

Rubén André Silva Simão

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Influência do Óleo de Coco na Prevenção e Desenvolvimento da Doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Cristina Isabel Coelho e da Professora Doutora Maria da Conceição Castilho e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Rubén André Silva Simão

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Influência do Óleo de Coco na Prevenção e Desenvolvimento da Doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Cristina Isabel Coelho e da Professora Doutora Maria da Conceição Castilho e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Rúben André Silva Simão, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012153988, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do documento Relatório de Estágio e da Monografia intitulada “Influência do óleo de coco na prevenção e desenvolvimento da doença de Alzheimer”, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este 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 setembro de 2017.

Rúben André Silva Simão

## **AGRADECIMENTOS**

A realização do presente Relatório de Estágio e Monografia constitui uma etapa final importante na minha vida pessoal e académica, pelo que venho por este meio agradecer a todos aqueles que contribuíram para que esta fosse possível.

Um sincero obrigado,

À minha prezada tutora de monografia, Professora Doutora Maria da Conceição Gonçalves Barreto Oliveira Castilho por toda a disponibilidade, orientações, conselhos e apoio transmitidos.

A toda a Equipa Técnica da Farmácia Albino Pais, e em especial à Dra. Cristina Isabel Carvalho Pessoa Coelho, pela receptividade, auxílio, simpatia e conhecimentos transmitidos.

Aos meus pais e avós pelo apoio prestado, dedicação e por me proporcionarem esta oportunidade.

A todos amigos que estiveram lado a lado na vida académica, por toda a amizade, alegria e partilha vivenciadas.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os Professores e Auxiliares que tive o prazer de conhecer.

## Índice

### CAPÍTULO I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

|   |           |
|---|-----------|
| <b>AGRADECIMENTOS</b> .....   | <b>3</b>  |
| <b>INTRODUÇÃO</b> .....   | <b>8</b>  |
| <b>ANÁLISE SWOT</b> .....   | <b>9</b>  |
| <b>1. PONTOS FORTES – STRENGTHS</b> .....                               | <b>9</b>  |
| 1.1 Equipa Técnica .....  | 9         |
| 1.2 Único estagiário na Farmácia .....                                  | 9         |
| 1.3 Serviços diferenciados e áreas de especialização .....              | 10        |
| 1.4 Diversidade (lineares, marcas, produtos e dispositivos) .....       | 10        |
| 1.5 Utentes fidelizados e qualidade de atendimento .....                | 11        |
| 1.6 Encomendas e armazenamento .....                                    | 11        |
| 1.7 Ações Formativas .....  | 12        |
| <b>2. PONTOS FRACOS – WEAKNESSES</b> .....                              | <b>12</b> |
| 2.1 <i>Software SPharm® (SoftReis)</i> .....                            | 12        |
| 2.2 Dermofarmácia e Cosmética .....                                     | 12        |
| 2.3 <i>Serviços de permanência</i> .....                                | 13        |
| <b>3. OPORTUNIDADES – OPPORTUNITIES</b> .....                           | <b>13</b> |
| 3.1 Estágio em horário permanente – Farmácia de Serviço .....           | 13        |
| 3.2 Novas receitas eletrónicas .....                                    | 13        |
| 3.3 Consciencialização da população .....                               | 14        |
| 3.4 Puericultura .....  | 14        |
| <b>4. AMEAÇAS – THREATS</b> .....                                       | <b>15</b> |
| 4.1 Pontos de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica ..... | 15        |
| 4.2 Desconfiança dos utentes face aos medicamentos genéricos .....      | 15        |
| 4.3 Medicamentos Esgotados .....  | 16        |
| 4.4 Medicamentos manipulados .....                                      | 16        |
| 4.5 Farmacovigilância .....   | 16        |
| <b>5. CASOS CLÍNICOS</b> .....  | <b>17</b> |
| Caso Clínico 1 – Efeitos Secundários a Antibióticos .....               | 17        |
| Caso Clínico 2 – Pele acneica .....                                     | 17        |
| Caso Clínico 3 – Suplementação na Adolescência .....                    | 18        |
| <b>6. MICF - ADEQUAÇÃO ÀS PERSPETIVAS PROFISSIONAIS</b> .....           | <b>18</b> |
| <b>7. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....                                    | <b>19</b> |
| <b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....                              | <b>20</b> |

### CAPÍTULO II – Monografia “Influência do óleo de coco na prevenção e desenvolvimento da doença de Alzheimer”

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....  | <b>25</b> |
| <b>2. ASPETOS CLÍNICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER</b> .....                 | <b>26</b> |
| 2.1 Epidemiologia .....   | 26        |
| 2.2 Evolução da doença .....  | 27        |
| 2.3 Fatores de risco .....  | 29        |
| <b>3. ETIOPATOGENIA E MECANISMOS MOLECULARES</b> .....                  | <b>30</b> |
| 3.1 Hipótese colinérgica .....  | 31        |
| 3.2 Hipótese genética – influência no tipo de doença de alzheimer ..... | 31        |
| 3.3 Hipótese amiloide e hiperfosforilação da proteína tau .....         | 32        |
| 3.4 Hipótese da resistência cerebral à insulina .....                   | 34        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>4. TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....</b>   | <b>36</b> |
| 4.1 Objectivos.....  | 36        |
| 4.2 Terapêutica farmacológica – breve contextualização .....   | 37        |
| 4.3 Terapêutica não farmacológica e prevenção.....   | 39        |
| 4.3.1 Intervenção estruturada.....   | 39        |
| 4.3.2 Intervenção sobre o meio envolvente.....   | 40        |
| 4.3.3 Intervenção nutricional .....  | 41        |
| <b>5. INFLUÊNCIA DO ÓLEO DE COCO NA TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER .....</b>                 | <b>43</b> |
| 5.1 Definição e composição .....   | 43        |
| 5.2 Absorção e metabolização .....   | 44        |
| 5.3 Mecanismo de ação .....  | 45        |
| 5.4 Principais benefícios do óleo de coco .....  | 46        |
| 5.5 Investigações realizadas .....   | 49        |
| 5.5.1 Estudo <i>in vitro</i> .....   | 49        |
| 5.5.2 Estudos <i>in vivo</i> .....   | 52        |
| 5.6 Produto comercializado - Axona® .....  | 55        |
| <b>6. PROBLEMÁTICA ENTRE A FALTA DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA E AS REIVINDICAÇÕES DOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES .....</b> | <b>56</b> |
| <b>7. CONCLUSÃO.....</b>   | <b>57</b> |
| <b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>  | <b>59</b> |

## **Capítulo I.**

# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

Farmácia Albino Pais

Direção Técnica:

Dra. Cristina Isabel Carvalho Pessoa Coelho

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**BPF** – Boas Práticas Farmacêuticas

**CCF** – Centro de Conferência de Faturas

**CEDIME** – Centro de Documentação e Informação de Medicamentos

**CIM** – Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde

**FAP** – Farmácia Albino Pais

**FC** – Farmácia Comunitária

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**ME** – Medicamento Ético

**MG** – Medicamento Genérico

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**MSRM** – Medicamento Sujeito a Receita Médica

**PVF** – Preço de Venda à Farmácia

**PVP** – Preço de Venda ao Público

**RSP** – Receita Sem Papel

**SNF** – Sistema Nacional de Farmacovigilância



## INTRODUÇÃO

O presente relatório corresponde a uma análise sucinta do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária relativo à finalização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC).

Este estágio corresponde à etapa final dos 5 anos de formação académica, com um contacto direto com a farmácia comunitária (FC) e com a realidade profissional inerente. É uma experiência enriquecedora imprescindível de aplicação de todos os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos no MICF, e de aquisição de capacidades comunicativas, de responsabilidade, éticas e de espírito crítico, através da multiplicidade de situações imprevisíveis com que nos deparamos na FC.

Através desta experiência consegue-se perceber a importância da FC na prestação e assistência de qualidade nos cuidados de saúde à população. Também se percebe a importância do Farmacêutico como especialista do medicamento, na promoção da saúde e prevenção da doença, e na melhoria da qualidade de vida das populações. Todo o tipo de aconselhamento fornecido, quer farmacológico quer não farmacológico, deve ter em conta a adequação da comunicação ao utente, mas também o tipo de produtos dispensados e o seu modo de utilização ou aplicação.

Foi importante perceber que esta responsabilidade não se prende apenas com o aconselhamento ao público, mas com toda a gestão da farmácia, receituário, lineares, marketing, entre outros.

Este relatório foi elaborado no âmbito da realização do meu estágio em FC, decorrido entre 20 de março e 24 de junho de 2017, na Farmácia Albino Pais, no Concelho de Nelas, sob a orientação da Dra. Cristina Isabel Carvalho Pessoa Coelho.

## **ANÁLISE SWOT**

O presente relatório foi desenvolvido tendo como base estrutural uma análise SWOT, destacando os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), de forma a realizar uma avaliação crítica do mesmo. Este instrumento de análise estratégica constitui uma ferramenta preciosa de gestão, permitindo estabelecer objetivos e desenvolver estratégias, resultando na potenciação de empresas, produtos, pessoas ou locais.

O meio farmacêutico é caracterizado por uma competição cada vez mais notória, sendo imprescindível avaliar o plano estratégico e evolutivo da farmácia, através de uma síntese da análise interna e externa. Com isto, as estratégias são definidas tendo em vista enaltecer os pontos fortes, melhorar os pontos fracos, aumentar as oportunidades e ter em conta as ameaças, definindo prioridades de atuação. Desta forma, é assegurado o desenvolvimento da Farmácia tendo em conta as condições socioeconómicas do meio onde está inserida, bem como uma adequação às necessidades e exigências da população.

### **I. PONTOS FORTES – STRENGTHS**

#### **I.1 Equipa Técnica**

Desde o primeiro momento, a Dra. Técnica e a restante equipa, demonstraram um apoio e ajuda incondicional, e estiveram sempre recetivos a qualquer dúvida que eu apresentasse. Um dos pontos fortes do meu estágio foi poder aprender e conviver com uma equipa técnica tão organizada, qualificada, altamente experiente e focada no bem-estar dos utentes. Senti-me bastante à vontade em todo o estágio, pelo que foi uma experiência gratificante e um orgulho trabalhar com esta equipa, pois tinha uma dinâmica própria em que cada um dos elementos conhecia as suas próprias funções e responsabilidades.

Foi possível participar em diversas tarefas desde o atendimento ao conhecimento de atividades de *BackOffice* tais como: receção de encomendas, definição de preços, gestão e regularização de devoluções, conferência de receituário, regularização de faturação, preparação da medicação para o lar de idosos do concelho, entre outros.

#### **I.2 Único estagiário na Farmácia**

Quando integrei a equipa na FAP para a realização do estágio curricular, apercebi-me que seria o único estagiário na FC. Isto trouxe algumas vantagens em termos de organização e aprendizagem, uma vez que trabalhava nas diversas áreas, inclusive no atendimento de forma contínua, experienciando assim um maior número de situações. Desta forma, foi

possível ganhar autonomia e responsabilidade para realizar as tarefas da melhor forma possível. Também todo o apoio e atenção dispensada, tal como os conhecimentos transmitidos foram muito superiores, comparativamente a tarefas partilhadas por mais pessoas.

### **1.3 Serviços diferenciados e áreas de especialização**

Um dos pontos mais positivos do meu estágio foi poder entrar em contacto com uma multiplicidade de serviços enorme que a FAP disponibilizava para os seus utentes, tais como consultas de: ortopedia, dermofarmácia e cosmética, medicina tradicional chinesa, realização de pensos e tratamento de feridas, vacinação, podologia, ecografia e puericultura, nutrição, medição de parâmetros bioquímicos, entre outras.

