimento

O horário de atendimento ao público é feito desde as 8:30h às 17:30h, havendo uma pausa para almoço das 12:30h às 14:00h. Encerra nos feriados nacionais e municipais, assim como em ocasiões de inventário (semestral). O LMPQF não estabelece serviços permanentes, de reforço ou de disponibilidade e está aberto apenas nos dias úteis. O horário da farmácia articula-se com o horário das consultas do CSMC, uma vez que grande parte dos utentes que a frequentam fazem o circuito centro de saúde-farmácia para comprar os medicamentos e produtos que foram indicados ou prescritos. A SC localiza-se na Rua Vandelli, junto ao CSMC, tendo como ponto de referência o Jardim Botânico da Universidade de Coimbra.

2.3 Caracterização dos Utentes

Uma das missões do LMPQF é o apoio aos militares e famílias, titulares dos subsistemas dos vários ramos das Forças Armadas: Instituto da Assistência na Saúde das Forças Armadas – Assistência da Doença ao Militar (IASFA/ADM), que é o resultado da junção dos três antigos subsistemas de saúde que pertenciam aos três ramos das FAP: Exército, Marinha e Força Aérea. O subsistema ADM é o principal subsistema atendido na Sucursal. Dos seus detentores, há beneficiários portadores da portaria nº 1034/2009, de 11 de setembro: Deficientes das Forças Armadas (DFA). Um DFA é um cidadão português que sofreu uma perda ou uma diminuição da capacidade geral de subsistência por debilitação física ou psicológica, ao serviço das FAP. Há também apoio aos elementos dos subsistemas de saúde da Guarda Nacional Republicana (SAD/GNR - Saúde e Assistência na Doença da Guarda Nacional Republicana) e Polícia de Segurança Pública (SAD/PSP - Saúde e Assistência na Doença da Polícia de Segurança Pública).

2.4 Centro de Saúde Militar de Coimbra

Antigo Hospital Militar, o CSMC é detentor de várias capacidades: consulta aberta, consultas externas em variadas especialidades, cirurgia de ambulatório e meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica.

Estabeleceu-se nas instalações atuais há 101 anos uma vez que em 1918 imperava a necessidade de melhorar a saúde militar, nomeadamente em Coimbra. Por um lado, os militares feridos da Grande Guerra; por outro, o surto de “gripe espanhola” que afetou muitos

militares portugueses. Cem anos se passaram, mas a missão mantém-se fiel à inicial: resolver os desafios da saúde militar de hoje. O apoio sanitário às FNDs (Forças Nacionais Destacadas) está na primeira linha de atuação, bem como o apoio logístico dos exercícios militares. Isto acontece devido à colaboração entre LMPQF (sob a forma da Sucursal de Coimbra) e Departamento de Saúde Operacional do CSMC.

O fornecedor exclusivo da Farmácia Hospitalar (FH) do CSMC é a Sucursal de Coimbra, fornecendo medicamentos, gases medicinais, material de penso e material médico-farmacêutico. A FH distribui estes medicamentos e material requerido pelos restantes serviços hospitalares. A Sucursal fornece ainda o Laboratório de Análises Clínicas (LAC) do CSMC.

2.5 Sistema Informático

O sistema informático utilizado na SC é o SPharm[®] sendo a empresa gestora do sistema, a SoftReis[®]. Diariamente, via *modem*, é atualizada a base de dados do sistema permitindo assim uma constante atualização e uma mais fácil gestão da farmácia. Desde os registos de dispensa às encomendas, passando pelas devoluções e ainda pelo alerta de interações medicamentosas, este sistema oferece múltiplas capacidades que auxiliam o exercício da atividade farmacêutica na farmácia.

2.6 Informação e Documentação disponível

Devido à necessidade de constante atualização científica, a SC dispõe de um ponto de informação onde é possível tirar dúvidas e aprofundar o conhecimento sobre determinado assunto, num local de fácil acesso. Encontram-se neste ponto várias composições imprescindíveis na prática farmacêutica como por exemplo a Farmacopeia Portuguesa VI (Edição Oficial de 1997) ou o Prontuário Terapêutico. A internet como ferramenta quase obrigatória no dia-a-dia da farmácia também oferece possibilidade de consulta de vários sites que possibilitam esta atualização (como por exemplo o do site do INFARMED).

3 ORGANIZAÇÃO E GESTÃO FARMACÊUTICA

3.1 Fornecedores

A SC tem vários fornecedores sendo os mais comuns a Cooprofar, a Empifarma/Magium, a OrtoStar, a BioMérieux, a Abbott, a Talinamed, a Medical Import, a B.Braun, a Labesfal, a Quantum, a Ortomilenio e ainda o Armazém Logístico Central do LMPQF, em Lisboa. A escolha do fornecedor depende dos produtos de saúde e medicamentos requeridos pelos utentes e/ou entidades apoiadas pela farmácia, bem como da previsão de saída dos produtos que a farmácia faz. Tudo é devidamente pensado para que se possa ter um *stock* adequado às exigências invocadas no dia-a-dia da farmácia.

3.2 Encomendas e Receções

Ao longo do dia vão chegando à farmácia as encomendas dos vários fornecedores. A hora da chegada depende dos pedidos e das rotas acordadas entre farmácia e fornecedores. A ferramenta de auxílio neste processo é o sistema informático supramencionado, mas também o telefone quando a situação exige uma resposta mais célere. Os produtos encomendados chegam e são rececionados para darem entrada no *stock*, ficando assim disponíveis para dispensa.

No *SPharm*[®] é possível registar produto a produto, mediante as quantidades de cada um. São registados o Preço Médio de Custo (PMC) e o Preço de Venda ao Público (PVP). No caso dos produtos NETT (produtos cuja margem é livre), os PVPs são calculados mediante fórmulas decididas pela farmácia e que têm em conta as margens instituídas pela SC. As margens da SC diferem consoante os produtos sejam destinados à FH e LAC ou à dispensa na própria sucursal. Os Leites e Suplementos Alimentares apresentam uma margem inferior aos restantes medicamentos e produtos dispensados. A SC faz um desconto de 10% em todos os medicamentos e produtos de saúde dispensados, com a exceção dos produtos não NETT com Preço de Venda do Armazenista (PVA) superior a 50 euros, fazendo apenas 5% de desconto (uma vez que a partir deste valor de PVA, a margem da farmácia é fixa) [3].

Durante este processo, o farmacêutico é responsável pela gestão deste *stock* sendo da sua responsabilidade assegurar que os produtos chegam em boas condições e nas quantidades requeridas, que os medicamentos psicotrópicos vêm identificados e os medicamentos termolábeis devidamente acondicionados no frio. Em suma, é necessário

assegurar, desde que o medicamento chega a farmácia até que é cedido ao doente, que mantém as suas características de qualidade, segurança e eficácia.

3.3 Armazenamento e Controlo de prazos de validade

O armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde é realizado em condições de temperatura e humidade relativa adequadas, cujos valores são medidos e registados diariamente. De um modo geral, os MNSRM e alguns dispositivos médicos encontram-se na zona de atendimento, fora do alcance dos utentes, enquanto que os MSRMs e a maioria dos dispositivos médicos encontram-se no interior da farmácia, numa zona de acesso restrito aos funcionários. Os dispositivos médicos estão armazenados em estantes e armários destinados a esse fim enquanto que os medicamentos são guardados num armário grande com várias gavetas onde estão organizados por forma farmacêutica, ordem alfabética, dosagem, quantidade e nome de laboratório. Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes são reservados num local exclusivo, também de acesso restrito a profissionais e são acompanhados por um documento que assinala as suas movimentações. O frigorífico está equipado com um sistema de monitorização e registo de temperatura que se destina ao armazenamento dos produtos termolábeis. Existem espaços reservados para os produtos cujo prazo de validade termina nos três meses seguintes, de modo a garantir a manutenção da validade das embalagens dos medicamentos destinados a dois meses de tratamento. Este controlo é realizado mensalmente, de modo a que a sua devolução seja feita atempadamente. Uma das primeiras atividades dos estagiários é realizar este controlo, devido ao seu carácter formativo, que permite um primeiro contacto com os produtos, as suas embalagens e características.

3.4 Devoluções

Há vários motivos para realizar devoluções, sendo a mais comum a proximidade do prazo de validade. Também se realizam com alguma frequência devoluções para transferência de produtos de saúde e medicamentos para outras sucursais do LMPQF, devoluções devido a artigos faturados e não pedidos, devido a inconformidades ou para retirada do mercado de lotes de medicamentos e produtos de saúde, invocada através de circulares do INFARMED. São geradas notas de devolução em triplicado, ficando a terceira nota arquivada na farmácia enquanto que as duas primeiras são enviadas, assinadas e carimbadas, juntamente com os artigos. A nota de devolução contém os códigos dos mesmos, bem como as quantidades, os números das faturas correspondentes e o motivo da devolução. É gerado em tempo real um número de identificação aquando da validação por parte da Autoridade Tributária. No caso

da devolução se justificar através de uma circular, a mesma tem de ser mencionada na devolução. O fornecedor pode assim aceitar ou recusar os artigos devolvidos. Há 3 situações que podem ocorrer: o fornecedor elabora uma nota de crédito com valor igual ou inferior; ocorre troca por produto (igual ou da mesma empresa) ou a devolução não é aceite. No último caso, os itens regressam à farmácia e são armazenados enquanto aguardam autorização por parte da sede para procederem à sua inutilização e conseqüente abate à carga (quebra).

3.5 Processo de dispensa

Aquando da dispensa, o farmacêutico tem de ser capaz de, no mesmo ato, realizar a dispensa (cumprindo todas as normas administrativo-legais) e o aconselhamento farmacêutico, assegurando o uso racional do medicamento e do produto de saúde.

Existem regras a ter em conta na hora do atendimento para que tudo ocorra da maneira correta. De um modo geral, há que ter em conta que:

- Existem receitas manuais e eletrónicas (estas últimas podem ser materializadas ou desmaterializadas). As receitas podem ser renováveis (são obrigatoriamente eletrónicas e a validade é de 6 meses) ou não renováveis (podem ser tanto eletrónicas como manuais, sendo a validade de 30 dias após emissão) [4].
- Cada medicamento tem um código CNPEM (Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos). Este código contém várias informações como a DCI, dosagem, forma farmacêutica e tamanho da embalagem. Este código é importante, na medida que nos permite aceder a todo o grupo homogéneo e escolher entre os artigos disponíveis, genéricos e de marca, o que melhor satisfaz a necessidade do utente [4].
- É possível a prescrição por designação comercial ou do titular. Isto é válido quando não há alternativa, não haja comparticipação ou mediante justificação do prescritor. As justificações técnicas para as exceções à prescrição por DCI são [4]:
 - Exceção a) do nº3 do art.6º - Margem ou índice terapêutico estreito: isto está limitado ao conjunto de medicamentos previamente identificado pelo INFARMED.
 - Exceção b) do nº3 do art.6º - Reação adversa prévia: só em casos de reações previamente reportadas ao INFAMED.

- Exceção c) do nº3 do art.6º - Continuidade de tratamento superior a 28 dias: neste caso, o utente pode optar por medicamentos com a mesma DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho de embalagem similares ao prescrito, desde que sejam de preço inferior.
- A dispensa de medicamentos e dispositivos médicos aos DFAs tem alguma especificidade. No que toca aos medicamentos, os DFAs usufruem de 100% de comparticipação através de um regime de complementaridade entre o SNS e o IASFA/ADM. No caso dos dispositivos médicos, possuem também comparticipação de 100% quando há prescrição precedente de instituições de saúde militares sendo esta integralmente da responsabilidade do IASFA/ADM. Nos casos dos DFAs, é importante confirmar a existência da Portaria nº 1034/2009, de 11 de setembro no cartão de beneficiário do utente, que confirma o título de DFA, assim como a validade do cartão para que essa comparticipação possa ocorrer.