Todos estes serviços demonstram que a FAP, apresenta-se como uma farmácia especializada que abrange diversos segmentos de mercado, e centra os seus serviços sobretudo na melhoria da qualidade de vida dos utentes.

Tudo isto tem repercussões na aprendizagem do estagiário e na quantidade de novos serviços com que se entra em contacto.

### **1.4 Diversidade (lineares, marcas, produtos e dispositivos)**

No aconselhamento farmacêutico, muitas vezes pedem-nos um produto, o mais eficaz e económico possível. Para enfrentar estas necessidades e exigências, é necessário que a FC disponha de um *stock* com uma ampla gama de produtos de diversas marcas. Também existem diversos utentes com medicamentos genéricos de múltiplos laboratórios, pelo que é necessário ter um conhecimento de todos eles, bem como as diversas formas farmacêuticas existentes.

Com tão grande quantidade de produtos torna-se fundamental a organização dos mesmos. No caso de produtos de venda livre é sobretudo importante a organização dos lineares em zonas quentes e zonas frias, promovendo a rotação dos produtos e as vendas por impulso. Ao participar nestas atividades pude conhecer e aplicar técnicas de marketing, conhecer os produtos sazonais, bem como enaltecer a importância da adaptação dos produtos aos utentes, ao meio socioeconómico, e à época do ano.

Estes aspetos têm profundas implicações quer para a rentabilidade da farmácia, quer para a satisfação das necessidades dos utentes.

## **1.5 Utentes fidelizados e qualidade de atendimento**

Apesar da grande heterogeneidade e afluência de utentes na FAP diariamente, a maioria dos utentes fidelizados são pessoas do concelho ou das aldeias vizinhas, sobretudo população geriátrica.

A FAP apresenta tantos utentes fidelizados devido ao atendimento de qualidade prestado, e isto permitiu que todas as pessoas me recebessem bastante bem, com confiança e receptividade ao meu aconselhamento.

Apesar da fidelização ser um fator crítico no sucesso da FC, também permite que os serviços sejam prestados com uma excelência maior, uma vez que se tem conhecimento dos utentes e por isso faz-se um seguimento Farmacoterapêutico personalizado, controlando a melhoria verificada pelo utente ou a presença de possíveis RAMs (Reação Adversa ao Medicamento).

## **1.6 Encomendas e armazenamento**

Diariamente, participei na elaboração de novas encomendas, e sua receção e armazenamento. Todas estas tarefas são fulcrais nos serviços prestados aos utentes, uma vez que se tem que satisfazer todas as necessidades dos mesmos, quer ao nível de medicamentos ou outros produtos de saúde.

Ocorre a receção de encomendas diárias, através de leitura ótica, de modo a satisfazer os stocks mínimos definidos, mas também se recebem outras encomendas de produtos através de delegados de informação médica, principalmente produtos de venda livre ao público, ou encomendas mensais dos laboratórios de medicamentos genéricos com melhores condições de compra (preços, descontos, bonificações).

Posteriormente, é feito o seu armazenamento de acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas em Farmácia Comunitária (BPF), e através da regra "*First In, First Out*". Na FAP o armazenamento é feito de acordo com a ordem alfabética, forma farmacêutica e se é MG ou ME. Por sua vez, os medicamentos psicotrópicos/estupefacientes são armazenados num local apropriado separado dos restantes juntamente com a documentação de aquisição necessária. Os produtos termoláveis encontram-se armazenados num frigorífico, com temperatura controlada entre os 2 e os 8°C. Esta temperatura, tal como a da restante farmácia (armazém e zona de dispensação), é controlada periodicamente com registo informático através de sondas de temperatura e humidade.

## **1.7 Ações Formativas**

O desempenho na FC é bastante condicionado pelos conhecimentos adquiridos, sobre doenças e problemas de saúde, medicamentos presentes na Farmácia, medicamentos ou apresentações novas no mercado, produtos ou dispositivos médicos, entre outros. Assim, torna-se fundamental um conhecimento e esforço de atualização contínuo, para prestação de serviços e aconselhamento o mais adequado possível. Isto constitui um fator crítico para a Farmácia, porque ao conhecer o que existe de novo no setor farmacêutico, também consegue adequar às características do público-alvo no mercado envolvente.

Na FAP todos os conhecimentos obtidos foram a partir da equipa técnica, folhetos informativos e pelos delegados de informação médica, e ainda através de ações formativas, tal como na Filorga e Oral B - escovas elétricas e Oxyjet.

## **2. PONTOS FRACOS – WEAKNESSES**

### **2.1 Software SPharm® (SoftReis)**

As formações desenvolvidas pela FFUC relativas aos Sistemas Informáticos que iríamos trabalhar na FC foram apenas relativas ao sistema SiFarma 2000®, pelo que quando cheguei à FAP tive uma maior dificuldade em utilizar outro programa informático para a qual não tinha tido formação – o *Software SPharm®*. Apesar de ter sido fácil a adaptação para este sistema, penso que não foi adequado ter praticado tanto tempo com o sistema SiFarma 2000® e não ter formação sobre o *Software SPharm®*. No entanto, também considero ser uma mais valia por atualmente conseguir trabalhar em ambos, se futuramente trabalhar em FC certamente terei maior facilidade de adaptação.

### **2.2 Dermofarmácia e Cosmética**

Na FAP existe inúmeras linhas de dermofarmácia e cosmética e uma farmacêutica responsável por esta área com conhecimentos mais aprofundados e direcionados para cada produto particularmente. Isto tornou-se vantajoso no esclarecimento de dúvidas e aquisição melhores de conhecimentos, que por conseguinte, facilitaram o aconselhamento.

Penso que a reformulação e adaptação dos conteúdos teóricos da unidade curricular de dermofarmácia e cosmética ao mercado atual, seria uma mais valia para os estudantes, uma vez que são imprescindíveis no aconselhamento na FC.

## **2.3 Serviços de permanência**

Apesar de ter realizado serviços de disponibilidade em horários até às 24h que me permitiram ter mais tempo para o aconselhamento e para experienciar com mais calma diversas tarefas na FAP, não tive a oportunidade de participar em serviços de permanência, uma vez que a FAP não apresenta este tipo de serviço.

Nas semanas de serviço, durante o período das 24h às 8.30h, existe um farmacêutico responsável para se deslocar à farmácia para dispensa de medicação, aquando um pedido telefónico de um utente.

## **3. OPORTUNIDADES – OPPORTUNITIES**

### **3.1 Estágio em horário permanente – Farmácia de Serviço**

Quando tive a oportunidade de ficar na Farmácia num horário da noite, quando a FAP estava de serviço, consegui experienciar diversas situações agudas, normalmente de carácter urgente. Isto permitiu-me aprender um pouco mais de situações clínicas diferentes das que normalmente experienciava no outro horário, que têm normalmente um carácter crónico, como diabetes, hipertensão ou colesterol. Além do atendimento, também permitiu-me compreender o que ocorre em termos de gestão da equipa técnica e da própria Farmácia, em termos de reposição ou organização de lineares, o que constitui uma oportunidade de aprendizagem.

### **3.2 Novas receitas eletrónicas**

Durante o estágio tive várias situações de atendimento com novas receitas eletrónicas, particularmente, receitas sem papel. Isto permitiu-se entrar em contacto com os diversos tipos de receitas, desde receitas manuais, receitas eletrónicas em papel e receitas eletrónicas sem papel.

As vantagens associadas a este tipo de receitas são normalmente: reduz a necessidade de conferência de receituário; os utentes têm os medicamentos numa única receita não necessitando de aviar todos de uma vez só; maior controlo por parte do médico relativo à medicação, doenças e alergias; e uniformização e controlo do sistema a partir de um único cartão, o Cartão Único; e minimização de erros de aviamento de medicamentos.

No atendimento verifiquei alguma dificuldade, desconfiança e queixas por parte dos utentes sobretudo por falta de compreensão do objetivo das receitas, e por não terem nada visível do papel que demonstre que medicamentos utilizam ou quantas unidades têm presentes na mesma.

### **3.3 Consciencialização da população**

Cada vez mais, existe uma preocupação crescente por parte da população, quer em termos de saúde e bem-estar, quer nos cuidados em prevenir o envelhecimento, reforçar o sistema imunitário, combater o stress e a fadiga, ou impedir o excesso de peso e obesidade. Assim, surgem mais produtos e novos segmentos de mercado com cada vez mais soluções terapêuticas alternativas ao medicamento.

Isto constitui uma oportunidade para a FC adaptar-se às exigências da procura, respondendo às necessidades dos utentes, apostando em novas áreas e novos produtos, que podem corresponder também a importantes fontes de lucro para a farmácia.

Penso que também apresenta repercussões para a aprendizagem do estagiário uma vez que contacta com diversos produtos e marcas, e corresponde a mais oportunidades de aconselhamento com qualidade e adequação do produto à necessidade que o utente pretende colmatar, tal como a sua correta utilização. A FAP apresentava-se como uma farmácia moderna, com serviços personalizados e tentava acompanhar os avanços no mercado em termos de novos produtos e segmentos de mercado, o que também me impressionou e agradou grandemente.

### **3.4 Puericultura**

Na FAP existem à disposição uma enorme variedade de produtos de puericultura, direcionados a satisfazer as necessidades e gostos da população com bastantes mulheres grávidas e crianças. Penso que constitui uma oportunidade de aprendizagem interessante e de gestão e adequação destes produtos à população alvo. Além disso, foi de acordo com os objetivos desenvolvidos na unidade curricular de Dispositivos Médicos, com a realização de trabalhos de chupetas, tetinas e biberões.

## **4. AMEAÇAS – THREATS**

### **4.1 Pontos de Venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica**

Para além da concorrência direta de outras Farmácia próximas da FAP, a existência de outros estabelecimentos comerciais de venda de produtos e MNSRM, pode constituir uma ameaça direta relativamente ao volume de utentes que se dirigem à Farmácia e afetar a receita mensal obtida.

Como a FC obtém a maioria dos lucros na venda de produtos de Dermofarmácia e Cosmética, Produtos de Higiene, MNSRM, Ortodôntica, Puericultura, Emagrecimento, Podologia, Ortopedia, produtos Geriátricos, entre outros, a presença de Parafarmácias ou outros locais de venda dos mesmos pode afetar drasticamente a farmácia e o papel do farmacêutico na sociedade. Este papel fica negligenciado relativamente ao aconselhamento que o Farmacêutico pode fornecer em termos prevenção de reações adversas, indicações terapêuticas, modo de aplicação ou utilização dos produtos, e na garantia da segurança do utente.

### **4.2 Desconfiança dos utentes face aos medicamentos genéricos**

Muitos dos utentes que se dirigem à FC não percebem porque os MG são equivalentes aos medicamentos de marca e que têm a mesma eficácia terapêutica, pelo que a sua escolha é sempre feita de acordo com o preço mais baixo e a maior participação do Estado. Ao desconhecer a realidade dos MG não existe confiança no seu uso seguro, nem na sua eficácia terapêutica, apesar de poderem constituir alternativas na terapêutica instituída, sobretudo em utentes carenciados ou na população geriátrica com reformes baixas.

Com isto, é importante ultrapassar esta desconfiança e descredibilidade associada aos MG que constituem entraves à sua utilização, através da explicação de como os MG entram no mercado, sempre com uma comunicação adequada ao utente que estamos a atender.