3.6 Processamento do Receituário e Fecho Mês

Uma das alterações mais importantes que veio alterar o funcionamento da sucursal foi a Lei 114/2017 do Orçamento de Estado de 29 de dezembro de 2017, cujo artigo 197º diz que “a comparticipação às farmácias, relativamente a medicamentos, por parte da ADSE, dos SAD e da ADM, incluindo neste caso os pontos de dispensa de medicamentos vulgarmente designados por farmácias militares, é assumida pelo SNS” [5]. Isto veio fazer com que o LMPQF comesse a faturar ao SNS. Assim sendo, também o processamento do receituário, cujo objetivo é o pagamento à farmácia dos valores gastos na comparticipação dos artigos dispensados, sofreu alterações.

No que toca às receitas eletrónicas desmaterializadas, os dados da receita ficam registados no momento da dispensa e são comunicados à Base de Dados Nacional de Prescrição (BDNP), pelo que o controlo destes artigos é feito de maneira informática através de registos constantes nesta base de dados. A validação da dispensa desse receituário é feita automaticamente *online* no momento do atendimento [4]. Neste momento, estas receitas são numeradas sequencialmente, sendo que no final do mês é remetida uma guia-fatura para a entidade responsável.

Relativamente às receitas manuais e eletrónicas materializadas, é necessário o processamento deste receituário para que possa ocorrer o ressarcimento. É muito importante que as receitas não sejam devolvidas pois, nesse caso, não ocorre pagamento até regularização

das mesmas. Para que tal não aconteça, as receitas são conferidas diariamente para que fiquem garantidos os elementos obrigatórios bem como a segurança da dispensa. Nas receitas eletrônicas materializadas é confirmada a existência da assinatura do médico, enquanto que nas receitas manuais é comprovada a existência do número da receita, da data correta, da vinheta, carimbo e assinatura do médico, carimbo do serviço, número do SNS e, caso haja, exceção que justifica a utilização da receita manual, visivelmente assinalada [6]. No caso dos DFAs é importante que esteja presente também o número de beneficiário da ADM atualizado.

No último dia útil é realizado o fecho do mês de modo a que a documentação esteja na sede no dia 8 do mês seguinte. No final de cada mês, as receitas são organizadas em lotes de trinta unidades (à exceção do último, que pode conter um número inferior de receitas) e são emitidos os seguintes documentos:

- Verbete de Identificação de Lote – contém o número de receitas desse lote, a quantidade dos artigos dispensada e a importância total (PVPs, encargos para o utente e valores de participação);
- Relação Resumo de Lotes – é uma identificação de todos os lotes por subsistema de participação; contém as informações do ponto anterior;
- Mapa de receituário – mapa detalhado de receituário por entidade;
- Fatura relativa as participações dos artigos.

Uma vez as receitas reunidas e a documentação organizada, é tudo enviado para a sede do LMPQF que tem a seu cargo reunir os processos de fecho de mês de todas as sucursais e enviar para as entidades responsáveis.

4 INTERVENÇÃO E ACONSELHAMENTO FARMACÊUTICO

4.1 Papel do farmacêutico na farmácia comunitária

Para a realização de um estágio em Farmácia Comunitária é importante ter sempre presente os direitos e principalmente os deveres de um farmacêutico. O Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos dita que “o farmacêutico é um agente de saúde”, sendo que a “primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral”. De um modo mais particular, “no exercício da sua atividade na farmácia de oficina ou hospitalar, o farmacêutico deve: colaborar com todos os profissionais de saúde, promovendo junto deles e do doente a utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos; assegurar-se que, na dispensa do medicamento, o doente recebe informação correta sobre a sua utilização; dispensar ao doente o medicamento em cumprimento da prescrição médica ou exercer a escolha que os seus conhecimentos permitem e que melhor satisfaça as relações benefício/risco e benefício/custo; assegurar, em todas as situações, a máxima qualidade dos serviços que presta, de harmonia com as Boas Práticas de Farmácia” [7].

O farmacêutico tem o dever de promover o uso racional do medicamento. Segundo as Boas Práticas de Farmácia, isto define-se como a “utilização do medicamento selecionado, dispensado corretamente, tomado na altura e dose certas, com intervalos e duração adequados”. O papel do farmacêutico subsiste após a dispensa, estando a seu encargo ações de farmacovigilância. Esta é definida como a “atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos” [8].

É necessário ter tudo isto presente no dia-a-dia na farmácia para que se possa oferecer ao utente os melhores cuidados de saúde possíveis.

4.2 Relação com o utente

A comunicação com o utente é fundamental para que se possam concretizar os pontos supracitados. É fundamental que o utente tenha confiança no farmacêutico para que haja uma comunicação mais aberta e clara e, conseqüentemente, um maior conhecimento do esquema terapêutico, dos comportamentos do utente e os desfechos que daí possam advir.

Ao longo do estágio, foi possível entender que um longo caminho tem de ser percorrido para que essa relação se estabeleça. Por um lado, há utentes que veem no estagiário alguém que não consegue ajudar as suas necessidades devido à pouca experiência. Por outro, há utentes que aderem mais facilmente ao atendimento e que compreendem a inexperiência como um desafio e não um obstáculo na aprendizagem. Em todo o caso, a conclusão que daqui se retira é que é necessário ter um comportamento de confiança, simpatia e de honestidade sempre! Os utentes querem sentir-se valorizados, compreendidos e escutados. É importante o discurso que se adota: tem de ser claro e adaptado ao utente e à situação. Em suma, esta interação é sempre diferente, de utente para utente e de situação para situação e há sempre espaço para melhorar e evoluir na relação utente-farmacêutico.

4.3 Aconselhamento farmacêutico

O grande desafio de um estagiário é a aplicação dos conhecimentos teóricos ao campo prático, no decurso no estágio. O aconselhamento farmacêutico é um dos pilares da atividade da prestação de cuidados de saúde. Este processo é focado no utente e tem o intuito de fornecer ao utente as ferramentas suficientes para que possa estar habilitado a perceber-se a si próprio, à sua condição, à sua terapêutica e como pode agir para melhorar a sua qualidade de vida, estando presente o respeito pelo medicamento e todos os benefícios e riscos que a ele estão relacionados.

Ao longo do estágio, e devido a um grande grupo de utentes da SC ser de idades já avançadas, muitas das prescrições eram de situações crónicas onde era necessária a confirmação de que o paciente realizava as tomas corretamente, de que não havia presença de interações entre fármacos ou com alimentos, reações adversas ou qualquer outra situação que invalidasse o plano terapêutico instituído.

Por outro lado, situações agudas e autolimitadas que requeiram aconselhamento de MNSRM invocam mais cautela. Estes medicamentos podem ser, muitas vezes, alvo de aquisição fácil, desinformada e imprudente. É importante assegurar a dispensa com base em informações reais e concretas da situação e no conhecimento fundamentado destes medicamentos. Por este motivo, é importante referir a existência de uma lista de situações passíveis de automedicação, que enquadra a utilização e indicação destes medicamentos no processo de automedicação, sendo importante garantir o uso racional do medicamento.

4.3.1 Casos Práticos

Ao longo dos meses, foram surgindo várias oportunidades de colocar em prática, sob supervisão dos profissionais da SC, os conhecimentos teóricos obtidos ao longo do curso. Pode-se destacar três casos práticos que podem testemunhar a integração destes conhecimentos na prática diária do estágio:

Caso Prático nº1

Um militar do sexo masculino surgiu na farmácia com queixas de desconforto nos pés, bolhas, prurido, odor intenso e pele “furada” (maneira que usou para dizer que já tinha fissuras nos pés). Conversei com ele por breves momentos, tentando perceber a sintomatologia, os comportamentos de higiene e situações de risco. Pude constatar que o caso coincidia com uma situação de Pé-de-atleta (uma infecção fúngica causada por um microrganismo chamado *Tinea Pedis*). Estes fungos dermatófitos que se alimentam da queratina da pele desenvolvem-se em ambientes húmidos e quentes como balneários, sapatos e meias. Como o indivíduo fardava diariamente e usava sempre as mesmas botas, sem as colocar a arejar, e “soava muito dos pés devido à correria do dia-a-dia”, acabou por criar condições para a ocorrência de uma infecção fúngica.

Em primeiro lugar, achei por bem dar um aconselhamento não farmacológico de maneira a que o utente compreendesse os fatores de risco a evitar e que medidas adotar para melhorar a situação atual e prevenir casos futuros (desta e outras infeções cutâneas neste local): o mais importante é manter os pés limpos e secos, especialmente nos espaços interdigitais; trocar de meias todos os dias, usar toalhas lavadas e apostar na proteção em espaços como balneários e piscinas (chinelos); não partilhar fómites que estiveram em contacto com os pés, como toalhas, lençóis e roupa para evitar propagação e contágio; deixar respirar o sapato e o pé frequentemente; optar por meias de algodão evitando o tecido sintético e, ainda, no caso de o uso do mesmo calçado ser muito frequente, recorrer a palmilhas que limitem a proliferação fúngica. Alertei ainda que vigiasse os pés para que futuras situações fossem detetadas mais cedo e, assim, tratadas mais cedo também. O senhor foi recetivo a todas estas medidas e procedi ao aconselhamento farmacológico frisando que deveria lavar as mãos depois de aplicar o tratamento.

Aconselhei lavagem diária dos pés com Betadine® solução espuma devido ao estado avançado da infeção, bem como secagem posterior sem fricção. Dispensei Canesten® 10 mg/g creme (Clotrimazol), que possui um amplo espectro de atividade fúngica, com a aplicação de

2 a 3 vezes por dia, durante 7 a 10 dias (alertei que o uso deve continuar mesmo depois do desaparecimento da infeção para diminuir a probabilidade de a infeção voltar). Para o problema da transpiração, aconselhei um antitranspirante em pó para ser usado no pé e no sapato e em qualquer altura de necessidade. Em caso de persistência do problema, adverti que seria indicada uma consulta médica.

Caso Prático n°2

Um senhor chegou à farmácia a dizer que o seu animal de estimação estava com muita “coceira” e, como já não fazia desparasitação há algum tempo, “queria algo para o seu cão”. Perguntei se queria fazer desparasitação interna, externa ou mista e quanto pesava o animal, uma vez que as doses variam em função do peso. O senhor respondeu que queria realizar desparasitação externa pelo que dispensei o Advantix® dos 10 aos 25 kg, explicando os cuidados a ter com a administração: deve ser feita no dorso em quatro pontos com o pelo afastado para uma melhor absorção e numa quantidade suficiente para evitar dispersão para fora do dorso. Informei a duração do tratamento, 4 semanas, e reforcei a importância de manter o animal desparasitado.

Caso Prático n°3

Uma senhora foi à farmácia com queixas de desconforto ocular: sentia os “olhos secos e pesados” com alguma “comichão”. Estabeleci um breve diálogo para perceber se havia problemas oculares prévios, se havia necessidade do uso de óculos ou lentes de contacto, se já usava algum produto ocular ou se esteve em contacto com pó e fumo. A senhora reconheceu que recentemente tinha estado num ambiente com muitas poeiras e que via bem, apenas sentindo este incómodo, não usando nem óculos ou lentes de contacto nem outros produtos oculares. Decidi dispensar um produto para hidratar e lubrificar a superfície ocular: o Opticol® GL Monodoses, uma solução oftálmica isotónica de hialuronato de sódio 0,30%. Isto permite a restauração das condições fisiológicas do filme lacrimal e fornece proteção. Aconselhei a aplicação de 1 a 2 gotas, 2 a 3 vezes por dia e evitar ambientes com ar condicionado, vento, frio, secura e poluição ou proteger os olhos no caso de contacto com os mesmos. Aconselhei a forma de monodoses por se refletir numa aplicação mais fácil, segura e com maior adesão, a qual foi prontamente aceite pela utente.

5 ANÁLISE SWOT

Seguidamente, apresenta-se uma análise SWOT e o fundamento do seu resultado:

Tabela 1 - Análise SWOT.