Outra situação semelhante que ocorria diariamente, e que era necessário explicar, era a desconfiança dos utentes, relativa ao preço dos medicamentos, sobretudo nas receitas eletrónicas onde aparece o preço mais baixo do genérico no mercado com a frase “Esta prescrição custa-lhe, no máximo €, a não ser que opte por um medicamento mais caro”.



### **4.3 Medicamentos Esgotados**

A realidade socioeconómica do país tem-se alterado ao longo do tempo, afetando o setor farmacêutico, desde a indústria à FC, com várias medidas de redução de custos como a eliminação de grandes *stocks*. Consequentemente, existe uma maior facilidade de rutura dos mesmos.

Ao longo do estágio na FAP, experienciei situações em que os utentes necessitavam de medicamentos que estavam esgotados, por falta de fornecimento dos laboratórios ou por estarem rateados, existindo uma quantidade diminuta de unidades.

Esta situação constitui uma ameaça direta para os utentes quando não possuem alternativas terapêuticas aplicáveis, mas também para a própria Farmácia e para o papel do Farmacêutico que é colocada em causa por não ter o medicamento pretendido. Por vezes, é necessário encaminhar o utente para o médico para que este substitua a medicação habitual por uma opção temporariamente exequível, o que causa grande transtorno ao utente em termos de tempo e de mais gastos em consultas médicas.

### **4.4 Medicamentos manipulados**

Com o crescimento industrial e com novos produtos a serem introduzidos diariamente no mercado farmacêutico, a preparação de medicamentos manipulados tem caído em desuso.

Apesar de durante o período de estágio preparar um número muito reduzido de medicamentos manipulados, isto permitiu tornar o meu estágio mais diversificado e interessante. É exemplo disso, a preparação e acondicionamento da Solução de Shohl (ácido cítrico; citrato de sódio; água purificada; xarope; aroma de baunilha), segundo as normas de garantia da qualidade e segurança exigidas neste tipo de formulações.

### **4.5 Farmacovigilância**

A farmacovigilância corresponde à ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas a medicamentos (RAMs) ou de quaisquer outros problemas associados aos medicamentos. É importante tentar contrariar a tendência de subnotificação decorrente da escassez de queixas de RAMs por parte dos utentes, através de um correto aconselhamento e utilização das notificações espontâneas através do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). No período de estágio não observei nenhum envio de notificação o que pode refletir uma reduzida frequência associada à utilização deste sistema, com impacto negativo na segura utilização dos medicamentos.

## 5. CASOS CLÍNICOS

Seguidamente estão descritos alguns casos práticos vivenciados na FC, que demonstram a importância e necessidade de um conhecimento abrangente, atenção, disponibilidade e capacidade crítica ao nível do aconselhamento farmacêutico no atendimento ao público. As bases de dados e metodologia na qual me baseie no momento do atendimento prende-se nos conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico e nas formações realizadas na área do medicamento e produtos de saúde, bem como informação obtida no Prontuário Terapêutico (PT), Mapa Terapêutico, Índice Nacional Terapêutico, Farmacopeia Portuguesa, Formulário Galénico Português e Boas Práticas de Farmácia, CEDIME e CIM, mas também nas plataformas digitais, tais como INFOMED.

### **Caso Clínico 1 – Efeitos secundários a antibióticos**

Uma Senhora dirigiu-se à Farmácia com uma receita com um antibiótico Amoxicilina + Ácido Clavulâmico, referindo que o medicamento não lhe ia fazer grande efeito porque normalmente tinha diarreia quando tomava antibióticos. Pelo conhecimento de que os antibióticos normalmente apresentam como efeito secundário frequente a alteração da flora microbiana intestinal, resultando em diarreia, aconselhei o UL250<sup>®</sup>. Este medicamento apresenta como constituição células liofilizadas de *Saccharomyces boulardii*, levedura que vai compensar a eliminação da flora intestinal causada pelo antibiótico, ajudando a regular o funcionamento intestinal.

### **Caso Clínico 2 – Pele acneica**

Um adolescente dirigiu-se à FAP com a sua mãe com o objetivo de resolver um problema de acne. Normalmente temos na FAP uma Farmacêutica especializada no aconselhamento de Dermofarmácia e Cosmética, mas também pude intervir neste caso pelos conhecimentos adquiridos num trabalho desenvolvido na FFUC sobre o acne e os possíveis tratamentos disponíveis no mercado. Por se tratar de uma situação visível que normalmente tem impacto na qualidade de vida e auto-estima do utente, é necessário um aconselhamento aprofundado dos cuidados específicos seborreguladores necessários. Em primeiro lugar fiz um diagnóstico à pele e verifiquei que se tratava de um acne retencional não inflamatório. Aconselhei alguns produtos da gama Effaclar Duo La Roche-Posay, indicados no tratamento do acne (inflamatório e não inflamatório) de redução visível do número e gravidade de erupções cutâneas. Aconselhei a importância da higienização da pele com o Gel mousse purificante Effaclar, do tratamento contínuo com o creme Effaclar duo

[+], e dos cuidados a ter na exposição ao sol com a utilização de um protetor solar não comedogénico como o La Roche-Posay Anthelios Toque Seco FPS 60.

### Caso Clínico 3 – Suplementação na adolescência

Vários pais dirigiam-se à FAP, sobretudo na época de testes ou exames, para lhe aconselharmos o melhor suplemento para os filhos, sobretudo a nível de desempenho cerebral, cansaço, concentração, ansiedade e stress.

Muitos deles traziam já ideias formadas relativamente a algum produto em particular, sobretudo aqueles que eram publicitados a nível televisivo ou aconselhados através de experiências de outras pessoas.

Normalmente, nesses casos aconselhava o Suplemento Morepa Optimal EPA-DHA Formula, uma vez que era um produto indicado para melhoria da saúde cardiovascular, função cognitiva e concentração. Este produto apresentava ensaios clínicos demonstrativos da sua eficácia.



Figura 1 – Composição do suplemento Morepa® e respetiva embalagem secundária (exterior).

## 6. MICF - ADEQUAÇÃO ÀS PERSPETIVAS PROFISSIONAIS

O MICF abrange diversas unidades curriculares nas inúmeras áreas de intervenção do Farmacêutico, fundamentais na formação de profissionais especializados e multifacetados. Todas estas unidades curriculares apresentam componentes práticas fundamentais para desenvolver a nossa capacidade de atuação nos diversos setores farmacêuticos, apesar que gostaria de ter uma formação prática ao longo das abordagens das componentes teóricas, e não apenas no final dos 5 anos de curso. Penso que seria ideal a realização de mais estágios diversificados no 3º ano do MICF, e por isso mesmo, sempre abracei as oportunidades que iam surgindo relativas a estágios extracurriculares.

## **7. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Através do estágio em Farmácia Comunitária, pude desenvolver uma percepção mais clara e realista da atividade profissional, compreendendo a importância imprescindível que o Farmacêutico apresenta na promoção da saúde, prevenção da doença e melhoria da qualidade de vida da população.

Esta experiência foi bastante exigente uma vez que constitui um desafio diário na qual todos os conhecimentos teóricos e práticos são colocados à prova, de modo a satisfazer o melhor possível o utente. Além disso, a Farmácia Comunitária e as exigências da população estão constantemente em mudança, pelo que se torna necessário um estudo e conhecimento contínuo de tudo o que existe de novo no setor farmacêutico, de modo a conseguir aplicar uma atitude crítica e multidisciplinar. É também importante investir em estratégias que permitam a nossa diferenciação e destaque enquanto profissionais, nomeadamente através de serviços diferenciados como o caso do seguimento Farmacoterapêutico, revisão da terapêutica, intervenção no controlo de doenças crónicas.

Através do estágio na FAP, e do contacto com uma grande heterogeneidade de utentes e dos próprios profissionais de saúde, consegui desenvolver muito mais a minha capacidade de comunicação, adaptação a diversas situações e sentido de responsabilidade, adquirindo um conjunto de competências técnico-científicas imprescindíveis na prática profissional de qualidade e excelência.

Em todo o tempo que passei na FAP, fiquei bastante surpreendido com a diversidade de serviços disponibilizados na Farmácia, e muito satisfeito em ter estagiado com profissionais tão competentes, num local tão prestigiado e de primeira escolha pelos utentes. Penso que esta multiplicidade de serviços e todo o apoio e disponibilidade da equipa técnica constituem fatores fundamentais para a prestação de um serviço personalizado que leva, por conseguinte, à satisfação dos utentes e ao próprio sucesso da Farmácia.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MINAMI - Morepa Optimal EPA-DHA Formula [consultado a 8 de agosto de 2017]. Disponível na internet: <http://www.minami-nutrition.com/products/morepa>

INFOMED - Base de dados de medicamentos [consultado a 2 de junho de 2017]. Disponível na internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/inicio.php>

CIM - Centro de Informação do Medicamento da Ordem dos Farmacêuticos [consultado a 3 de julho de 2017]. Disponível na internet: <http://91.121.232.189/pt/publicacoes/e-publicacoes/>

CEDIME RESPONDE - Centro de Documentação e Informação do Medicamento da Associação Nacional de Farmácias ANF [consultado a 22 de junho de 2017]. Disponível na internet: <http://www.revistasauda.pt/SiteCollectionDocuments/ANFOnline/CEDIME%20Responde%20-%20FAQ%20Servi%C3%A7o%20Consultas.pdf>

Portaria n. 594/2004, de 2 de junho, Anexo, Definições.

Despacho n. 2935-B/2016, 2a Série, 25 de fevereiro de 2016 - [s.d.].

Ministério da Saúde - Receita Eletrónica sem papel. SPMS [consultado a 9 de julho de 2017]. Disponível na internet: <http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>.

Academia OmegaPharma - Módulo educativo – A importância do código de cores em Marketing; Disposição de Produtos; Como conquistar a atenção do seu cliente? [consultado a 20 de maio de 2017]. Disponível na internet: <http://academia.omega-pharma.pt>.

SILVEIRA, J. - A verdade sobre os medicamentos esgotados. Público. (2012). [consultado a 19 de julho de 2017]. Disponível na internet: <https://www.publico.pt/opiniao/jornal/a-verdade-sobre-os-medicamentos-esgotados-25009560>.

PLURAL - Medicamentos Esgotados, Uma Realidade (Des)conhecida. (2011). [consultado a 27 de agosto de 2017]. Disponível na internet: <http://www.plural.pt/Portals/farbeira/Campanhas/2011/1%C2%BA%20Medicamentos%20Esgotados.pdf>.