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">• Equipa e ambiente de trabalho• Utentes fidelizados• Aquisição e dispensa de dispositivos médicos e reagentes• Integração da aprendizagem teórica e em contexto simulado na prática profissional• Frequência do estágio• Relação e proximidade geográfica com o centro de saúde• Promoção da saúde e bem-estar• Inventário físico	<ul style="list-style-type: none">• Ausência de preparação de manipulados• Sistema informático• Pouca procura e oferta de produtos de dermocosmética• Poucas ações de formação• Poucas medições e análise de parâmetros bioquímicos e fisiológicos
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Interação com fornecedores• Interação com prescritores• Observação da gestão e organização da farmácia• Inventário físico• Número de estagiários• Adequação do curso às perspetivas profissionais futuras	<ul style="list-style-type: none">• Existência de apenas dois distribuidores grossistas• Diminuição progressiva da atividade do LMPQF• Credibilidade do estagiário• Medicamentos esgotados

PONTOS FORTES

Equipa e ambiente de trabalho – Integração, acompanhamento e profissionalismo. Foi assim que a equipa da SC me recebeu desde o primeiro dia de estágio. Habitados a receber estagiários, a equipa está preparada para oferecer um estágio completo, adequado e onde pude crescer gradualmente nos meus conhecimentos e relações interpessoais.

Utentes fidelizados – A SC tem um leque de utentes que não dispensam a sua farmácia de eleição quando têm algum problema ou até para um desabafo pontual. Isto acontece devido a uma relação farmacêutico-utente próxima, uma relação de confiança construída ao longo dos anos. Daqui puder reter o esforço contínuo requerido para isto acontecer e por isso, um exemplo a adotar para o meu futuro.

Aquisição e dispensa de dispositivos médicos e reagentes – A SC, para além de adquirir medicamentos, compra variados dispositivos médicos e reagentes de análises. Isto permitiu-me um contacto com outros produtos de saúde para além do medicamento. Assim sendo, saio do estágio com mais conhecimentos sobre esta área e, conseqüentemente, melhor preparada para o futuro.

Integração da aprendizagem teórica e em contexto simulado na prática profissional – O estágio foi composto de várias atividades que me permitiram experienciar o ciclo do medicamento, desde que entra na farmácia até que sai e depois a sua monitorização ao longo do tempo. No decorrer destas atividades pude fazer a analogia entre os conhecimentos teóricos e a prática, adaptar-me à realidade diária de uma farmácia e de compreender melhor certos aspetos teóricos.

Frequência do estágio – Na minha opinião, o tempo de duração de 810 horas do estágio em farmácia comunitária foi adequado para experienciar o papel de um farmacêutico comunitário e todas as responsabilidades e vivências que daí podem decorrer. Pude ter contacto com situações diversas e, ao mesmo tempo, pude consolidar gradualmente aprendizagens relacionadas com a gestão da própria farmácia. Esta frequência permitiu um desenvolvimento progressivo e por isso, mais consistente.

Relação e proximidade geográfica com o CSMC – A proximidade geográfica com o CSMC permite que os utentes estabeleçam um circuito centro de saúde - farmácia de uma maneira mais acessível e direta. A relação com os profissionais das várias áreas, com a FH e o LAC, permite uma comunicação e trabalho multidisciplinares que são uma mais valia na saúde dos utentes que frequentam o CSMC e a farmácia. Tive oportunidade de observar o resultado que esforços conjuntos podem criar. A Saúde e o utente ganham e os profissionais de saúde têm oportunidade de crescer e aprender mutuamente.

Promoção da saúde e bem-estar – Os profissionais da SC têm sempre presente a necessidade de promover a saúde e o bem-estar e, muitas vezes, a necessidade de educar os utentes para a saúde. Durante o estágio pude presenciar algumas iniciativas destes profissionais: acordaram duas visitas de uma conselheira de dermocosmética e elaboraram panfletos sobre assuntos diversos, um dos quais tendo sido a mim atribuída a sua autoria. Isto permitiu relembrar aspetos teóricos e ficar mais bem preparada para estar no lugar de educadora para a saúde.

Inventário físico – No dia 3 de junho pude participar na realização de um inventário, um processo onde trabalhou toda a equipa e que é de grande contribuição para que se faça uma boa gestão da farmácia.

PONTOS FRACOS

Ausência da preparação de manipulados – Os manipulados requeridos à SC são encaminhados para a Sucursal do Porto ou para a sede de Lisboa uma vez que a SC não reúne atualmente as condições necessárias para a realização desta prática. Assim, não pude desenvolver a aprendizagem teórica adquirida no curso relacionado com a prática galénica. Cabe-me a mim, neste sentido, não esquecer esses conhecimentos caso no futuro necessite deles.

Sistema informático – O sistema informático utilizado pela SC, o SPharm[®], é muito intuitivo e fácil de usar. A SoftReis[®] é recetiva a esclarecer dúvidas e resolver problemas e, as dúvidas sobre a sua utilização que tive ao longo do estágio foram rapidamente e eficientemente elucidadas pelos profissionais que trabalham na SC. Para mim, isto pode ser um ponto fraco apenas na medida de que na maioria das farmácias é usado um outro programa e, como tal, pode ser um obstáculo no futuro, cabendo-me a mim procurar aprender mais sobre o SIFARMA[®], já abordado nalgumas aulas durante o mestrado.

Pouca procura e oferta de produtos de dermocosmética – Uma grande parte de utentes da SC tem como característica comum a idade avançada. Nestes casos, a recetividade a produtos de dermocosmética é diminuída, apenas sendo mais destacada em situações particulares como atopias, psoríase, entre outras, onde há um seguimento do dermatologista. A SC adapta-se assim a esta situação, não tendo um grande leque, mas oferecendo ao utente a possibilidade de pedir as necessidades que forem surgindo.

Poucas ações de formação – Isto acontece devido aos poucos convites endereçados ao LMPQF. Ainda assim, ao longo do estágio tive oportunidade de comunicar com alguns delegados de saúde e de observar pequenas exposições acerca dos seus produtos.

Poucas medições e análise de parâmetros bioquímicos e fisiológicos – devido ao facto da SC estar contido no espaço físico do CSMC não é comum os utentes pedirem para fazer medições de tensão arterial, glicémia e colesterol, pois optam por realizá-las no momento das consultas. Estas medições, a meu ver, são importantes pois estabelecem um enquadramento do aconselhamento farmacêutico na medida da promoção de hábitos de vida saudáveis.

OPORTUNIDADES

Interação com fornecedores – Durante o estágio tive a oportunidade de interagir diretamente com fornecedores e participar no processo de aquisição dos medicamentos e dispositivos médicos. Isto contribuiu para ganhar mais conhecimentos sobre a gestão de uma farmácia de modo a dar respostas às necessidades dos utentes, os quais primam cada vez mais por ter um serviço personalizado e de qualidade que satisfaça as suas necessidades.

Interação com prescritores – A possibilidade de interação dos profissionais da farmácia com os prescritores do CSMC permite uma melhor comunicação e uma mais fácil resolução de problemas. Na minha opinião, a relação de inter-ajuda que se nota nas instituições militares deve ser tomada como exemplo para qualquer local de trabalho.

Observação da gestão e organização da farmácia – A face menos visível do trabalho na farmácia comunitária é a gestão e a organização da sucursal. Os profissionais da SC sempre me envolveram neste processo, permitindo-me perceber como se faz uma boa gestão de stocks, das compras para a sucursal, para a FH, para o LAC, das próprias vendas, entre outros aspetos.

Inventário físico – Na minha opinião, é tanto um ponto forte desta análise como uma oportunidade, pelas razões supramencionadas.

Número de estagiários – Durante a maior parte do estágio fui a única estagiária na SC, tendo tido apenas uma colega estagiária durante breves semanas. Assim sendo, tive oportunidade de ter um ensinamento mais personalizado e onde tinha espaço para colocar as minhas dúvidas que eram prontamente esclarecidas.

Adequação do curso às perspetivas profissionais futuras – O estágio deu-me a oportunidade de perceber o lugar privilegiado que o meu curso me permite ter na vida profissional na área da Saúde, neste caso, no que toca à área da Farmácia Comunitária. Tive oportunidade de assistir à prática diária de um farmacêutico comunitário, perceber os seus direitos, deveres, responsabilidades, pontos positivos e negativos e as suas funções.

AMEAÇAS

Existência de apenas dois distribuidores grossistas de medicamentos – A existência de dois distribuidores grossistas de medicamentos é uma ameaça porque, apesar de haver rotas estabelecidas que permitam uma entrega de manhã e outra à tarde, dificulta a gestão de stocks por não conseguir coordenar as necessidades dos utentes com a chegada das encomendas.

Diminuição progressiva da atividade do LMPQF – Ao longo dos anos, o HMR2 foi diminuindo a sua oferta e atividade, tornando-se no CSMC, e mantendo menos serviços ativos. Isto refletiu-se consequentemente na diminuição da atividade do LMPQF visto que o fluxo de utentes e respetivas necessidades foram reduzidos.

Credibilidade do estagiário – A facilidade de encontrar utentes recetivos a “novas caras” não é tão grande como a de encontrar utentes que não têm credibilidade nos estagiários. Isto varia de pessoa para pessoa e de situação para situação, mas causou por vezes obstáculos no meu trabalho e na confiança que sentia no meu atendimento. Esta situação foi melhorando ao longo do tempo com a ajuda da equipa da SC que me foi apoiando e dando conselhos para poder melhorar.

Medicamentos esgotados – A SC trabalha atualmente apenas com dois distribuidores grossistas de medicamentos o que se torna uma ameaça pela frequência de medicamentos esgotados e rateados que existe. Isto provoca impossibilidade de reposição de stocks, de satisfação das reservas e pode, por vezes, desencadear a procura das necessidades noutras farmácias.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio em Farmácia Comunitária constitui a etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e uma forte preparação para o mundo profissional.

A equipa do LMQPF – SC permitiu-me ter um estágio em pleno, onde tive contacto com os utentes, com outros profissionais de saúde, com fornecedores diversificados, com o circuito do medicamento e dos produtos de saúde, com a gestão e organização da sucursal e com o dia-a-dia de uma farmácia comunitária muito peculiar, uma instituição que consegue ultrapassar as dificuldades que diariamente se colocam, onde com pouco se faz muito! A resiliência e profissionalismo da equipa encabeçada pelo Dr. Paulo Santos permitiu que a SC e os seus profissionais se tenham tornado para mim um ponto de referência no meu caminho como futura farmacêutica. Daqui levo boas memórias e muito bons ensinamentos, onde houve espaço para aprender com os meus próprios erros, onde me apoiaram e incitaram a melhorar todos os dias, porque há sempre espaço para melhorar! Não me esquecerei de uma frase exposta na Sucursal de Coimbra e também na sede do LMPQF: “Um Homem vale pelo que vale aos outros” e que traduz muito dos valores que esta equipa me tentou passar. A relação com os utentes foi a grande descoberta e uma grande motivação para a próxima etapa que se avizinha. Assim sendo, faço um balanço positivo deste estágio e desta pequena grande experiência em farmácia comunitária.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 14 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- 2 LABORATÓRIO MILITAR DE PRODUTOS QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS - **Laboratório Militar – 2018 – Um Século a Servir Portugal**. 1ª Ed. Lisboa: Centro de Audiovisuais do Exército. ISBN: 2018. 978-989-20-8247-9.
- 3 INFARMED, I.P. - **Margens de comercialização em Portugal**. Lisboa: INFARMED, I.P. [Acedido a 14 de junho de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1647560/Informa%C3%A7%C3%B5es+para+c%C3%A1culo+de+PVP+de+Medicamentos+%28margens%2C+factores+e+sites%29_2018/4938e9f9-dcb5-4fcf-a305-59adf3d30b5c
- 4 INFARMED, I.P. - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde**. Lisboa: INFARMED, 2018. [Acedido a 16 de junho de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790
- 5 **Lei do Orçamento de Estado nº114/2017 da Assembleia da República**. - Diário da República: I Série, n.º 249/2017 de 2017-12-29. [Acedido a 11 de junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/114425586/details/maximized>
- 6 INFARMED, I.P. - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**. Lisboa: INFARMED, 2018. [Acedido a 16 junho de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872
- 7 ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos. [Acedido a 15 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
- 8 ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária**. 3ª Ed. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2009. [Acedido a 15 de junho de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf

8 ANEXOS

Anexo I - Pedido de encomenda

L.M.P.Q.F. Suc.COIMBRA

De:
Direcção Técnica: Dr. Vítor M. F. Rodrigues
L.M.P.Q.F. Suc. Coimbra
3000-237 COIMBRA
Telef.: 239 701772
Fax : 239 780892
N.º Contribuinte : 600019675
C.R.C.
Matricula N.º. 36080
Capital Social

Pedido de Encomenda Nº:16402

Data: 14/06/2019

Exmo(s) Sr(s):
COOPROFAR
Z.I. PORTELINHA - RUA PEDRO J. FERREIRA, 200/210
GONDOMAR
GONDOMAR
4429-209 GONDOMAR

Fax.....: 223401055

Telefone: 223401010

N.º Contribuinte: 500 336 512

N.º CAB./COMP. _____ / _____

Código Int.	Nome Comercial	Quantidade	Bónus	Preço Custo	Total
5586771	Abilify Maintena 400 Mg Pó E Veículo Para Susp. Injetável LI				
6019224	CREME 444 P/ DEPOIS BARBEAR				
7007088	Isdin Hydration Ureadin Locao 10 400ml				
5264528	LUMIGAN 0.1 MG/ML COLÍRIO, SOL.				
5163837	PRETERAX 10 MG + 2.5 MG 30 COMP. REVEST. POR PEL.				
8372532	SINEMET 25/100MG 60COMP				
5729603	Sinvastatina + Ezetimiba Teva 40 Mg + 10 Mg 28 Comp.				
5734678	Tadalafil Farmoz 5 Mg 28 Comp. Revest. Por Pel.				
5594940	Valsartan + Hidroclorotiazida Ciclum 80 Mg + 12.5 Mg 56 Co				
5058862	Valsartan Generis 40 Mg 28 Comp. Revest. Por Pel.				
7515817	Vichy Neovadiol Cr Rose Platinum 50ml				
7353458	VITALUX PLUS CAPS 10MG LUTEINA X 84				
5706734	Vizitrav 0.04 Mg/ml Colírio, Sol.				
5380571	VOLTAREN EMULGELEX 23.2 MG/G GEL				
4579082	XANAX 1 MG 20 COMP.				
5423934	Xarelto 15 Mg 42 Comp. Revest. Por Pel.				
5424403	Xarelto 20 Mg 28 Comp. Revest. Por Pel.				
5483359	Yodafar 0.2 Mg 50 Comp.				
5410576	ZOELY 1.5 MG + 2.5 MG 28 COMP. REVEST. POR PEL.				

N.º CAB./COMP. _____ / _____

Anexo 2 - Receção de encomenda


L.M.P.Q.F. Suc.COIMBRA (NIF: 500019675)

14 de junho de 2019

Receção de Encomenda Nº: 8625

Fornecedor: COOPROFAR (22100256)		Operador: ESTAGIÁRIA FARM1		Moeda					
Data Receção: 14-06-2019 16:18:09		Doc. Fornecedor:	14-06-2019	Euro					
Código	Nome Comercial	Enc	Rec	Bon	IVA	Val.	P.V.P.	P.V.F.	Valor
Encomenda: 16397		Preparada Em: 13-06-2019 17:10:00		Confirmada Em: 13-06-2019 17:10:00					
6256628	ATAXXA SOL PIP 1250/250MG CAO 10-25KG 4P								
8586719	BEPANTHENE PLUS CR 30G								
5441654	Binosto 70 Mg 4 Comp. Eferv.								
5037601	CIRCADIN 2 MG 21 COMP LIB. PROL.								
2359792	DERMOFIX PO								
5451810	ESCITALOPRAM FARMOZ 10 MG 56 COMP. REVEST								
4995182	FLUCONAZOL SANDOZ 100 MG CÁPSULAS 100 MG								
5658299	MIRTAZAPINA TOLIFE 15 MG COMPRIMIDOS 15 M								
2337681	PAUSIGIN 5 MG 30 CREME VAGINAL								
6863282	PHOTODERM BIODERM MAX SPF50+ SPRAY 400 M								
3862380	REMERON SOLTAB 15 MG 30 COMP. ORODISPERS.								
8259614	RENNIE 48 PASTILHAS								
5666078	Rosuvastatina Teva 20 Mg 30 Comp. Revest. Por Pe								
5203633	Sildenafil Jaba 100 Mg 4 Comp. Revest. Por Pel.								
5108634	ZANIPRESS 10 MG + 10 MG 56 COMP. REVEST. PO								
4051280	ZARATOR 10 MG 56 COMP. REVEST. POR PEL.								
9215053	ZYLORIC 100 MG 60 COMP.								

Taxa	Cálculos SPharm			Documento Fornecedor		
	Incidência	IVA	Total	Incidência	IVA	Total
6%						
23%						
Total						



LABORATÓRIO MILITAR

Bens/Serviços em conformidade com o requisitado?

Sim Não

Data: ____/____/____

Assinatura: _____

Nome legível: _____

Posto/categoria: _____

Anexo 3 - Sistema Informático SPharm®

SPharm v4.80.6s - [Vendas ao Balcão]

Cliente:

Data Venda: 17-06-2019
ESTAGIÁRIA FARM1 P: 5

#	Código	P.	Medicamento	Qt	P.V.P	Pr. Ref#	IVA	Entidade	C%	G	Desc	Val. Utente	R	O
1	0000005440987		BEN-U-RON 1000 MG 18 COMP.	GH 5	5									
	50036432			CNP 4										
	000000			1				OOVD						

Nome:	<input type="text"/>	Código:	<input type="text"/>	GH: Não é mais barato farm.	Total Entidades:	<input type="text"/>
Validade:	<input type="text"/>	Existência:	<input type="text"/>			Total Descontos:
D.C.I.:	<input type="text"/>	Reservas:	<input type="text"/>	5: Não é 5 + baratos Gr.Hor:	Total s/IVA:	<input type="text"/>
Gr.Hom.:	<input type="text"/>	Pr.Ref#:	<input type="text"/>		Total IVA:	<input type="text"/>
Pr.Ref#Ent.:	<input type="text"/>	PVP Informed:	<input type="text"/>		Total a Pagar:	<input type="text"/>
Tipo:	<input type="text"/>	Máx.Prod.:	<input type="text"/>			
Compart.:	<input type="text"/>	Máx.Embal.:	<input type="text"/>			

Anexo 4 - Nota de devolução

L.M.P.Q.F. Suc.COIMBRA

De:
 Direcção Técnica: Dr. Vitor M. F. Rodrigues
 L.M.P.Q.F. Suc. Coimbra
 3000-237 COIMBRA
 Telef.: 239 701772
 Fax : 239 780892
 Nº. Contribuinte : 600019675
 C.R.C.
 Matrícula Nº. 36080
 Capital Social

Nota de Devolução Nº:71928/73

(Triplificado)

Código AT: 8022290279

Exmo(s) Sr(s):

COOPROFAR

Z.I. PORTELINHA - RUA PEDRO J. FERREIRA, 200/210

GONDOMAR

GONDOMAR

4429-209 GONDOMAR

Nº. Contribuinte: 500 336 512

Data: 31/05/2019 12:13:29 V/Doc :

Operador: ESTAGIÁRIA FARM1

Código	Nome Comercial	Validade	Qtd	Bon	IVA	P.V.P.	P.V.F.	Valor
<i>Praz. Val. Curto</i>								
6503870	ALMOFADA P/ CALOS							
Documento Origem: Factura AG								

A Farmácia declara que os produtos devolvidos estiveram sempre na sua posse e foram acondicionados segundo as Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos (de acordo com a Directriz Europeia 2013/C343/01 e sua transposição nacional Deliberação 047/CD/2015) respeitando as características e especificidades de cada produto.


LABORATÓRIO MILITAR
SUCURSAL

Resumo de Totais por IVAS			
Taxa	Incidência	I.V.A.	TOTAIS

Cykt-Processado por programa certificado n.º478/AT
(sobre licença de Software - Informáticas, Unipessoal Lda) 39433

[SPharm v4.80.6s]

(Mes 0000)

Este documento não serve de factura

Página 1 de 1

PARTE II

**THE ROLE OF THE BLOOD BRAIN BARRIER AND THE APPLICATION OF
NANOMEDICINES IN NEURODEGENERATIVE DISEASES**

RESUMO

As Doenças Neurodegenerativas são um conjunto de doenças que afetam os neurónios do Sistema Nervoso Central. Exemplos destas doenças são a Doença de Parkinson e a Doença de Alzheimer. Estas patologias tomam conta da vida dos pacientes que as detêm e são obstáculo à existência de uma vida em pleno devido à degeneração progressiva do sistema nervoso e consequentes sintomas. A descoberta de terapêuticas realmente eficazes pode vir a revolucionar o dia-a-dia dos doentes e das pessoas que os rodeiam.

Uma aproximação terapêutica possível é a Nanomedicina, que recorre a sistemas de escala nanométrica. Estes podem contornar obstáculos fisiológicos como a Barreira Hematoencefálica, uma barreira que tem como função proteger, mas também que se torna um desafio à passagem de terapêuticas convencionais.

A presente monografia pretende abordar os desafios impostos pela Barreira Hematoencefálica como barreira física à passagem de terapêuticas convencionais e quais os nanosistemas atualmente descritos que podem vir a ser promessas na terapêutica das Doenças Neurodegenerativas.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças Neurodegenerativas, Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Barreira Hematoencefálica, Nanomedicina.

ABSTRACT

Neurodegenerative Diseases are a group of conditions that affect neurons of the Central Nervous System. Examples of these diseases are Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease. These pathologies take care of the life of the patients and do not allow them to have a full life due to the progressive degeneration of the nervous system and consequent symptoms. The discovery of truly effective therapies can revolutionize the day-to-day lives of patients and those around them.

One possible therapeutic approach is Nanomedicine, which uses nanoscale systems that can circumvent physiological obstacles such as the Blood-Brain Barrier, a barrier which function is to protect but also becomes a challenge to the passage of conventional therapies.

The present monograph aims to address the challenges posed by the Blood-Brain Barrier as a physical obstacle to the passage of conventional therapies and the currently described nanosystems can be promising in the therapy of Neurodegenerative Diseases.

KEYWORDS: Neurodegenerative Diseases, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Blood-Brain Barrier, Nanomedicine.

ABREVIATIONS

AD – Alzheimer’s Disease

APP – Amyloid Precursor Protein

AuNR – Gold Nanorods

BBB – Blood-Brain Barrier

CNS – Central Nervous System

CNT – Carbon Nanotubes

EC – Endothelial Cells

EGCG – Epigallocatechin-3-gallate

GDNF – Glial cell line-derived neurotrophic factor

iMAO – Inhibitor of Monoamine Oxidase

MPTP – 1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetraidropiridina

MSN – Mesoporous Silica Nanoparticles

ND – Neurodegenerative Disease

NFT – Neurofibrillary Tangle

NGF – Nerve Growth Factor

NLC – Nanostructured Lipid Carriers

NMDA – N-methyl-D-aspartate

NP – Nanoparticles

PCBA – Polymeric n-butyl-2-cyanoacrylate

PD – Parkinson’s Disease

PEG – Polyethylene Glycol

PLA – Poly-Lactic Acid

PLGA – Poly(*lactic-co-glycolic acid*)

POM – Polyoxometalate

QD – Quantum Dots

RES – Reticuloendothelial System

shRNA – Short Hairpin Ribonucleic Acid

siRNA – Small Interfering Ribonucleic Acid

SLN – Solid Lipid Nanoparticles

TJ – Tight Junctions

I INTRODUCTION

Central Nervous System (CNS) is a unique and integrated system that embraces the Brain and the Spinal Cord. It is the commander of the vital functions and coordination of the organism. It protects and offers an essential internal environment necessary to the correct function of this nervous centre.

The base-unity of the CNS is the neuron. These cells do not hold the capacity to reproduce or substitute themselves and, when a pathology succeeds, they cannot be replaced. When a progressive degeneration resulting in cell death is identified, the brain anatomy suffers alterations and so does its functions. This process is called Neurodegenerative Disease (ND) and can lead to motor problems (ataxia) or mental illnesses (dementia).