## **Capítulo II.**

# **MONOGRAFIA – “INFLUÊNCIA DO ÓLEO DE COCO NA PREVENÇÃO E DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER”**

Tutora: Professora Doutora

Maria Conceição Gonçalves Barreto Oliveira Castilho

## LISTA DE ABREVIATURAS

- $\beta$ -HB** –  $\beta$ -hidroxibutirato (*b-hydroxybutyrate*)
- AcAc** – Acetoacetato
- ACh** – Acetilcolina (*Acetylcholine*)
- AChE** – Acetilcolinesterase
- ApoE** – Apolipoproteína E
- APP** – Proteína precursora amilóide (*amyloid precursor protein*)
- A $\beta$**  –  $\beta$ -amilóide (*amyloid- $\beta$* )
- BHE** – Barreira hematoencefálica
- DA** – Doença de Alzheimer
- DM 1** – Diabetes mellitus tipo 1
- DM 2** – Diabetes mellitus tipo 2
- FAD** – Doença de Alzheimer familiar (*familial Alzheimer's Disease*)
- HDL** – Lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein*)
- IR** – Resistência à insulina (*insuline resistance*)
- LCFA** – Ácidos gordos de cadeia longa (*long-chain fatty acids*)
- LCR** – Líquido cefalorraquidiano
- LDL** – Lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein*)
- LOAD** – Doença de Alzheimer de início tardio (*late-onset Alzheimer's Disease*)
- MCFA** – Ácidos gordos de cadeia média (*medium-chain fatty acids*)
- MCI** – Défice cognitivo ligeiro (*mild cognitive impairment*)
- MCT** – Triglicerídeos de cadeia média (*medium-chain triglycerides*)
- MMSE** – Mini-exame do estado mental (*mini-mental state examination*)
- NFTs** – Emaranhados neurofibrilares (*neurofibrillary tangles*)
- NMDA** – N-metil-D-aspartato
- OC** – Óleo de coco
- PET** – Tomografia por emissão de positrões (*positron emission tomography*)
- RI** – Recetores de Insulina
- SNC** – Sistema nervoso central

## RESUMO

A prevalência e a incidência de demência aumentam com o avançar da idade, atingindo particularmente os idosos, com idades entre os 75 e os 80 anos. A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência e corresponde a uma patologia neurodegenerativa crônica que afeta os neurónios. Caracteriza-se pelo declínio global, progressivo e irreversível de diversas funções cognitivas incluindo, entre outras, memória, atenção, concentração, linguagem e pensamento. Este declínio tem como consequências alterações no comportamento, na personalidade e na capacidade funcional do indivíduo, prejudicando a realização das suas atividades diárias.

Relativamente à etiologia da doença, a primeira teoria proposta foi a diminuição do neurotransmissor acetilcolina em conjunto com fatores genéticos. Atualmente as hipóteses mais aceites estão relacionadas com a acumulação de placas  $\beta$ -amilóides e de emaranhados neurofibrilares resultantes da hiperfosforilação da proteína Tau, e sobretudo com as desordens metabólicas de resistência à insulina e hipometabolismo da glicose, a nível cerebral.

Os fármacos atualmente utilizados para o tratamento da Doença de Alzheimer apresentam benefícios clínicos limitados, incidindo apenas na sintomatologia e não tratando as causas da doença. Por isso, no presente momento, a prevenção do seu desenvolvimento constitui a opção primordial. As evidências epidemiológicas suportam a hipótese da existência de fatores vasculares e de estilo de vida modificáveis, incluindo, entre outros, hipertensão arterial, níveis plasmáticos de colesterol elevados, diabetes, excesso de peso e síndrome metabólico. As evidências científicas têm demonstrado que a nutrição tem um papel importante na prevenção da Doença de Alzheimer, sendo fundamental a utilização de terapêuticas não farmacológicas complementares à terapêutica farmacológica.

A presente monografia procura apresentar os recentes avanços e investigações no âmbito da utilização e influência do óleo de coco na prevenção e desenvolvimento da doença de Alzheimer, reconhecendo o seu enorme interesse e potencial terapêutico. Os ensaios clínicos desenvolvidos demonstraram, entre outros, um aumento da sobrevivência dos neurónios, capacidade de atenuar alterações mitocondriais, com efeito positivo no tamanho e na regulação de todo o metabolismo energético mitocondrial, e melhorias significativas em todas as funções cognitivas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Doença de Alzheimer; Resistência à insulina; Óleo de coco; Ácidos gordos; Corpos cetónicos.



## **ABSTRACT**

The prevalence and incidence of dementia increase with advancing age, reaching particularly the elderly, aged between 75 and 80 years. Alzheimer's disease is the most common form of dementia and corresponds to a chronic neurodegenerative pathology which affects the neurons. It is characterized by the global decline, progressive and irreversible of various cognitive functions including, among others, memory, attention, concentration, language and thought. This decline has the consequences changes in behavior, in personality and in the functional capacity of the individual, impairing achievement of your daily activities.

Regarding the etiology of the disease, the first proposed theory was the decrease of the neurotransmitter acetylcholine together with genetic factors. Currently the most accepted assumptions are related to the accumulation of  $\beta$ -amyloid plaques and neurofibrillary tangles resulting from the hyperphosphorylation of Tau protein, and especially with metabolic disorders of insulin resistance and hypometabolism of glucose, at the brain.

The drugs currently used for the treatment of Alzheimer's Disease, have limited clinical benefits, focusing only on symptomatology and not treating the causes of the disease. Therefore, presently, the prevention of their development is the overriding option. Epidemiological evidence support the hypothesis of the existence of vascular and lifestyle modifiable factors, including, among others, arterial hypertension, high plasma levels of cholesterol, diabetes, overweight and metabolic syndrome. The scientific evidence has demonstrated that nutrition has an important role in prevention of Alzheimer's Disease, being fundamental the utilization of non-pharmacological therapies complementary to pharmacological therapy.

This monography aims to present the recent advances of investigation in the context of the utilization and influence of coconut oil in the prevention and development of the Alzheimer's disease, recognizing its tremendous therapeutic potential. The clinical trials demonstrated, among others, an increase in the survival of neurons, ability to attenuate mitochondrial dysfunctions, with a positive effect on the size and regulation of all mitochondrial energy metabolism, and significant improvements in all cognitive functions.

**KEYWORDS:** *Alzheimer's disease; Insulin resistance; Coconut oil; Fatty Acids; Ketone bodies.*

## **METODOLOGIA**

Na elaboração da presente monografia foram consultados e analisados diversos artigos referenciados na bibliografia publicados em plataformas científicas de investigação e desenvolvimento científico, tais como Pubmed e Scielo. Os termos MeSH (Medical Subject Headings) utilizados na pesquisa foram “Alzheimer’s Disease” e “Coconut oil”. Para além dos artigos, foram utilizados diferentes documentos científicos tal como a revista PAM (Panorama Actual del Medicamento) do Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos de Espanha, o livro de João F. Pinto intitulado como “Nutracêuticos e Alimentos Funcionais” e outros dados e informações epidemiológicas para consulta de conceitos teóricos.

## **I. INTRODUÇÃO**

A DA é uma patologia neurodegenerativa crónica do Sistema Nervoso Central, de carácter progressivo e irreversível, classificando-se como uma demência primária cortical. Caracteriza-se pela deterioração global, lenta e progressiva dos neurónios que, ao contrário de outras células do corpo, não têm capacidade de se regenerar, provocando assim uma disfunção do sistema nervoso. Esta doença afeta principalmente as áreas cerebrais do córtex cerebral e do hipocampo, sendo que primeiramente abrange os lobos frontal e temporal e posteriormente, dependendo de cada doente, progride para outras áreas do neocórtex (1).

O nome desta doença deve-se ao psiquiatra e neuropatologista alemão, Dr. Alois Alzheimer, que em 1907, a descreveu pela primeira vez, após o acompanhamento clínico de Auguste Deter, uma doente que apresentava défice de memória a curto prazo, afasia, desorientação, paranoias, comportamento imprevisível e problemas psicossociais. Meses depois, Auguste Deter tornara-se indiferente a tudo o que a rodeava, possuindo um grave transtorno amnésico que rapidamente evoluiu para demência severa (1, 2).

Após o seu falecimento, Alois Alzheimer dedicou-se ao estudo microscópico pormenorizado do seu cérebro, a nível morfológico e histológico, verificando a diminuição do córtex cerebral. Além disso, detetou a presença de numerosas placas amiloides resultantes de agregados extracelulares da proteína A $\beta$  e de estruturas neuropatológicas, até então não descritas, que consistiam em agregados intracelulares anormais, atualmente identificados como emaranhados neurofibrilares (NFTs), resultantes da hiperfosforilação da proteína Tau. A presença concomitante destas estruturas é característica distintiva de DA e por isso suficiente para um diagnóstico de DA, pois origina um deficiente funcionamento dos neurónios e posteriormente, a sua morte, uma vez que, as conexões existentes entre estes

são danificadas, impossibilitando deste modo, a comunicação neuronal, o que se traduz na perda de memória e no declínio das funções cognitivas (1, 2).

## **2. ASPETOS CLÍNICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

### **2.1 Epidemiologia**

O crescimento da esperança média de vida é um dos fatores mais relevantes que contribui para o agravamento progressivo do envelhecimento demográfico. Assim sendo, é expectável que ocorra um aumento acentuado do aparecimento de doenças, incluindo a demência, constituindo desta forma, uma realidade atual preocupante, que apresenta uma tendência crónica. A demência constitui a expressão clínica de várias entidades patológicas. A DA é a mais prevalente, assumindo, neste âmbito, um lugar de destaque ao representar cerca de 60-80% de todos os casos. A incidência global da DA tem vindo a aumentar drasticamente ao longo das últimas décadas, descobrindo-se 800.000 novos casos por ano. Os mais recentes dados epidemiológicos, estimam que a demência afete atualmente 47,5 milhões de pessoas em todo o mundo e mais de 7,3 milhões de pessoas na Europa (3).

Prevê-se que o número de casos de DA duplique nos próximos 20 anos e que em 2050, existam no mundo, 115,4 milhões de pessoas a sofrer desta patologia. Além disto, enquanto por exemplo, as doenças coronárias, têm diminuído nos últimos anos, as mortes associadas à DA entre 2000 e 2010 aumentaram 68%, tendo particular relevo em Portugal no conjunto de causas de morte originadas por doenças do sistema nervoso (4).

Segundo a organização “Alzheimer Europe” existem, aproximadamente, 182.500 pessoas diagnosticadas com demência em Portugal, das quais, aproximadamente, cerca de 91.250 - 127.750 possuem DA, abrangendo assim 1,7% do total da população nacional. Com base na análise dos dados, verifica-se que a DA afeta sobretudo as mulheres (120.266), comparativamente aos homens (62.260) e que possui maior expressão após os 60 anos nas mulheres e após os 65 anos nos homens, com especial incidência em ambos, após os 80 anos de idade (5).

Tanto a incidência como a prevalência da DA, aumentam quase exponencialmente com a idade, duplicando aproximadamente a cada 5 anos, após os 60 anos. Portugal é um país envelhecido, previsivelmente com um número crescente de casos de DA. No entanto, os dados epidemiológicos são escassos e os estudos sobre os custos da doença praticamente inexistentes (3, 6).

## 2.2 Evolução da doença

Antes de a DA ser clinicamente observável e ser confirmado o seu diagnóstico, o doente passa por 3 estados principais:

**1) Período pré-clínico:** inicia-se normalmente 20 anos antes de qualquer sintoma ser evidente. Trata-se de um período assintomático, no qual o doente apresenta alterações no cérebro, no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR), embora não sejam detetáveis em testes e exames (4).

**2) Défice Cognitivo Ligeiro (MCI):** é um estado intermédio entre o declínio expectável com o envelhecimento natural e o declínio mais severo associado à demência. Pode envolver problemas de memória, linguagem, raciocínio e capacidade de decisão. Estes sintomas começam a ser perceptíveis para os próprios doentes e para os familiares mais próximos, mas, no entanto, estas alterações não são suficientemente graves para interferir com a vida quotidiana ou com a sua própria independência. Nesta etapa, há um maior risco de progressão para a demência, mas muitos indivíduos nunca pioram e alguns podem mesmo melhorar. O motivo pelo qual algumas pessoas desenvolvem demência e outras não, ainda permanece desconhecido, verificando-se que apenas cerca de 10-15% das pessoas diagnosticadas com MCI desenvolvem DA a cada ano (4).