Parkinson's Disease (PD) and Alzheimer's Disease (AD) are examples of the two ND types, very common worldwide, and are the focus of the present review.

Rita Levi-Montalcini, Nobel Prize in Medicine in 1986 and one of the responsible for the discover of the Nerve Growth Factor (NGF) said *“At the beginning of the third millennium, due to prolonged ageing, neurodevelopmental disorders are growing, and a much deeper knowledge of the brain is necessary. Scientific and technological research, from molecular to behavioural levels, have been carried out in many different places but they have not been developed in an interdisciplinary way. Research should be based on the convergence of different interconnected scientific sectors, not in isolation, as was in the past”* [1]

By 2014, it was estimated that 11% of the world's population suffered from any neurodegenerative disease. It is believed that by 2020 it will be 14% [2].

The treatment of those diseases is a challenge because of the ineffective drug delivery [3] to the CNS and due to the unknown physiopathology of the disorders and their causes. The main obstacle of this unsuccessful drug delivery is Blood-Brain Barrier (BBB), which has an impermeable nature that prevents the entry of 98% of the small molecules and 100% of macromolecules, and therefore, almost every drug used to treat those conditions [2].

The need to develop new drug delivery systems for brain targeting is increasing in order to overcome the limited therapies available for ND. Nanomedicine is a promising approach in the treatment and diagnosis of these disorders due to the specific interactions, intrinsic properties that include increased effectivity and decreased toxicity, higher drug loading and permeability, and the possibility of functionalizing and targeting these systems.

Nanomedicine is expected to contribute to increasing the therapeutic effectiveness of several drugs and macromolecules, by improving their bioavailability and site-specific delivery.

However, the cross through BBB is dependent on the type, size, and surface properties of nanoparticles and must be adjusted case by case.

This review gives an overlook at the nanomedicines applied to ND and the impact that BBB has on the effectiveness of the application of these systems.

2 MOST COMMON NEURODEGENERATIVE DISEASES IN THE PRESENT

The most prevalent NDs worldwide are Alzheimer's and Parkinson's Diseases.

The reported numbers are shocking: "Almost 1% of the population between the ages of 50 to 70 years suffers from Alzheimer's Disease, and the percentage affected increases to 50% beyond the age of 70 years." On the other hand, Parkinson's Disease "affects 1% of the population of 65 years old or older" [4].

The exact reasons for the physiopathology of these diseases are unknown. There are hypotheses that show they have a genetic component and they are influenced by ageing [4].

Both involve degeneration of the CNS due to processes that affect neuron resistance like neuroinflammation, autophagy (by low nutrients flux), oxidative damage or apoptosis [5].

Alzheimer's Disease

Alzheimer's Disease is the most common ND worldwide. The cognitive function declines in a progressive and irreversible way, resulting in the loss of mental faculties such as memory, language, learning and thinking capacity. This is associated with a decrease of acetylcholine, which leads to an abnormal behaviour during routines, due to the lack of capacity for processing the information through the neurons. A short peptide called amyloid beta ($A\beta$) is the product of a proteolytic process from the transmembrane protein Amyloid Precursor Protein (APP). $A\beta$ fragments can aggregate, accumulate and turn into an insoluble complex of proteins with neurotoxicity – amyloid plaques. On a healthy brain, those fragments would be eliminated [5].

The second expressed lesion of AD is the formation of Tau Proteins (which function is stabilising the microtubules) originated by phosphorylation processes due to the presence of $A\beta$ fragments. With this defect, Tau Proteins can no longer stabilise microtubules, causing neurofibrillary tangles (NFT) [5]. The result of this process is the failure of the function of the microtubules which can no longer transport nutrients and other important substances.

The unbalance between the production and the clearance process of $A\beta$ fragments leads to $A\beta$ aggregation and accumulation, which leads to synaptic damage, neuronal death and cognitive deficits [6].

The diagnosis of AD is usually done at a late stage of the development of the disease, namely when the main symptoms as memory alterations, difficulty to speak and to perceive space clearly, struggle to recognise close people, social isolation and behaviour changes with visual hallucinations or delirious activity appear, resulting in fear and anxiety [5].

Parkinson's Disease

Parkinson's Disease is the second most common ND. It presents motor symptoms as bradykinesia associated with postural instability, tremors and rigidity [7].

PD presents a loss of dopaminergic neurons of the substantia *nigra* and the generation of Lewy Bodies, fibrillar α -synuclein inclusions. This loss leads to dopamine decrease and degenerative motor symptoms [6].

3 THE BBB – BRAIN BLOOD BARRIER

Blood-Brain Barrier is essential in a healthy brain function. It blocks the entrance of certain substances in order to maintain the homeostasis of the inner environment [8] and the supplying of indispensable nutrients. It allows the protection against pathogens, neurotoxic agents and circulation blood cells as well [9].

BBB is composed by capillaries with various components as endothelial cells (EC), pericytes, astrocytes, tight junctions (TJ), neurons and basal membrane. Permeability is controlled by protein complexes located in the intersections of EC as TJ, gap junctions or adherens junctions. This barrier has a dynamic construction due to the adaptation of their elements in order to adapt to physiological fluctuations [8]. This composition makes this barrier an impermeable wall that blocks the entry of insoluble or larger hydrophilic molecules, allowing only the passage of small and lipophilic molecules (in the order of <400Da) [10]. Efflux transports located in the capillaries makes this route even more shielding [8].

There are two pathways in flux through BBB: paracellular (passive diffusion) and transcellular transport (passive diffusion, receptor-mediated transport and transcytosis). Passive diffusion depends on the properties of molecules, such as molecular weight, surface charge or liposolubility [8]. The equilibrium between these two processes determines the level of permeability in a healthy brain.

The integrity of this barrier is sustained by intrinsic properties: BBB has few endocytic vesicles that control transcellular flux; it does not have fenestrations; their TJ allow to control paracellular transport and offer a high electrical resistance; it has a high concentration of mitochondria which translates a high level of metabolism; it has specialized systems of transportation given by the pericytes and presents a matrix with various components such as collagen and glycoproteins [11]. Vasculature of BBB once affected (for example, by episodes of inflammation), leads to permeability alterations caused by modifications of the basal membrane [10]. It has been observed that in most of CNS diseases, including AD and PD, dysfunction of BBB occurs. This causality is not well understood but the modifications in the transporters and enzymes look strong contributors to the progression of pathologies. [6]

Considering this, the effectiveness of treatments for neurodegenerative diseases is directly related to the pathophysiology of the BBB. Several approaches have been used to make BBB permeable for many drugs (e.g. intrathecal injection, BBB interruption and ultrasounds), but these are too invasive and are associated with huge adverse effects [5]. New, more effective and non-invasive approaches that to increase drug passage through BBB without causing harm to this biological barrier are demanding.

4 CONVENTIONAL PHARMACOLOGICAL TREATMENTS

Conventional drugs for Alzheimer's Disease were designed to reduce or to interrupt symptoms by eliminating protein β -amyloid plaques, stabilizing Tau Proteins and decreasing neuro-inflammatory and redox activities, cleaning the brain from toxic radicals and protect neuronal function. The approved drugs are cholinesterase inhibitors: Rivastigmine, Donepezil and Galantamine. These drugs act in the prevention of degradation of acetylcholine and are more effective in a moderate stage of AD. Memantine acts differently because it is an antagonist of NMDA (N-methyl-D-aspartate) glutamate receptors whose connection is responsible for the recovery of the cognitive activity in a later stage of the disease. [5, 12, 13]

The most recognised drug for Parkinson's Disease is Levodopa or L-DOPA, a dopamine precursor. It is usually given in association with Carbidopa which controls peripheral effects of levodopa metabolism by inhibiting an enzyme, DOPA decarboxylase, which transforms L-dopa in dopamine. Another choice is the dopamine agonists as pramipexole or ropinirole. Cholinesterase inhibitors can decrease depression symptoms as well, while amantadine can release more dopamine. Antagonists of NMDA glutamate receptors can act in dyskinesia (a secondary effect of levodopa). Inhibitors of Monoaminoxidase B (iMAO), like Selegiline, can protect dopaminergic cells [5]. However, using levodopa for a long period can lead to motor complications, such as dyskinesia. Also, levodopa can control symptoms, but it does not decrease the progression of the disease. Many alternatives have been studied and considering that misfolding protein aggregation, ubiquitin-proteasome system damage, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and inflammation may lead to dopaminergic neurons death. These are all targets for neuroprotection and are the pathway commonly used in nanotechnology for the treatment of PD [6].

These treatments have also a common obstacle: the passage through BBB. This difficulty compromises their mechanism of action and the therapeutic effect is reduced.

Three options have been considered to resolve this situation, like intrathecal injection, BBB interruption or ultrasounds. However, all these options have several "ifs" that must be considered [5].

The first option, intrathecal injection, is painful and too invasive. It causes several symptoms like headaches, nausea, fever and neuronal toxicity [5].

The second option, BBB interruption, allows an increase of the penetration of various substances by interrupting BBB using hyperosmotic or vasoactive compounds. This increases

both the blood volume and the permeability. The compromised tight junctions of endothelial cells allow paracellular passage of soluble drugs and water. The big “if” is that osmotic instability affects homeostasis and decreases the supplies of the brain. This is reserved to emergencies and when there are no other options. Another strategy to interrupt BBB is the ultrasound: the waves can dilate BBB and, therefore, can help the passage of drugs. However, they allow toxic agents to enter as well and can do more injury than good [5].

The third option, ultrasounds, is to make use of prodrugs with low molecular weight. Through chemical reactions (catabolic and enzymatic), they are biotransformed in active forms which are more lipophilic and, therefore, more desirable to pass BBB [5].

5 NANOMEDICINES

New methods and administration routes have been developed following the industrial advances and the increasing need to develop new therapeutic approaches for diseases with ineffective treating approaches [5]. Nanotechnology is translated in the control and management of materials or systems that are at the nanometre scale.

Nanosystems, in order to cross BBB, need to act in normal mechanisms of transportation of drugs without disturbing the normal function of BBB. Nanosystems should have a functionalized surface to increase affinity to target (translated in less degradation, higher accumulation and increased therapeutic effect) and easy passage through BBB and should stay in circulation for a longer time and escape from the reticulo-endothelial system (RES) [14, 15]. PEGylation – i.e. conjugation with polyethylene glycol (PEG) – is the most common approach to modify the surface of nanoparticles, by increasing the hydrophilic character of the surface of nanoparticles. This stealth system can stay in the circulation for a longer time as the nanoparticles are not recognised as strange bodies by the RES [5]. They should also not have problems in biodegradation, biocompatibility, toxicity nor inflammatory and immunogenic effect [15].

According to the European Commission Recommendation, “nanoscale is defined as size range from approximately 1 nm to 100 nm” [16].

Their size, stability, safety, bioavailability, along with the possibilities of vectorization to a target in damaged cells and tissues and surface functionalization, chemical, physical and mechanic modifications, interactions in molecular-scale, temperature conditions, sustained drug release and slower rate of degradation, makes these systems desirables to develop new approaches form brain targeting [6].

Nanomedicine is a new path in the field of therapeutic and diagnosis, called nowadays of Theranostics. These systems are recognized as effective candidates for an early diagnosis which leads to improved therapeutic outcomes [6].

Nanosystems have been developed for a set of administration routes. For brain targeting, nanosystems can be administered by inhalation or intravenously [17].

There are different types of nanosystems which are classified according to their morphology and type of materials:

Nanoparticles (NP)

They are very desirable because of their small size and large surface.