Existem dois tipos de MCI distintos: MCI amnésico (aMCI) e MCI não-amnésico. Os doentes que possuem aMCI, apresentam deterioração ao nível da memória, enquanto que, os que são diagnosticados com MCI não amnésico, apresentam deterioração noutros domínios da cognição, exceto a memória. Acredita-se que os doentes que sofrem de aMCI estejam mais propensos a desenvolver DA (4).

**3) Demência:** é o estado final devido à presença da DA. O declínio da memória, pensamento e sintomas comportamentais já são evidentes e afetam a autonomia e o quotidiano do doente. Este patamar inclui as 3 fases da doença, isto é, DA inicial, moderada e avançada (4).

Os doentes com DA presenciam diversos tipos de sintomas em graus distintos, dependendo do nível de progressão da doença. Estes sintomas distinguem-se de acordo com a categoria a que pertencem (fisiológicos, psicológicos, cognitivos e comportamentais) e correlacionam-se através de um mecanismo cronológico. Assim sendo, primeiramente existem determinadas alterações fisiológicas no doente (principalmente ao nível do cérebro) que posteriormente, originam dificuldades cognitivas, que por sua vez provocam mudanças psicológicas e comportamentais. O curso evolutivo da doença e o respetivo agravamento de todos os sintomas, ocorre de forma gradual e contínua (deterioração progressiva), num

período que pode variar entre 2 a 20 anos (em média 8 anos), embora possa haver períodos ocasionais de relativa estabilidade clínica (4).

A **fase precoce (DA inicial)** da doença dura, geralmente, cerca de 2 anos, sendo caracterizada pela manifestação de distúrbios de memória funcionalmente importantes, isto é, episódios de perda de memória relativa a eventos ou diálogos recentes, episódios curtos de desorientação (dificuldade em compreender a sequência temporal do quotidiano) e falta de adaptação a novas situações. A apatia também é predominante, simultaneamente com o desinteresse e/ou abandono das tarefas de responsabilidade, de assuntos familiares ou de antigos entretenimentos. Frequentemente irrita-se e não concorda com as informações fornecidas pelos seus familiares, levando a que este invente explicações para justificar a sua perda de memória. Assim sendo, é mais frequente a ocorrência de episódios depressivos durante a fase precoce do que durante a fase terminal, devido ao fato do próprio doente conseguir perceber a deterioração psicológica e funcional de que está a sofrer e do efeito negativo que está a provocar sobre o seu próprio ambiente familiar, apresentando por isso geralmente, baixa autoestima, mau humor e mudanças da personalidade. É importante, ter em conta que a amnésia progressiva do doente não implica, durante as fases iniciais, a perda de outras funções cognitivas e dos aspetos emocionais do doente (2).

A **fase intermédia (DA moderada)** pode desenrolar-se durante 3-5 anos, ou eventualmente durante mais tempo. A deterioração da memória é acentuada nesta fase, não afetando somente a memória recente, mas também a memória longínqua/remota (amnésia retrógrada), incluindo tudo o que diz respeito à sua vida pessoal, a sua idade, local onde vive, etc. Posteriormente, os danos cerebrais, afetam diversas funções e aptidões cognitivas, tais como o raciocínio, a atenção, o pensamento, o cálculo e a concentração. Ocorre normalmente declínio visual e espacial, podendo afetar a orientação e a percepção temporal/espacial do doente (ex.: possui dificuldade em localizar a sua casa e perde-se frequentemente), conferindo assim um grande transtorno psicológico (2, 7).

Com a progressão gradual da doença, os sintomas agravam-se e tornam-se cada vez mais evidentes, surgindo outras alterações e complicações, nomeadamente ao nível: da linguagem e da capacidade de expressão (ex.: escrita) ou comunicação (ex.: leitura) (afasia); do movimento (apraxia); da capacidade de reconhecer estímulos previamente adquiridos ou de aprender novos estímulos (agnosia) e da execução de tarefas e atividades do quotidiano (ex.: dificuldade em vestir-se e alimentar-se sozinho). Nesta fase da doença, as situações de irritabilidade extrema e agressão física e verbal são mais frequentes, podendo aparecer distúrbios neuropsiquiátricos e sintomas psicóticos, tais como, ideias delirantes de roubo ou dano, de abandono, de envenenamento e de ciúmes. Esta deterioração persistente

representa um declínio significativo da autonomia do doente, interferindo com a rotina familiar, social e laboral (2, 7).

A **fase terminal (DA avançada)**, é marcada pelo desaparecimento das capacidades funcionais, verificando-se uma deterioração intelectual e física severa, na qual o doente perde inclusive, a memória dos seus familiares e das pessoas mais próximas. É incapaz de andar (fica imobilizado), torna-se incontinente e não consegue executar nenhuma atividade do quotidiano, ficando em absoluta dependência dos cuidados de terceiros. A sua linguagem torna-se incompreensível ou apresenta mutismo. Nesta fase podem surgir sinais neurológicos, tais como: tremores de origem extrapiramidal (embora ligeiros); contrações musculares (mioclonia); convulsões e reaparição de sinais motores próprios de um recém-nascido (reflexos de preensão ou de sucção). Por vezes ocorre disfagia e há riscos de desidratação, desnutrição e úlceras por pressão. Os doentes costumam ficar acamados ou em cadeira de rodas, podendo ocorrer o seu falecimento, devido a várias complicações orgânicas (geralmente com origem numa pneumonia ou noutras infeções intercorrentes). A esperança média de vida dos doentes diagnosticados com DA é, atualmente, inferior a 7 anos (2, 4).

### 2.3 Fatores de risco

Existem variados fatores de risco que contribuem para o desenvolvimento da DA, sendo divididos em dois tipos principais: não modificáveis e modificáveis. Dentro dos **fatores de risco não modificáveis**, a idade, apesar de não ser causa direta da doença, é o fator mais preponderante (quanto maior a idade da pessoa, maior é o risco de vir a desenvolver da doença) (8, 9).

Com o avançar da idade, a incidência da DA aumenta consideravelmente, sendo que a probabilidade de desenvolver a doença duplica a cada 5 anos, após os 60 anos de idade, alcançando quase 50% de probabilidade após os 85 anos. Contudo, não se pode considerar esta enfermidade como consequência inevitável do envelhecimento. A DA é geneticamente determinada, embora não seja necessariamente hereditária. Assim sendo, outros fatores de risco da mesma categoria são o género feminino, genes de risco/suscetibilidade (alelo E4 da ApoE), a história familiar (mutações genéticas nos genes da proteína precursora de A $\beta$  (APP), Presenilina 1 e Presenilina 2) e a Síndrome de Down (8, 9).

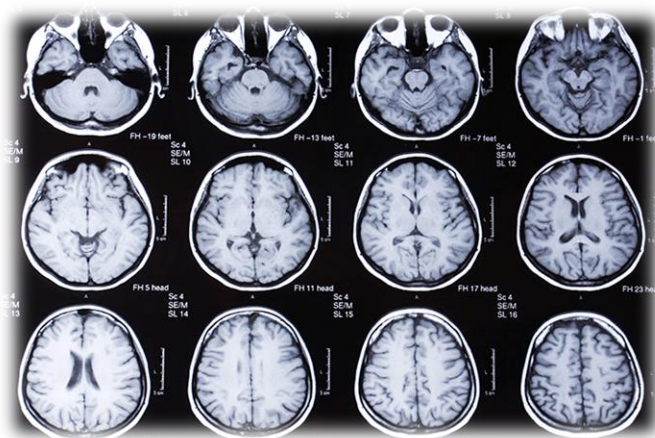
Relativamente aos **fatores de risco modificáveis**, destacam-se o baixo nível de literacia, patologias vasculares (níveis elevados de colesterol, hipertensão arterial, aterosclerose e doença coronária), o excesso de homocisteína, a diabetes, a obesidade, o tabagismo, o consumo de álcool e lesões cerebrais graves. Por outro lado, alguns estudos

evidenciam um papel benéfico de fatores psicossociais (por exemplo, prática de exercício físico regular, estímulo intelectual e interação social) (8, 9).

### 3. ETIOPATOGENIA E MECANISMOS MOLECULARES

Atualmente, as demências neurodegenerativas, e em particular a DA, são consideradas proteinopatias, isto é, patologias derivadas essencialmente do metabolismo anormal de três proteínas:  $\beta$ -amilóide,  $\alpha$ -sinucleína e proteína Tau.

A nível macroscópico, a DA caracteriza-se por uma atrofia cerebral resultante da morte neuronal ao nível do córtex cerebral e do hipocampo. Concomitantemente, há uma acumulação de LCR nos ventrículos, o que leva a um alargamento compensatório dos mesmos durante a progressão da doença.



**Figura I** – Imagem de ressonância magnética relativa à evolução da doença de Alzheimer e respectivas consequências ao nível da estrutura do cérebro (Figura adaptada de Berkeley University of California, disponível em: <http://news.berkeley.edu/wp-content/uploads/2015/04/alzheimers750.jpg>).

A nível microscópico, as lesões características da DA localizam-se no neocórtex, em estruturas do sistema límbico (hipocampo, amígdala e córtex associado) e em núcleos do tronco cerebral (particularmente nos núcleos basais do prosencéfalo). Apresentam-se sob a forma de placas amilóides (constituídas maioritariamente por agregados extracelulares densos de peptídeos  $A\beta$  ao nível da membrana do axónio) e NFTs (constituídos por agregados intracelulares insolúveis provenientes de fragmentos resultantes da hiperfosforilação da proteína Tau). Esta agregação anormal deve-se, provavelmente, ao facto de ocorrerem alterações nos mecanismos de génese e/ou remoção dos mesmos, apesar dos mecanismos envolvidos não estarem totalmente conhecidos. A nível microscópico, a DA caracteriza-se ainda pela ocorrência de gliose (com proliferação de astrócitos e microglia) e

por uma perda neuronal seletiva, nomeadamente a nível de neurónios colinérgicos e glutamatérgicos (10).

Ao longo dos anos, foram apontadas várias suposições e teorias, fruto de extensas investigações centradas no âmbito da descoberta dos mecanismos moleculares envolvidos na patogénese da DA. Na continuação iremos abordar as principais hipóteses com potencial relevância, desde a mais antiga até à mais recente descoberta.

### **3.1 Hipótese colinérgica**

A primeira teoria que surgiu em relação à patogénese da DA, foi a hipótese colinérgica, na qual se propunha que a DA era provocada por uma insuficiência na síntese do neurotransmissor acetilcolina (ACh) e por sua vez, a sua diminuição nas fendas sinápticas cerebrais de doentes com DA, juntamente com uma causa genética associada. A maioria das terapêuticas farmacológicas existentes atualmente baseiam-se ainda nesta hipótese. No entanto, esta suposição não reúne atualmente apoio generalizado, em grande parte porque a medicação para o tratamento da deficiência em ACh não tem demonstrado ser eficaz (11).

### **3.2 Hipótese genética – influência no tipo de doença de alzheimer**

Apesar da genética permitir explicar de forma geral o risco de desenvolver a DA, ainda não é conhecida com detalhe a totalidade da base genética da doença e, de facto, parte da sua contribuição é suportada pelas variações genéticas atualmente conhecidas. Na maioria dos casos, a DA possui um início tardio (após os 65 anos), sendo designada como DA esporádica (LOAD). Esta é a forma mais comum da doença, pois afeta cerca de 98% dos casos existentes, sendo resultante do défice de remoção do peptídeo A $\beta$  do parênquima cerebral. Por outro lado, uma minoria de casos (cerca de 2%) apresenta uma forma particular e menos comum da doença associada a uma hereditariedade autossómica dominante de mutações em genes que afetam o processamento do peptídeo A $\beta$ . Esta forma rara surge devido a um início precoce entre os 30 e os 60 anos (aproximadamente aos 45 anos), sendo designada por DA familiar (FAD), uma vez que, é transmitida de geração em geração. Corresponde a uma predisposição genética dos doentes, isto é, se um dos progenitores tem um gene mutado, cada filho terá 50% de probabilidade de herdá-lo. Esta é a forma mais rápida e perigosa, apesar de que, do ponto de vista clínico, ambas as formas da DA (esporádica e familiar) serem comparáveis em termos da progressão da doença e do perfil de biomarcadores. Nesta secção iremos descrever as variações e mutações genéticas que estão implicadas na forma familiar e esporádica da DA (6).