- *Silica NP*: Mesoporous Silica Nanoparticles (MSNs) are solid materials, mostly spherical, with honeycomb-like porous (in a range of 2-50 nm, which size is adaptable and allows to control the kinetics of release). These porous nanoparticles can absorb large amounts of drug (due to large surface area and a high volume of porosity). They are very biocompatible and noncytotoxic as well. They can be functionalized (both of the surfaces, internal and external) with targeting agents and polymers such as PEG (creating a stealth system), stimuli-responsive polymers (responding to temperature or pH), deoxyribonucleic acid and siRNA small interfering ribonucleic acid) molecules or magnetic NP (allowing their use to imaging) and they can be stimuli-responsive drug delivery by realising the drug when a stimulus makes the opening of “nanogates” [18-20].
- *Gold NP*: Metallic particles are small, having about 10-100 nm. They are visible in the near-infrared, so they are good for theranostic. They have geometric, optical, thermal and very unusual surface chemical proprieties that makes them highly stable, less cytotoxic and very easy to functionalize. Their size and shape are determinant in the cellular uptake [14, 19].
- *Polymeric NP*: Several polymers, both synthetic and natural, are available to generate polymeric nanoparticles. Examples of natural polymers are chitosan or alginate and examples of synthetic ones are PLA (polylactic acid) or polycaprolactone. Comparing to non-polymeric nanosystems, polymeric NPs are easier to synthesize and are less expensive. They have higher biocompatibility and biodegradability [19].

Liposomes and Lipid NP

- *Liposomes*: Liposomes are spherical vesicles characterised by a bilayer of phospholipids (with amphiphilic nature) with an aqueous core. They can be loaded with hydrophilic drugs (aqueous core), lipophilic drugs (in the lipid bilayer) and amphiphilic drugs (partitioned at the surface of the bilayers). Depending on the temperature, liposomes exist in two states: fluid (more permeable) or gel (more stable, with a lower risk of escaping before reaching the site of action) [21]. They have cholesterol in the

composition that gives stability and fluidity and influence membrane permeability [22]. They can be administered through various routes and they can be functionalized [22]. They are biodegradable, inert and with limited toxicity [15].

- *Solid Lipid Nanoparticles (SLN)*: They are aqueous colloidal dispersion with a matrix of solid biodegradable lipids and an amphiphilic surfactant in the outer shell, with a size range of 50 to 1000 nm. They can deliver both hydrophilic and hydrophobic compounds. They can be used with controlled drug release and targeting sites [22-25].
- *Nanostructured Lipid Carriers (NLC)*: They are colloidal systems based on a combination of solid lipids and liquid lipids which produce lipid matrix. This system improves the loading capacity of lipophilic drugs and maintains the drug stability during storage. The drug release can be modulated by alteration in lipid matrix composition [22].

Quantum Dots (QD)

QD are small nanocrystals in the size 2-10 nm of diameter and have high semiconducting property. They exhibit fluorescent, optical and electric properties that can be defined by modification of size and composition [26]. They have a semiconductor inorganic core and an inorganic shell and an aqueous organic coating. Inorganic shell increases photostability and luminescence and aqueous organic coating is used for conjugation of biomolecules to the QD surface (e.g. PEG). They emit between 450 nm and 850 nm (near-infrared), a very desirable region by biomedical imaging. They can be used in imaging and in theranostics [27-29].

Fullerenes

They are the third allotropic form of carbon, after diamond and graphite. They are formed by hexagons and pentagons forming a “cage” of carbons. They have an electron-deficient behaviour and respond to electron-rich species. The structure and electronic ligations improve their stability. They are used as antioxidants (when functionalized) and they can moderate the damage caused by ND with an origin in radical damage. They can absorb and neutralize more than 20 radicals per system. They are 100 more effective than common antioxidants [19].

Carbon Nanotubes (CNT)

They are formed by carbon in a cylindrical shape. They have an empty core and they can be single-walled or multi-walled. This structure influences their properties in the levels of conductivity or resilience, for example, making them very strong. CNT can penetrate the plasma membrane and they have a great capacity to load various drugs. They have spectroscopic properties that allow them to be used in imaging and diagnosis of diseases. They have been used in the regeneration of brain tissues. They are biocompatible and they can be functionalized [19].

Dendrimers

These structures are symmetric branching units that are formed around a small molecule or linear polymer core. The dendritic polymers are similar to proteins, enzymes and viruses and they are easily functionalized. Their greater use is performing controlled and specified drug delivery, improving pharmacokinetics in some drugs. Conjugated drugs have a longer half-life, more stability and more solubility in water. The conjugates themselves have more solubility and less toxicity. They can be used in imaging contrast and magnetic resonance. They can stand with multiple chemical groups that can be functionalized. They have hydrophilic external and internal environments, improving the bioavailability of less soluble molecules [19].

Nanogels

Nanogels are three-dimensional hydrogel constituents with a nanosize and are constructed by crosslinked swellable polymer nets with a high capacity to swell without dissolving in an aqueous medium. They can be formed by natural polymers, synthetic polymers or for both. Their properties, like size, charge, porosity, amphiphilicity, softness and degradability can be regulated by chemical composition. They are very hydrophilic and thus, they are highly biocompatible as well. They have a high capacity for drug loading, protecting the cargo until the release. The release of the drug is controlled by a stimuli-response or by swelling capacity. They can be functionalized in order to be targeted and triggered, increasing their effectiveness [30].

Micelles

Micelles have a core-shell structure. The core has hydrophobic nature and the shell is a hydrophilic polymeric block. They can load up to 20 to 30% of hydrophobic drugs, preventing premature degradation and release. The shell stabilizes the system and interacts with various molecules, such as proteins and cells. They can be used for cell targeting releasing the drug by diffusion. They can assume various shapes and can incorporate various solutes with different structures. The drug release from micelles is stimuli-response being controlled by pH, chemical and/or by concentration variations. This makes them a very versatile nanostructure because of their higher capacity for targeting [31].

Nanomedicines in Alzheimer's Disease

There are two major hallmarks of AD pathology: NFT and amyloid plaques (formed by A β fragments). The unbalance between generation and clearance of A β appears to be the cause of the accumulation process. This theory defends that these deposits lead to synaptic impairment, neuronal death and cognitive deficits. The nanosystems explored for AD have been related to the quantity of A β fragments [6]:

Modulation of A β production

A β fragments are originated by proteolysis of APP. This complex is cleaved by secretases, an enzyme family – α , β and γ -secretase – that can be inhibited (β and γ) or activated (α) in order to modulate A β production. B-secretase cleaves APP during the proteolysis originating A β fragments and α -secretase cleaves APP in the middle of the A β region, so no A β is generated. Studies with γ -secretase inhibition have been related with serious side effects because of the interference with physiological processes [6].

Preventing A β production is one way to equilibrate the rate generation/clearance:

- Fluorescent Quantum Dots: these systems delivered siRNA targeting B-secretase (BACE1) to reduce B-amyloid in nerve cells. The Cd Se/ZnS QD, functionalized with PEG and with absorbed siRNA in the surface devolved a nanosystem that could process and efficiently silent BACI gene, leading to A β reduction. The biodegradable PEG polymer coating could protect QD and restrain the release of toxic Cd²⁺ [32].
- NanoEGCG: the green tea component, epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a strong antioxidant, could upregulate secretase activity to decrease the amyloidogenic process of APP. This prevents amyloid plaque formation. Conjugation with nanolipidic particles highly improved this ability and bioavailability [33].

Inhibition of A β aggregation

A β fragments are toxic in the oligomer form. Thus, inhibition of A β aggregation or dissolving A β aggregates can slow or even stop AD progression. Nanosystems conjugated with molecules that can decrease A β aggregation can make this happen [6].

- Metal chelators – NP conjugates: either A β deposition and oxidative stress are factors for the development of AD. Oxidative stress can be caused by metals like iron and copper, that is present in high levels in brains with AD and accumulate exactly in the pathological lesion locals and can aggravate redox state. Because of that, metal chelators have been studied once they can selectively bind to and remove these metals. This is limited because of the toxicity that metal chelators bring with them and in order to overcome that problem, nanoparticles conjugated with iron chelators may have potential to deliver these agents into the brain, increase bioavailability and decrease toxic effects. A nanoparticle-chelator conjugate (Nano-N2PY) have been studied in order to see the capacity of inhibition A β aggregation. Studies have indicated that Nano-N2PY have been efficient and strategies with nanoparticles conjugated with metal chelators can be an efficient therapeutic approach for ND that presents excess of transition metal [34].
- POM-P Nanoparticles: formation of amyloid fibrils is critical in the cycle of AD. Inhibition of A β aggregation has promised to be a tool against AD. Hybridize particles of Polyoxometalate (POM) and A β -peptide, formed by self-assembly, turned to be a bifunctional A β inhibitor with great results. Adding a dye into the hybrid colloidal spheres, the nanoparticles can also be used as an effective probe to monitor the inhibition process [35].
- Gold Nanorods (AuNR): the development of sensitive detectors of A β aggregates and good inhibitors of this aggregations is very important in theranostic of AD. A new conjugate formed by self-assembly, with a peptide and Au nanorods was showed to be a multifunctional A β fibrilization detector and inhibitor. AuNR can absorb radiation from near-infrared and the two inhibitors, POM and AB15-20, can inhibit A β aggregation: combining these components, the new particle could inhibit A β aggregation and dissociate amyloid deposits with near-infrared irradiation, protecting the cell from A β toxicity. Due to the shape and size that regulates optical proprieties, nanorods can also act in diagnostic in a very sensitive way. This was the first reported 3-components conjugate that contains simultaneously, an A β -targeting agent, a reporter and inhibitors, in a single drug delivery system [36].
- Nanoliposomes: liposomes that have ligands for A β -peptides in their surface have been studied in their ability to target A β aggregates. A tricyclic benzopyrene-glycofused structure has been investigated as an A β -ligand. This binding was able to improve the

affinity and results have shown that A β aggregation was significantly inhibited/delayed [37].

- PLA nanoparticles with curcumin: curcumin is a strong anti-inflammatory and antioxidant compound that can modulate important targets with relevance in ND. The therapeutic efficiency of curcumin in treating AD depends on the possibility of crossing BBB. Nanotechnology has improved the bioavailability of curcumin, regulated by size and stability. This was overcome by creating NPs functionalized with PEG and PLA loaded with curcumin. Although the studies showed that this nanosystem did not change plaques concentration, curcumin was able to inhibit the formation of fibrillar and oligomeric A β in vitro when engineered with nanoliposome [6, 38].
- PLA nanoparticles with selegiline: Another way to control A β aggregation is by dissolving the aggregates, in a way that allows even to reverse A β aggregate-induced toxicity. Monoamine oxidase-B activity is increased in AD brains and this can lead to oxidative damage. In that matter, selegiline, an iMAO has been conjugated in NP because of its capacity of dissolving these aggregates. Selegiline was loaded in a NP functionalized with PEG and PLGA to dissolve A β aggregates and this nanosystem had promising results in destabilization of A β fibrils [6, 39].
- WS2 nanosheets: another study used nanosheets with a transition metal dichalcogenide; they could cross BBB and adsorbed A β monomers through van der Waals and electrostatic ligations, inhibiting A β aggregation and dissolving A β fibrils by absorption of near-infrared [6, 40].
- Liposomes with phosphatidic acid and Apo E-derived peptide: these liposomes are biofunctionalized with apolipoprotein E (to bind BBB) and phosphatidic acid to bind A β . They are able to cross BBB, destabilize A β aggregates and promote A β peptides removal across BBB and its peripheral clearance [6, 41].

Improvement of A β clearance

In AD patient, A β clearance is compromised. Promoting A β clearance can be an approach to reduce A β toxicity. Removing A β with A β -specific antibodies showed to be efficient but with some adverse effects. Nanoengineered approaches can overcome this problem. Nanosystems can accelerate glia-mediated A β degradation and can facilitate receptor-mediated A β efflux due to their high binding affinity to A β peptides [6].

- Lipoprotein-based nanoparticles with Apo E3: a structure composed by High Density Lipoprotein and Apo E (a ligand of BBB receptor) showed high binding affinity to A β , leading to a higher clearance of this fragments (both monomer and oligomer forms). It accelerates microglial, astroglial and liver cell degradation of A β by enhancing lysosomal flux [42].
- Liposomes with phosphatidic acid and Apo E3-derived peptide: these systems are double functionalized with a synthetic peptide containing the receptor-binding domain of Apo E (for targeting and crossing BBB) and a phosphatidic acid that can bind to A β fragments. This nanosystem can allow A β efflux and can accelerate peripheral A β clearance. For insoluble A β aggregates, they can destabilize them into soluble aggregates, allowing their transport out of the brain. Studies did not report toxicity, and this can increase clearance as well as slowing down A β accumulation [43].
- Chitosan Nanoparticles: chitosan nanosystems loaded with A β fragments were developed to be used as a nano-vaccine. These systems activated the immune response and allowed permeation of BBB. Chitosan nanoparticles can be used as a carrier for A β fragments and they showed great capacity to enhance the permeability of BBB and immunogenicity, so they can be a step forward in the discovery of peptide vaccines for AD [6, 44].
- PLGA nanoparticles: PLGA nanoparticles with entrapped A β -peptide (to reduce adverse immunogenic response) were studied in order to use A β -peptide an immunogen. Immunotherapy can be a promising approach for the development of a vaccine for AD [45].

Nanomedicines in Parkinson's Disease

Conventional therapeutics for PD may bring adverse effects with time and so it is necessary the development of new approaches that can overcome this problem. Nanotechnology can provide new drug delivery systems, controlled drug release, improved BBB permeation and targeting specific tissues and cells. Nanomedicines for PD include targeting to α -synuclein accumulation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation and growth factor supplementation. Nanotechnology in PD can allow the processes of replacement and neuroprotection of damage cells in PD [6].

Dopamine (DA) replacement

- PLGA-L-DOPA Nanoparticles: PLGA NP loaded with levodopa increased efficiency in PD therapeutic. It presented long-lasting therapeutic effects and the motor function improved greatly. This nanosystem has a better half-life, better bioavailability and better efficacy [6].
- PLGA-DA Nanoparticles: Dopamine cannot cross BBB and so, treating PD directly with DA is a challenge. Functionalized PLGA nanoparticles loaded with DA were created and the results of the studies have showed that this nanosystem can deliver DA into the brain, promote recovering of neuro-behaviour anomalies without adverse toxicity. The drug release was continuous and slow, reducing DA autoxidation-mediated toxicity [6].

Targeting α -synuclein accumulation

- Immunoliposomes: Immunoliposomes surface-modified with transferrin for targeting transferrin receptor (for target BBB) and with anti- α -synuclein antibodies (to target α -synuclein) loaded with EGCG and functionalized with PEG have been studied. Results showed controlled release and the cellular uptake was more efficient than PEGylated liposomes [46].
- MSN: Mesoporous Silica Nanoparticles functionalized with amine and loaded with curcumin have been related to inhibition of α -synuclein fibril formation. This nanosystem showed more stability than the free drug [6, 47].

- Magnetic Fe₃O₄ NPs: these nanosystems can reduce α-synuclein expression. They were coated with oleic acid and with NGF and loaded with shRNA (short hairpin Ribonucleic acid). This nanosystem interfered in α-synuclein synthesis preventing α-synuclein-induced toxicity [6, 48].

Targeting inflammation

- VP025 (phosphatidylglycerol-based phospholipid NP): This nanosystem can prevent microglial activation and consequently, stop dopaminergic neurons loss. It can also prevent impairment of dopaminergic motor activity [6].
- Dendrigrft poly-L-lysines NP: this nanosystem encapsulated with shRNA could silent caspase-3 and stop microglial activation as well as stop apoptosis, preventing neuronal death. This nanosystem was modified with a specific virus in order to cross the BBB by specific receptor-mediated transcytosis [6, 49].

Targeting antioxidative stress

- C₆₀(OH)₂₄ (polyhydroxylated fullerene derivative): this nanosystem behaves as radical scavengers that act against oxidative stress. They prevented mitochondrial dysfunction and oxidative damage. It works as a scavenger and a phase-2 inducer, activating antioxidant pathways. However, this brought toxicity and must be re-model [6].
- CeO₂ or ceria nanoparticles or nanoceria: results showed protection against dopaminergic neurodegeneration induced by MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), a neurotoxin which can cause PD symptoms [6, 50].
- Lactoferrin modified nanoparticles: this nanosystem, loaded with curcumin, increased intracellular uptake, controlled retention and neuroprotection against toxicity induced by rotenone, a mitochondrial electron transport chain inhibitor [6].
- Alginate-curcumin nanocomposite: this nanosystem reduced oxidative damage and prevent neuronal apoptosis. It is a potent delaying in the progression of PD disability as well [6].
- Resveratrol nanoemulsion: this nanosystem loaded with vitamin E and resveratrol was related to high targeting efficiency and reduced neuronal death. This system reduced oxidative stress by increasing glutathione and superoxide dismutase levels [6].

- Polyanhydride nanoparticles: these nanosystems were loaded with apocynin (mitochondria-targeting antioxidant) and was related to protection against oxidative damage induced by neuronal damage. This could be important in PD related to mitochondria dysfunction [6].

Neurotrophic factor supplementation

- PCBA (polymeric *n*-butyl-2-cyanoacrylate) nanoparticles: PCBA nanoparticles were loaded with NGF and GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) and improved the passage across BBB in order to let these factors protect and repair degenerate neurons. These nanosystems were functionalized with polysorbate 80 adsorbed NGF and transported it across the BBB. The results of the study with NGF-NP showed reversibility of induced amnesia and improvement of recognition and memory. The results regarding the GDNF-NP showed increased neuroprotection. This functionalized NP could maintain and increase GDNF expression improving locomotor activity, increasing the levels of monoamine neurotransmitters and decreasing dopaminergic neuronal loss [6].

6 CONCLUSIONS

This revision permits to understand a little more how the brain-blood barrier behaves in the present of conventional treatments and nanomedicines. We were able to understand the advantages that nanosystems can bring to neurodegenerative diseases comparing to conventional medicines and we could consider some of the late studies in this area and the discoveries that have been made in this field.

As a new area, a lot of work must be done, in order to contour toxicity and degradability problems that can occur and increase the effectiveness and biodisponibility these studies have been showing.

The future is full of new possibilities due to Nanomedicine approach. Nanosystems can be the Trojan Horse that will challenge the central nervous system and the currently knowledge of the neurodegenerative disease. They can be used in theranostic, allowing both diagnosis and therapeutic and a continuous monitorization.

7 REFERENCES

- 1 WHO - **Neurological disorders: public health challenges**. 2006. [Accessed 19 March 2019]. Available on the Internet: https://www.who.int/mental_health/neurology/neurological_disorders_report_web.pdf. ISBN: 978 92 4 156336 9.
- 2 GOYAL, K.; KOUL, V.; SINGH, Y.; ANAND, A. - **Targeted drug delivery to central nervous system (CNS) for the treatment of neurodegenerative disorders: trends and advances**. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. Vol. 14. n.º 1 (2014). p. 43-59. 10.2174/1871524914666141030145948.
- 3 SIDDIQUE, Y. H.; KHAN, W.; SINGH, B. R.; NAQVI, A. H. - **Synthesis of alginate-curcumin nanocomposite and its protective role in transgenic *Drosophila* model of Parkinson's disease**. *ISRN Pharmacol*. Vol. 2013. (2013). p. 794582. 10.1155/2013/794582.
- 4 POOVAIAH, N.; DAVOUDI, Z.; PENG, H.; SCHLICHTMANN, B.; MALLAPRAGADA, S.; NARASIMHAN, B.; WANG, Q. - **Treatment of neurodegenerative disorders through the blood-brain barrier using nanocarriers**. *Nanoscale*. Vol. 10. n.º 36 (2018). p. 16962-16983. 10.1039/c8nr04073g.
- 5 CUNHA, S.; H. AMARAL, M.; LOBO, J.; SILVA, A. - **Therapeutic Strategies for Alzheimer's and Parkinson's Diseases by Means of Drug Delivery Systems**. Vol. 23. (2016). p. 1-1. 10.2174/0929867323666160824162401.
- 6 ZHANG, W.; WANG, W.; YU, D. X.; XIAO, Z.; HE, Z. - **Application of nanodiagnostics and nanotherapy to CNS diseases**. *Nanomedicine (Lond)*. Vol. 13. n.º 18 (2018). p. 2341-2371. 10.2217/nnm-2018-0163.
- 7 HAWTHORNE, G. H.; BERNUCI, M. P.; BORTOLANZA, M.; TUMAS, V.; ISSY, A. C.; DEL-BEL, E. - **Nanomedicine to Overcome Current Parkinson's Treatment Liabilities: A Systematic Review**. *Neurotox Res*. Vol. 30. n.º 4 (2016). p. 715-729. 10.1007/s12640-016-9663-z.
- 8 DONG, X. - **Current Strategies for Brain Drug Delivery**. *Theranostics*. Vol. 8. n.º 6 (2018). p. 1481-1493. 10.7150/thno.21254.
- 9 SARAIVA, C.; PRACA, C.; FERREIRA, R.; SANTOS, T.; FERREIRA, L.; BERNARDINO, L. - **Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood-brain barrier to treat neurodegenerative diseases**. *J Control Release*. Vol. 235. (2016). p. 34-47. 10.1016/j.jconrel.2016.05.044.

- 10 GRABRUCKER, A. M.; RUOZI, B.; BELLETTI, D.; PEDERZOLI, F.; FORNI, F.; VANDELLI, M. A.; TOSI, G. - **Nanoparticle transport across the blood brain barrier**. *Tissue Barriers*. Vol. 4. n.º 1 (2016). p. e1153568. 10.1080/21688370.2016.1153568.
- 11 TAJES, M.; RAMOS-FERNANDEZ, E.; WENG-JIANG, X.; BOSCH-MORATO, M.; GUIVERNAU, B.; ERASO-PICHOT, A.; SALVADOR, B.; FERNANDEZ-BUSQUETS, X.; ROQUER, J.; MUNOZ, F. J. - **The blood-brain barrier: structure, function and therapeutic approaches to cross it**. *Mol Membr Biol*. Vol. 31. n.º 5 (2014). p. 152-67. 10.3109/09687688.2014.937468.
- 12 SÁNCHEZ-LÓPEZ, E.; EGEA, M. A.; DAVIS, B. M.; GUO, L.; ESPINA, M.; SILVA, A. M.; CALPENA, A. C.; SOUTO, E. M. B.; RAVINDRAN, N.; ETTCHETO, M.; CAMINS, A.; GARCÍA, M. L.; CORDEIRO, M. F. - **Memantine-Loaded PEGylated Biodegradable Nanoparticles for the Treatment of Glaucoma**. *Small*. Vol. 14. n.º 2 (2018). 10.1002/smll.201701808.
- 13 INFARMED - **Prontuário Terapêutico**. [Accessed 18 June 2019]. Available on the Internet: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>. ISBN: 978-989-8369-07-9.
- 14 ARVIZO, R. R.; BHATTACHARYYA, S.; KUDGUS, R. A.; GIRI, K.; BHATTACHARYA, R.; MUKHERJEE, P. - **Intrinsic therapeutic applications of noble metal nanoparticles: past, present and future**. *Chemical Society Reviews*. Vol. 41. n.º 7 (2012). p. 2943-2970. 10.1039/C2CS15355F.
- 15 NGUYEN, K. T.; PHAM, M. N.; VO, T. V.; DUAN, W.; TRAN, P. H.; TRAN, T. T. - **Strategies of Engineering Nanoparticles for Treating Neurodegenerative Disorders**. *Curr Drug Metab*. Vol. 18. n.º 9 (2017). p. 786-797. 10.2174/1389200218666170125114751.
- 16 **European Comission Recommendations of 18 October 2011**. Official Journal of the European Union [Accessed 19 May 2019]. Available on the Internet: https://ec.europa.eu/research/industrial_technologies/pdf/policy/commission-recommendation-on-the-definition-of-nanomater-18102011_en.pdf
- 17 MUSHTAQ, G.; KHAN, J. A.; JOSEPH, E.; KAMAL, M. A. - **Nanoparticles, Neurotoxicity and Neurodegenerative Diseases**. *Curr Drug Metab*. Vol. 16. n.º 8 (2015). p. 676-84.
- 18 SLOWING, II; VIVERO-ESCOTO, J. L.; WU, C. W.; LIN, V. S. - **Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers**. *Adv Drug Deliv Rev*. Vol. 60. n.º 11 (2008). p. 1278-88. 10.1016/j.addr.2008.03.012.