**Doença de Alzheimer Familiar (FAD):** possui uma componente genética significativa. Atualmente, foram identificadas mutações em três genes que estão relacionadas com o início precoce da DA. Estes genes incluem o gene da APP no cromossoma 21, o gene da presenilina 1 no cromossoma 14 e o gene da presenilina 2 no cromossoma 1. As mutações *missense* nas presenilina 1 ou 2, sendo a presenilina a subunidade catalítica da  $\gamma$ -secretase, são a causa mais comum da FAD. Estas mutações condicionam uma maior atividade da  $\beta$ -secretase e da  $\gamma$ -secretase, resultando desta forma, sobreprodução de peptídeos  $A\beta$  (hidrofóbicos e, portanto, insolúveis) e agregação/deposição, formando as características placas amilóides (12).

**Doença de Alzheimer de início tardio (LOAD):** um fator de risco para o aparecimento da forma esporádica da doença é a composição alélica do gene da apolipoproteína E (ApoE) no cromossoma 19. A ApoE é a apolipoproteína predominante do complexo HDL no cérebro. Embora esta tenha diferentes papéis na fisiologia cerebral, a informação mais interessante relativamente ao seu papel no desenvolvimento da DA reside no facto de ser capaz de ligar o peptídeo  $A\beta$ . O gene ApoE tem 3 alelos distintos (ApoE2, ApoE3 e ApoE4). Doentes com DA possuem o alelo ApoE4 com maior frequência, comparativamente aos indivíduos que não possuem a doença. O risco da doença ainda é acoplado ao número de cópias deste alelo específico: indivíduos que não tenham cópias de ApoE4 estão menos propensos que a população geral a desenvolver a DA, a presença de um alelo ApoE4 aumenta o risco da doença quatro vezes e pessoas com duas cópias deste alelo estão oito vezes mais propensas a desenvolver a doença. Embora o mecanismo preciso pelo qual ApoE4 medeia a suscetibilidade da doença seja assunto de intensa investigação, uma hipótese é que esta apolipoproteína está envolvida na diminuição dos processos responsáveis pela eliminação (*scavenging*) do peptídeo  $A\beta$  do espaço extracelular no cérebro (13, 14).

### **3.3 Hipótese amilóide e hiperfosforilação da proteína tau**

Atualmente a hipótese aceite como mais prevalente está relacionada com a acumulação de peptídeos  $A\beta$  (placas amilóides) e de emaranhados de fragmentos da proteína Tau fosforilada (NFTs), no cérebro de doentes com DA.

**Formação do peptídeo  $A\beta$ :** os peptídeos  $A\beta$  surgem devido à clivagem endoproteolítica de uma proteína transmembranar presente na membrana dos neurónios,

denominada proteína precursora de amilóide (APP). Esta fragmentação resulta de uma clivagem sequencial da APP, por grupos de enzimas ou complexos enzimáticos denominados  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase (6, 15).

Masters, L *et al.* (2015), identificaram uma enzima, designada por BACE1, como sendo a responsável pela clivagem da APP no local  $\beta$ , ou seja, com atividade  $\beta$ -secretase. Por outro lado, a  $\gamma$ -secretase foi identificada como um complexo enzimático composto por 4 proteínas diferentes, entre as quais se destaca a presenilina 1 ou 2. Ainda assim, a APP pode também ser clivada pela  $\alpha$ -secretase. Desta forma, a clivagem e processamento da APP pode seguir uma via não amiloidogénica (a clivagem dá-se pela  $\alpha$ -secretase, que cliva na região A $\beta$  da APP, impossibilitando a formação de A $\beta$ ) ou uma via amiloidogénica (via alternativa de clivagem da APP, originando a formação de A $\beta$ , pela proteólise mediada inicialmente pela  $\beta$ -secretase e posteriormente pela  $\gamma$ -secretase). A APP é produzida em grandes quantidades nos neurónios e metabolizada muito rapidamente, sendo essencial para o crescimento, sobrevivência e reparação de lesões dos neurónios (6, 15).

No cérebro, o peptídeo A $\beta$  é produzido predominantemente pelos neurónios, embora os astrócitos e outras células da glia também o produzam, especialmente sob condições de stress que induzem ativação glial, tal como acontece no caso da DA (6, 15).

Posteriormente, aqueles peptídeos agregam-se e depositam-se no exterior dos neurónios, originando estruturas densas designadas placas amilóides. No entanto, ainda não se conhece de forma precisa como é que as alterações na produção, agregação e acumulação ou eliminação dos peptídeos A $\beta$  dão origem à patologia de Alzheimer. A hipótese amilóide geralmente aponta para a acumulação de peptídeos A $\beta$  como o evento central que desencadeia os mecanismos de toxicidade neuronal e posterior degeneração de neurónios (6, 15).

É importante compreender que tanto a via amiloidogénica, como a via não amiloidogénica estão presentes em indivíduos saudáveis, com a DA surgindo devido a um aumento da via amiloidogénica ou um *turnover* deficiente da proteína A $\beta$ . Indivíduos saudáveis, possuem igualmente A $\beta$ , em concentrações na ordem dos 500 pM e 3-8 nM no seu plasma e LCR, respetivamente (6, 15).

**Formação dos emaranhados neurofibrilares:** os neurónios apresentam umas estruturas características designadas por microtúbulos, que constituem parte da estrutura de suporte interno do citoesqueleto. Estes microtúbulos atuam como vias de transporte de nutrientes e de moléculas desde o corpo celular até às extremidades dos axónios e vice-versa. As proteínas Tau são proteínas que estabilizam/unem os microtúbulos dos neurónios,

sendo abundantes no SNC. A hipótese da proteína Tau propõe que a doença seria desencadeada devido a alterações conformacionais na proteína Tau, nomeadamente o facto da sua hiperfosforilação originar fragmentos insolúveis. Este facto, desencadearia a sua “precipitação” e associação entre si, formando agregados intracelulares anormais ao nível dos axónios, dendrites e corpo celular dos neurónios, atualmente identificados como emaranhados neurofibrilares (NFTs). Quando este fenómeno ocorre, os microtúbulos desintegram-se, destruindo o sistema entre neurónios, provocando inicialmente disfunções na comunicação bioquímica entre os neurónios e numa fase posterior disfunção neuronal e morte celular, levando ao aparecimento de estados de demência, em especial a DA.

Por outro lado, os NFTs representam a forma tóxica da proteína Tau, responsável pela interferência com a homeostase de iões de cálcio da célula e consequente indução da apoptose (morte celular programada).

Arbor, S *et al.* (2016), demonstraram que as formas de Tau hiperfosforilada têm outros efeitos deletérios, fazendo com que esta se agregue no corpo celular e prejudique o transporte axonal na DA. O mecanismo pelo qual a Tau está aumentada e agregada (isto é, se é devido à produção aumentada ou *scavenging* ineficaz) não é conhecido (15).

### **3.4 Hipótese da resistência cerebral à insulina**

Apesar de se ter verificado que a proteína A $\beta$  e a proteína Tau desempenham um papel crítico no desenvolvimento de DA, foram também propostos outros mecanismos de neurodegeneração, tais como: respostas pró-inflamatórias, disfunção mitocondrial, *stress* oxidativo e sobretudo aquelas que se destacam, atualmente, e que são as desordens metabólicas relacionadas com a insulina, as quais se destacam atualmente (16).

A insulina desempenha um papel crucial no desenvolvimento de todas as células, incluindo os neurónios, operando como uma espécie de fator de crescimento. Está envolvida na regulação de processos relacionados com a formação da memória e com a sobrevivência neuronal, uma vez que, ativa as cascatas de sinalização associadas à aprendizagem e à memória de longo prazo. Atualmente, ainda não existe um consenso quanto à origem da insulina a nível cerebral, admitindo-se uma origem central, uma origem periférica com passagem pela BHE, ou a associação de ambas (17, 18).

Embora os neurónios não sejam insulino-dependentes (contrariamente aos tecidos periféricos), os recetores de insulina (RI) encontram-se expressos por todo o SNC, com maior concentração nas regiões de alta estimulação sináptica (hipocampo, córtex cerebral,

hipotálamo, bulbo olfativo e cerebelo), em particular, nas áreas cerebrais envolvidas na formação e consolidação de memórias, nomeadamente nos neurónios do hipocampo, onde está presente uma elevada densidade de RI, sobretudo ao nível das sinapses. Os RI ao serem ativados pela ligação da insulina, permitem a entrada da glicose nos neurónios e a sua respetiva utilização. Esta circunstância possibilita que qualquer eventual alteração nos níveis de insulina no SNC, interfere com a capacidade cognitiva, contribuindo desta forma para o desenvolvimento de mecanismos neurodegenerativos (19, 20).

De la Monte, S., verificou que as desordens metabólicas ocorridas na DA, estão particularmente relacionadas com a resistência à insulina a nível cerebral (sensibilidade menor à insulina), ou seja, uma condição na qual as células não respondem às ações normais desta hormona. Este fenómeno desencadeia uma sequência de eventos com repercussões na progressão da DA. A insulinoresistência impede que a insulina se ligue ao seu recetor, originando hiperinsulinémia associada à redução da entrada de insulina na BHE, fruto da saturação dos níveis fisiológicos. Assim, ocorre uma diminuição da sinalização e da sua concentração da insulina ao nível do cérebro e conseqüente diminuição da ativação dos RI (18).

Desta forma, a glicose fica impedida de entrar para o interior das células neuronais, o que se traduz numa diminuição do seu metabolismo e na desregulação da sua homeostase. A insulinoresistência em conjunto com o hipometabolismo da glicose contribuem para os processos de neurodegeneração, uma vez que, aumentam a expressão, processamento e clivagem da APP, o que origina a acumulação de peptídeos A $\beta$ . Por sua vez, estes peptídeos possuem um efeito tóxico que promove e exacerba a insulinoresistência e a disfunção mitocondrial causando neurodegeneração progressiva (21, 22).

Por outro lado, as proteínas Tau sofrem alterações conformacionais e hiperfosforilação, graças à ativação de cinases, que em situações normais se encontram inativas devido à ação da insulina. Esta desordem metabólica provoca um aumento do *stress* oxidativo, neuroinflamação, disfunção na transmissão sináptica (redução da função colinérgica) e conseqüente apoptose celular (morte neuronal) com diminuição do volume do hipocampo. Posteriormente, são notáveis os distúrbios de memória, devido à deterioração da performance cognitiva, tal como observado em doentes com DA (21, 22).