- 19 SILVA ADAYA, D.; AGUIRRE-CRUZ, L.; GUEVARA, J.; ORTIZ-ISLAS, E. - **Nanobiomaterials' applications in neurodegenerative diseases.** Journal of Biomaterials Applications. Vol. 31. n.º 7 (2017). p. 953-984. 10.1177/0885328216659032.
- 20 MAMAEVA, V.; SAHLGREN, C.; LINDEN, M. - **Mesoporous silica nanoparticles in medicine-recent advances.** Adv Drug Deliv Rev. Vol. 65. n.º 5 (2013). p. 689-702. 10.1016/j.addr.2012.07.018.
- 21 BULBAKE, U.; DOPPAPALUDI, S.; KOMMINENI, N.; KHAN, W. - **Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review.** Pharmaceutics. Vol. 9. n.º 2 (2017). 10.3390/pharmaceutics9020012.
- 22 MISHRA, D. K.; SHANDILYA, R.; MISHRA, P. K. - **Lipid based nanocarriers: a translational perspective.** Nanomedicine. Vol. 14. n.º 7 (2018). p. 2023-2050. 10.1016/j.nano.2018.05.021.
- 23 MARTINS, S.; THO, I.; REIMOLD, I.; FRICKER, G.; SOUTO, E.; FERREIRA, D.; BRANDL, M. - **Brain delivery of camptothecin by means of solid lipid nanoparticles: formulation design, in vitro and in vivo studies.** Int J Pharm. Vol. 439. n.º 1-2 (2012). p. 49-62. 10.1016/j.ijpharm.2012.09.054.
- 24 PATEL, M.; SOUTO, E. B.; SINGH, K. K. - **Advances in brain drug targeting and delivery: limitations and challenges of solid lipid nanoparticles.** Expert Opin Drug Deliv. Vol. 10. n.º 7 (2013). p. 889-905. 10.1517/17425247.2013.784742.
- 25 JOSE, S.; ANJU, S. S.; CINU, T. A.; ALEYKUTTY, N. A.; THOMAS, S.; SOUTO, E. B. - **In vivo pharmacokinetics and biodistribution of resveratrol-loaded solid lipid nanoparticles for brain delivery.** Int J Pharm. Vol. 474. n.º 1-2 (2014). p. 6-13. 10.1016/j.ijpharm.2014.08.003.
- 26 THOMAS, J.; THOMAS, S.; KALARIKKAL, N.; JOSE, J. - **Nanoparticles in Polymer Systems for Biomedical Applications** [Online]. CRC Press, 2018. [Accessed 3 March 2019]. Available on the ISBN: 9781351047883.
- 27 WEGNER, K. D.; HILDEBRANDT, N. - **Quantum dots: bright and versatile in vitro and in vivo fluorescence imaging biosensors.** Chemical Society Reviews. Vol. 44. n.º 14 (2015). p. 4792-4834. 10.1039/C4CS00532E.
- 28 MATEA, C. T.; MOCAN, T.; TABARAN, F.; POP, T.; MOSTEANU, O.; PUIA, C.; IANCU, C.; MOCAN, L. - **Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications.** Int J Nanomedicine. Vol. 12. (2017). p. 5421-5431. 10.2147/ijn.s138624.

- 29 PROBST, C. E.; ZRAZHEVSKIY, P.; BAGALKOT, V.; GAO, X. - **Quantum dots as a platform for nanoparticle drug delivery vehicle design**. *Advanced drug delivery reviews*. Vol. 65. n.° 5 (2013). p. 703-718. 10.1016/j.addr.2012.09.036.
- 30 SONI, K. S.; DESALE, S. S.; BRONICH, T. K. - **Nanogels: An overview of properties, biomedical applications and obstacles to clinical translation**. *Journal of controlled release: official journal of the Controlled Release Society*. Vol. 240. (2016). p. 109-126. 10.1016/j.jconrel.2015.11.009.
- 31 MODI, G.; PILLAY, V.; CHOONARA, Y. E.; NDESENDO, V.M. K.; DU TOIT, L. C.; NAIDOO, D. - **Nanotechnological applications for the treatment of neurodegenerative disorders**. *Progress in Neurobiology*. Vol. 88. n.° 4 (2009). p. 272-285. 10.1016/j.pneurobio.2009.05.002.
- 32 LI, S.; LIU, Z.; JI, F.; XIAO, Z.; WANG, M.; PENG, Y.; ZHANG, Y.; LIU, L.; LIANG, Z.; LI, F. - **Delivery of Quantum Dot-siRNA Nanoplexes in SK-N-SH Cells for BACE1 Gene Silencing and Intracellular Imaging**. *Mol Ther Nucleic Acids*. Vol. 1. (2012). p. e20. 10.1038/mtna.2012.11.
- 33 SMITH, A.; GIUNTA, B.; BICKFORD, P. C.; FOUNTAIN, M.; TAN, J.; SHYTLER, R. D. - **Nanolipidic particles improve the bioavailability and α -secretase inducing ability of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) for the treatment of Alzheimer's disease**. *International Journal of Pharmaceutics*. Vol. 389. n.° 1 (2010). p. 207-212. 10.1016/j.ijpharm.2010.01.012.
- 34 LIU, G.; MEN, P.; KUDO, W.; PERRY, G.; SMITH, M. A. - **Nanoparticle-chelator conjugates as inhibitors of amyloid-beta aggregation and neurotoxicity: a novel therapeutic approach for Alzheimer disease**. *Neuroscience letters*. Vol. 455. n.° 3 (2009). p. 187-190. 10.1016/j.neulet.2009.03.064.
- 35 LI, M.; XU, C.; WU, L.; REN, J.; WANG, E.; QU, X. - **Self-assembled peptide-polyoxometalate hybrid nanospheres: two in one enhances targeted inhibition of amyloid beta-peptide aggregation associated with Alzheimer's disease**. *Small*. Vol. 9. n.° 20 (2013). p. 3455-61. 10.1002/smll.201202612.
- 36 LI, M.; GUAN, Y.; ZHAO, A.; REN, J.; QU, X. - **Using Multifunctional Peptide Conjugated Au Nanorods for Monitoring beta-amyloid Aggregation and Chemo-Photothermal Treatment of Alzheimer's Disease**. *Theranostics*. Vol. 7. n.° 12 (2017). p. 2996-3006. 10.7150/thno.18459.
- 37 AIROLDI, C.; MOURTAS, S.; CARDONA, F.; ZONA, C.; SIRONI, E.; D'ORAZIO, G.; MARKOUTSA, E.; NICOTRA, F.; ANTIMISIARIS, S. G.; LA FERLA, B. -

- Nanoliposomes presenting on surface a cis-glycofused benzopyran compound display binding affinity and aggregation inhibition ability towards Amyloid beta 1-42 peptide.** Eur J Med Chem. Vol. 85. (2014). p. 43-50. 10.1016/j.ejmech.2014.07.085.
- 38 CHENG, K. K.; YEUNG, C. F.; HO, S. W.; CHOW, S. F.; CHOW, A. H.; BAUM, L. - **Highly stabilized curcumin nanoparticles tested in an in vitro blood-brain barrier model and in Alzheimer's disease Tg2576 mice.** Aaps j. Vol. 15. n.º 2 (2013). p. 324-36. 10.1208/s12248-012-9444-4.
- 39 BAYSAL, I.; YABANOGLU-CIFTCI, S.; TUNC-SARISOZEN, Y.; ULUBAYRAM, K.; UCAR, G. - **Interaction of selegiline-loaded PLGA-b-PEG nanoparticles with beta-amyloid fibrils.** J Neural Transm (Vienna). Vol. 120. n.º 6 (2013). p. 903-10. 10.1007/s00702-013-0992-2.
- 40 LI, M.; ZHAO, A.; DONG, K.; LI, W.; REN, J.; QU, X. - **Chemically exfoliated WS2 nanosheets efficiently inhibit amyloid β -peptide aggregation and can be used for photothermal treatment of Alzheimer's disease.** Nano Research. Vol. 8. n.º 10 (2015). p. 3216-3227. 10.1007/s12274-015-0821-z.
- 41 BALDUCCI, C.; MANCINI, S. - **Multifunctional liposomes reduce brain beta-amyloid burden and ameliorate memory impairment in Alzheimer's disease mouse models.** Vol. 34. n.º 42 (2014). p. 14022-31. 10.1523/jneurosci.0284-14.2014.
- 42 SONG, Q.; HUANG, M.; YAO, L.; WANG, X.; GU, X.; CHEN, J.; CHEN, J.; HUANG, J.; HU, Q.; KANG, T.; RONG, Z.; QI, H.; ZHENG, G.; CHEN, H.; GAO, X. - **Lipoprotein-based nanoparticles rescue the memory loss of mice with Alzheimer's disease by accelerating the clearance of amyloid-beta.** ACS Nano. Vol. 8. n.º 3 (2014). p. 2345-59. 10.1021/nn4058215.
- 43 MANCINI, S.; BALDUCCI, C.; MICOTTI, E.; TOLOMEO, D.; FORLONI, G.; MASSERINI, M.; RE, F. - **Multifunctional liposomes delay phenotype progression and prevent memory impairment in a presymptomatic stage mouse model of Alzheimer disease.** J Control Release. Vol. 258. (2017). p. 121-129. 10.1016/j.jconrel.2017.05.013.
- 44 SONGJIANG, Z.; LIXIANG, W. - **Amyloid-beta associated with chitosan nano-carrier has favorable immunogenicity and permeates the BBB.** AAPS PharmSciTech. Vol. 10. n.º 3 (2009). p. 900-5. 10.1208/s12249-009-9279-1.
- 45 PURAS, G.; SALVADOR, A.; IGARTUA, M.; HERNÁNDEZ, R. M.; PEDRAZ, J. L. - **Encapsulation of A β (1-15) in PLGA microparticles enhances serum**

- antibody response in mice immunized by subcutaneous and intranasal routes.** Eur J Pharm Sci. Vol. 44. n.º 3 (2011). p. 200-6. 10.1016/j.ejps.2011.07.010.
- 46 LOUREIRO, J. A.; GOMES, B.; COELHO, M. A.; DO CARMO PEREIRA, M.; ROCHA, S. - **Immunoliposomes doubly targeted to transferrin receptor and to alpha-synuclein.** Future Sci OA. Vol. 1. n.º 4 (2015). p. Fso71. 10.4155/fso.15.71.
- 47 TAEBNIA, N.; MORSHEDI, D.; YAGHMAEI, S.; ALIAKBARI, F.; RAHIMI, F.; ARPANA EI, A. - **Curcumin-Loaded Amine-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles Inhibit alpha-Synuclein Fibrillation and Reduce Its Cytotoxicity-Associated Effects.** Langmuir. Vol. 32. n.º 50 (2016). p. 13394-13402. 10.1021/acs.langmuir.6b02935.
- 48 NIU, S.; ZHANG, L. K.; ZHANG, L.; ZHUANG, S.; ZHAN, X.; CHEN, W. Y.; DU, S.; YIN, L.; YOU, R.; LI, C. H.; GUAN, Y. Q. - **Inhibition by Multifunctional Magnetic Nanoparticles Loaded with Alpha-Synuclein RNAi Plasmid in a Parkinson's Disease Model.** Theranostics. Vol. 7. n.º 2 (2017). p. 344-356. 10.7150/thno.16562.
- 49 LIU, Y.; GUO, Y.; AN, S.; KUANG, Y.; HE, X.; MA, H.; LI, J.; LU, J.; ZHANG, N.; JIANG, C. - **Targeting caspase-3 as dual therapeutic benefits by RNAi facilitating brain-targeted nanoparticles in a rat model of Parkinson's disease.** PLoS One. Vol. 8. n.º 5 (2013). p. e62905. 10.1371/journal.pone.0062905.
- 50 DILLON, C. E.; BILLINGS, M.; HOCKEY, K. S.; DELAGARZA, L.; RZIGALINSKI, BEVERLY - **Cerium oxide nanoparticles protect against MPTP-induced dopaminergic neurodegeneration in a mouse model for Parkinson's disease.** Vol. 3. (2011). p. 451-454.