Steen, E *et al.* (2005); Kroner, Z., (2009), também apuraram que existe no SNC uma surpreendente expressão reduzida de genes que codificam a insulina, nomeadamente o fator de crescimento de insulina I (IGF-I) e o fator de crescimento da insulina II (IGF-II), bem como uma expressão reduzida dos próprios recetores. Estima-se que em 40% dos doentes, a DA se deve então a esta utilização deficiente da glicose a nível cerebral,

independentemente da utilização no resto do organismo, e que a sua progressão está associada a uma resposta diminuída da sinalização por insulina. Por estes motivos, verifica-se atualmente que a DA representa um distúrbio neuroendócrino, sendo frequentemente designada como uma forma de “diabetes cerebral tipo 3”, isto é, uma forma de diabetes específica do cérebro (17, 23).

## **4. TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

### **4.1 Objetivos**

Atualmente, ainda não existe tratamento farmacológico eficaz e disponível que possibilite uma cura definitiva da DA, embora as terapêuticas instituídas demonstrem efeitos retardadores substanciais na evolução da doença, permitindo mesmo reduzir a intensidade de alguns sintomas. A realização de ensaios clínicos e respetiva investigação e desenvolvimento de fármacos para a DA, está sujeita a numerosas dificuldades, comparativamente a outras áreas. Um dos principais entraves é o facto dos mecanismos envolvidos na patogénese da doença não estarem totalmente estabelecidos. Uma outra dificuldade, é a idade avançada dos doentes suscetíveis de beneficiar dos efeitos terapêuticos desses fármacos (24).

Por definição, estas patologias aparecem frequentemente em idosos, que, por razões éticas, raramente participam em ensaios clínicos, especialmente no caso de novos fármacos. Este inconveniente óbvio, não só limita a representatividade dos ensaios clínicos, mas também o potencial benefício destes para a saúde dos doentes em causa. Por outro lado, a própria estrutura do cérebro protegida pela BHE torna inviável a maioria das terapêuticas, uma vez que, mais de 98% dos fármacos com moléculas pequenas e aproximadamente 100% dos fármacos com moléculas grandes e até mesmo genes, não atravessa a BHE, tornando-se muito difícil desenvolver novas neuroterapêuticas efetivas para a DA, de forma a que os fármacos consigam atravessar a BHE (24).

Outros fatores que contribuem para a dificuldade em desenvolver tratamentos eficazes e modificadores da DA, são nomeadamente, o alto custo do desenvolvimento farmacêutico e o tempo relativamente longo para se verificar se um determinado tratamento em fase de investigação está a afetar a progressão da doença (24).

Além de impedir ou retardar a progressão da deterioração cognitiva e conseqüentemente da doença, os objetivos globais do tratamento da DA, consistem em controlar adequadamente os sintomas psicológicos e comportamentais; prevenir ou controlar as patologias associadas; retardar ao máximo a perda da capacidade funcional do

doente e, não menos importante, conceber um apoio ativo ao cuidador, incluindo um adequado aconselhamento sobre os aspetos médico-legais. Para isso, utiliza-se de forma complementar dois tipos de tratamento, isto é, apesar de existir uma terapêutica farmacológica com atuação a nível dos sintomas e da progressão da doença, é absolutamente imperativo existir uma terapêutica não farmacológica associada, contrariando o aparecimento de efeitos adversos da utilização da farmacológica de forma isolada. São inúmeras as vantagens e benefícios traduzidos na efetividade de uma terapêutica combinada para o tratamento da doença (2).

Assim sendo, o tratamento da DA deve conciliar estes dois tipos de intervenções diferentes, tendo em conta duas variáveis. Por um lado, os aspetos comportamentais - além dos fármacos, são necessárias intervenções de diferentes profissionais de saúde que visam maximizar o funcionamento cognitivo e o bem-estar da pessoa, bem como ajudá-la no processo de adaptação à doença. As atividades desenvolvidas têm como finalidade a estimulação das capacidades do doente, preservando, pelo maior período de tempo possível, a sua autonomia, conforto e dignidade. Por outro lado, os desequilíbrios químicos que ocorrem no cérebro - existem fármacos que ajudam a corrigir estes desequilíbrios, sendo representados por duas classes, posteriormente descritas (2, 24).

#### **4.2 Terapêutica farmacológica – breve contextualização**

As atuais opções de tratamento para a DA focam-se no controlo da sintomatologia da doença. A observação de que o sistema colinérgico desempenha um papel importante na memória, o qual é afetado por fármacos anticolinérgicos, tais como a atropina ou a escopolamina, levou a que no final dos anos 90, se introduzisse os anticolinesterásicos ou também denominados inibidores da acetilcolinesterase (AChE). Além disso, como a hiperfunção glutamatérgica que compensa a hipofunção colinérgica nestes doentes, envolve um efeito tóxico para o tecido nervoso, surgiu a utilização de inibidores do ácido glutâmico (glutamato), ou seja, antagonistas dos recetores de N-metil-D-aspartato (NMDA), de forma a inibir a neurotransmissão excitatória. Assim sendo, estas terapêuticas dirigem-se à disfunção colinérgica e glutamatérgica, consequentes do processo de agregação da proteína A $\beta$  em placas (segundo a hipótese da cascata amilóide) (2, 25).

**Inibidores da acetilcolinesterase (AChE):** os inibidores da AChE atuam elevando os níveis de acetilcolina (ACh) (um dos neurotransmissores importantes nos processos de memória), uma vez que, reduzem a hidrólise da acetilcolina (ACh) presente na

fenda sináptica, resultando numa estimulação aumentada dos recetores colinérgicos e consequentemente da neurotransmissão colinérgica, de forma a contrariar a hipofunção colinérgica verificada nos doentes com DA. O donepezilo, a rivastigmina e a galantamina são os três fármacos disponíveis nesta classe, administrados por via oral na fase inicial-intermédia da doença. A rivastigmina também está disponível em *patch* transdérmico. Quanto mais precoce for o diagnóstico, melhor será a resposta clínica a estes fármacos (25).

**Antagonista do recetor NMDA do glutamato:** o glutamato é o neurotransmissor excitatório *major* no cérebro. Em condições normais, o glutamato e o recetor NMDA têm papéis importantes em processos de aprendizagem e memória. Em condições anormais, tal como na DA, uma atividade glutamatérgica aumentada (hiperfunção glutamatérgica) pode levar a uma ativação contínua dos recetores de NMDA, que pode prejudicar a função neuronal. Assim sendo, estes fármacos, nomeadamente a memantina, atua inibindo a ligação do glutamato ao recetor NMDA, uma vez que, esta é um antagonista não competitivo do recetor NMDA. Desta forma, protege-se os neurónios da excitotoxicidade mediada pelo glutamato sem impedir a ativação fisiológica do recetor NMDA necessária para a função cognitiva. Demonstrou-se que a memantina administrada sozinha ou em combinação com um inibidor da AchE abranda a progressão da DA intermédia-avançada, sendo o fármaco de primeira linha a ser administrado em fases mais avançadas da doença (25).

Para além destes fármacos, que apenas diminuem a severidade dos sintomas e proporcionam uma melhoria temporária no comprometimento cognitivo, são utilizados em simultâneo antipsicóticos, antidepressivos e benzodiazepinas de forma a tratar os sintomas comportamentais da doença (2).

**Terapêuticas experimentais em investigação:** devido ao facto de ainda não existir uma terapêutica farmacológica totalmente estabelecida e disponível para a cura definitiva do doente com DA, é urgente encontrar novas alternativas terapêuticas, pois embora o controlo sintomático pelos agentes anteriormente referidos se tenha mostrado estatisticamente significativo, a sua eficácia terapêutica encontra-se longe de ser robusta, e a duração dos seus efeitos é limitada. Desta forma, existe uma crescente necessidade de desenvolver agentes com a capacidade de alterar ou parar a progressão da doença, sendo estes denominados, fármacos modificadores da doença. Com este objetivo, nos últimos anos, várias abordagens terapêuticas destinadas a impedir a progressão da DA têm avançado

para ensaios clínicos. Dentro desses novos modelos de terapêutica experimental, podem ser listadas as abordagens relacionadas com a redução de A $\beta$  (remoção, inibição da agregação e modulação da produção de A $\beta$ ) e as abordagens direcionadas à proteína Tau (inibidores da fosforilação da Tau). Alguns anticorpos monoclonais em investigação para remoção de A $\beta$  são o solanezumab, crenezumab e aducanumab (9, 15).

### 4.3 Terapêutica não farmacológica e prevenção

A nível global, cerca de um terço dos casos de DA, poderá dever-se a fatores de risco potencialmente modificáveis. Assim sendo, a sua incidência poderá reduzir-se substancialmente mediante um melhor acesso à educação e ao uso de métodos eficazes com vista à redução da prevalência destes fatores de risco. (24).

A intervenção estruturada, sobre o meio envolvente e nutricional, são exemplos inseridos neste grupo. Estas terapêuticas são frequentemente utilizadas com o objetivo de estimular e preservar as capacidades e funções cognitivas; evitar a indiferença e perda de ligação com o meio envolvente; fortalecer as relações sociais; incrementar a autonomia pessoal do doente; estimular a própria identidade e autoestima; minimizar o *stress*; evitar reações psicológicas anómalas e melhorar a qualidade de vida do doente, dos familiares e dos cuidadores. Por outro lado, auxiliam na prevenção ou redução de sintomas/transtornos comportamentais, tais como depressão, apatia, distração, distúrbios do sono, agitação e agressividade (24).

#### 4.3.1 Intervenção estruturada

A nível deste tipo de intervenção, inserem-se diversas formas ou técnicas de psicoterapia, que devem ser desenvolvidas por profissionais qualificados e especializados neste tipo de doentes. Existem várias metodologias de tratamento, embora a **terapêutica de orientação para a realidade** seja a mais utilizada. Consiste no fornecimento de informação atualizada e verdadeira relativa ao meio envolvente do doente, de forma a orientá-lo no espaço, tempo e na sua própria identidade. Por outro lado, a utilização de **técnicas de recordação** pretende evocar memórias passadas do doente, de forma a manter a sua própria identidade e melhorar a sua autoestima. São também indicadas em fases iniciais e fases moderadas da doença, desde que a linguagem esteja preservada. Outra das técnicas, é a **estimulação sensorial** através da indução de estímulos sensoriais, tais como, musicoterapia, artes plásticas, sabores e odores, através dos quais são evitados ambientes monótonos. Já a **terapia de validação** é baseada no fortalecimento do



pensamento do doente, estando ele certo ou não. A técnica consiste em reformular ou repetir o que o doente diz, simular lembranças positivas, relacionar o seu comportamento com uma necessidade não satisfeita e utilizar ambiguidade nas respostas (2).

Existe também a **reabilitação e treino cognitivo**, que procuram potenciar aspetos ainda preservados na mente do doente e compensar as áreas em défice, através da repetição de atividades padronizadas. Assim, estimula-se funções específicas como atenção e memória. Nos últimos anos, criaram-se ainda alguns softwares informáticos com vista à estimulação cognitiva da DA. Por último, existe a **terapia cognitivo-comportamental**, que tem como objetivo detetar comportamentos problemáticos que tentam substituir outros normalmente corretos, antecipando certas situações através de prémios para comportamentos positivos e ignorando ou camuflando comportamentos negativos (2).

#### 4.3.2 Intervenção sobre o meio envolvente

O seu objetivo é adaptar o ambiente que envolve o doente, de forma a promover a sua orientação espaço-temporal, facilitar o desenvolvimento e colaboração em técnicas psicoterapêuticas, e manter medidas de segurança para evitar complicações. Os doentes devem manter a sua **independência**, tanto quanto possível, como por exemplo, incentivar a sua autonomia no momento de se vestir, simplificando ao máximo as opções de roupa no armário, substituindo os botões, fechos e cordões por velcro e borracha. Por outro lado, o **exercício físico regular** como caminhadas diárias diminuem a perturbação do ritmo circadiano e o exercício aeróbico melhora a coordenação, humor, insónia e as relações sociais. Sobre esta temática, uma recente análise de um estudo envolvendo 802 doentes, demonstrou realmente que a prática de atividade física interfere positivamente com a cognição em doentes com DA, provando assim que o efeito benéfico é independente do diagnóstico clínico do doente e da frequência da prática (24).

No que diz respeito ao cuidador, deve ser instruído para o uso de **técnicas de comunicação com o doente**, adaptadas de acordo com o grau de doença. Deve falar suavemente, num tom de voz amigável, com frases curtas e simples, evitando fazer perguntas com várias opções de resposta e sobretudo combinando a comunicação verbal e não verbal. Deve manter o contato visual, evitando colocar-se muito afastado ou muito perto do doente, embora utilizando o contato físico suave sempre que necessário, para manter a sua atenção. É também muito importante não ter pressa para obter respostas e nunca demonstrar ser agressivo, tentando não contradizer o doente (24).

### 4.3.3 Intervenção nutricional

As plantas representam, juntamente com alguns produtos de origem mineral ou animal, as principais fontes de suplementos alimentares e também de agentes terapêuticos. Ao longo de vários anos, demonstrou-se que os constituintes dos alimentos exercem efeitos biológicos e farmacológicos a diferentes níveis, por interagirem com vários componentes celulares. No entanto, um conhecimento dos mecanismos responsáveis pelos efeitos de cada componente, permite a utilização de novas substâncias na terapêutica. Para tal, é necessário um longo trabalho de investigação para a obtenção de substâncias puras que possam ser sujeitas a estudos farmacológicos *in vivo* e *in vitro*, e ensaios clínicos que permitam determinar o mecanismo de ação, dose terapêuticas e toxicidade. Também um maior conhecimento atual do genoma humano, e de novas disciplinas, como a farmacogenómica e a nutrigenómica, começa a ter um impacto relevante na melhoria da qualidade de vida dos doentes devido a um maior conhecimento das características, necessidades e limitações individuais, o que permite personalizar e modular a dieta de modo a prevenir a doença ou melhorar o estado de saúde, em particular no caso da DA. Alguns trabalhos científicos publicados em revistas de referência têm demonstrado efeitos farmacológicos de componentes dos alimentos em diferentes situações patológicas, tais como, hiperlipoproteinémias, aterosclerose, arritmias cardíacas, cancro e/ou stress oxidativo, e sobretudo doenças neurodegenerativas (26).

As evidências científicas demonstraram que a nutrição desempenha um papel de elevada importância na progressão da DA, uma vez que, muitos estudos associam o risco de DA a condições modificáveis pela dieta (DMII e DCV). Assim, dá-se especial atenção às abordagens dietéticas que envolvem substâncias de baixo risco e custo, evitando desta forma, a evolução do envelhecimento e da neurodegeneração e conseqüente prevenção e terapêutica da DA (28).

Relativamente a esta temática, investigadores demonstraram que a adoção da **dieta mediterrânea** caracterizada por um maior consumo de peixe, frutos secos, vegetais e frutas e, uma menor ingestão de carne vermelha, estava associada a um menor risco de desenvolvimento e progressão da DA e, conseqüente diminuição da mortalidade (28).

Por outro lado, verificou-se que uma dieta rica em antioxidantes e ácidos gordos insaturados e pobre em gordura saturada e colesterol possui simultaneamente um efeito protetor. Neste sentido, verificou-se também que o aumento do consumo de alimentos ricos em **ácidos gordos ómega-3** pode reduzir o risco de DA. A justificação teórica é baseada nos efeitos potenciais destes ácidos gordos no desenvolvimento e integridade dos

neurónios cerebrais, no seu efeito protetor antioxidante nas membranas celulares e nos possíveis mecanismos neuroquímicos, diretamente relacionados com patologia específica da DA, como uma relação inversa entre os níveis sanguíneos de  $\beta$ -amilóide e o teor de ácidos gordos ómega-3 na dieta.

Relativamente aos idosos tem-se verificado que apresentam, frequentemente, défices de alguns micronutrientes, especialmente, vitamina C e vitaminas do complexo B, sendo que deficiências nestes micronutrientes parecem estar associadas ao declínio cognitivo (28).

Alguns estudos preliminares sugeriram que o consumo de **café ou cafeína** poderia estar associado a uma ligeira redução do risco relativo de distúrbios cognitivos (demência, DA e comprometimento cognitivo) ou, pelo menos, atrasar o seu início. Esta observação foi confirmada por uma meta-análise, em que houve uma redução do risco relativo de 18% (28).

Por outro lado, algumas espécies vegetais e os seus compostos ativos utilizados na Medicina Tradicional Chinesa, foram avaliados em diferentes ensaios clínicos. Verificou-se que estes agentes fitoterapêuticos não possuíam utilidade, com exceção do **Ginseng**, cujo benefício foi demonstrado em dois pequenos estudos clínicos, ao verificar-se a preservação das funções cognitivas em doentes com DA. Recentemente, alguns estudos sugerem o benefício potencial do **Ginkgo biloba** para a melhoria da função cognitiva, das atividades quotidianas e da avaliação clínica global em doentes com comprometimento e deterioração cognitiva leve ou com DA (28).

Assim sendo, os resultados evidenciados reforçam a importância do desenvolvimento de intervenções e terapêuticas não farmacológicas para doentes com DA. No sentido de melhorar a qualidade das mesmas, e de salientar a necessidade de introduzir estratégias inovadoras a este respeito, a presente monografia tem como principal objetivo descrever alguns estudos e ensaios desenvolvidos, que incidem na influência do óleo de coco (OC) na terapêutica não farmacológica da DA. Torna-se imperativo explorar o OC, delineando o mecanismo fisiológico e o potencial papel da sua suplementação como opção terapêutica adjuvante ao nível da prevenção e controlo da DA.

## 5. INFLUÊNCIA DO ÓLEO DE COCO NA TERAPÊUTICA NÃO FARMACOLÓGICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

### 5.1 Definição e composição

O coco, proveniente do coqueiro - *Cocos nucifera*, possui capacidade de fornecer uma grande quantidade de produtos, embora seja cultivado, principalmente, pelos seus valores nutritivos e medicinais relacionados com a saúde humana, nomeadamente para extração do OC, um óleo natural, quimicamente não refinado e seguro para consumo humano. O coco é altamente nutritivo, sendo rico em fibras dietéticas, vitaminas e minerais (27).



**Figura 2** – Representação do coqueiro, coco e óleo de coco. (Figura adaptada de Getty Images, disponível em: <http://www.gettyimages.pt/license/677149667>)

O OC é classificado como um “alimento funcional”, ou seja, é idêntico a um alimento convencional consumido numa dieta normal, mas além de satisfazer as funções nutritivas básicas, tem componentes adicionais com efeito positivo direto na saúde e no bem-estar (26).

O OC é constituído maioritariamente por, cerca de 92% de ácidos gordos saturados (SFA), sendo que desses, 62 a 70% são de cadeia média (MCFA), tais como: ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido cáprico, ácido caprílico e ácido capróico (Tabela 1) (27).

**Tabela 1** – Composição do OC em ácidos gordos com o valor de percentagem relativa ao total de ácidos gordos e respetiva classificação (adaptada de FERNANDO, M *et al.*, 2015).

| DESIGNAÇÃO DO ÁCIDO GORDO    | %    | CLASSIFICAÇÃO |
|------------------------------|------|---------------|
| Ácido Capróico (C6:0)        | 0,6  | MCFA          |
| Ácido Caprílico (C8:0)       | 0,8  |               |
| Ácido Cáprico (C10:0)        | 6,4  |               |
| Ácido Láurico (C12:0)        | 48,5 |               |
| Ácido Mirístico (C14:0)      | 17,6 |               |
| Ácido Palmítico (C16:0)      | 8,4  | LCFA          |
| Ácido Estearico (C18:0)      | 2,5  |               |
| Ácido Oleico (C18:1, n-9)    | 6,5  |               |
| Ácido Linoleico (C18:2, n-6) | 1,5  |               |

O alto nível de gordura saturada geralmente é dissuasor. No entanto, um exame mais aprofundado das propriedades químicas, de digestão e absorção, revela um poder benéfico e uma mais-valia, uma vez que, os MCFA são metabolizados de forma diferente e por vias diferentes dos ácidos gordos de cadeia longa (LCFA), encontrados nas dietas humanas (27).

Na composição do OC, estão também presentes três LCFA: ácido esteárico (o único SFA), ácido oleico e linoleico. O comprimento da cadeia carbonada determina as suas propriedades físicas e químicas, bem como o seu metabolismo no corpo humano e posterior ação terapêutica (27).

Considera-se que as concentrações dos componentes são mais elevadas no OC virgem, preparado através de um método de extração a frio ou a baixa temperatura. A restante constituição do OC é preenchida pela presença de uma alta percentagem de polifenóis (ácidos fenólicos e catequinas). Os principais ácidos fenólicos encontrados no OC são: o ácido p-cumárico, o ácido ferúlico e o ácido cafeico. Fazem parte da constituição do OC, também minerais como o Ferro e uma grande fonte de vitamina E e K (27).

## **5.2 Absorção e metabolização**

Como referido anteriormente, o metabolismo do OC é significativamente diferente e especial, inclusive logo após a administração oral, no processo de absorção ao nível do intestino delgado, onde as lípases catalisam a hidrólise dos MCT presentes no OC, fragmentando-os nos seus dois constituintes, os MCFA e o glicerol. Contrariamente a outros lípidos contendo LCFA, os MCFA possuem uma dimensão pequena, suficiente para serem absorvidos diretamente dos capilares das microvilosidades intestinais para a veia porta hepática e posteriormente direcionados para o fígado. Trata-se de um processo de difusão passiva, pelo que não é necessário ocorrer ligação às proteínas (ex.: albumina) e ao colesterol para formar lipoproteínas que permitam o transporte pelo epitélio intestinal e respetiva distribuição linfática e sanguínea (27).

O facto mais surpreendente ocorre no fígado, local onde os MCFA são metabolizados e “convertidos” em corpos cetónicos. Os MCFA entram na matriz mitocondrial dos hepatócitos e sofrem um processo de  $\beta$ -oxidação, gerando assim um excesso de acetil-CoA, que posteriormente, através de várias reações químicas, origina o acetoacetato (AcAc), o primeiro dos três corpos cetónicos existentes. A partir deste composto são obtidos outros dois corpos cetónicos, o  $\beta$ -hidroxibutirato ( $\beta$ -HB) e a acetona. Uma vez que o fígado não utiliza corpos cetónicos, estes são libertados e transportados através da circulação sanguínea, para outros tecidos extra-hepáticos (ex.: cérebro). O AcAc e o  $\beta$ -HB são

posteriormente utilizados para a produção de energia, já que são os únicos capazes de se converterem novamente em acetil-CoA, enquanto que a acetona é um produto de degradação do AcAc (27).

### 5.3 Mecanismo de ação

Normalmente, a energia metabólica utilizada pelo corpo humano é proveniente da glicose, contudo a disponibilidade de glicose fica reduzida nas situações de jejum prolongado, prática de exercício físico intenso, quadro diabético e, recentemente demonstrado, na DA. Devido à resistência cerebral à insulina e consequente disfunção metabólica, o fígado, através do mecanismo de cetogênese anteriormente descrito, metaboliza os MCFA para produzir corpos cetónicos (componentes solúveis) como fonte de energia alternativa (29).

Em particular, o cérebro é dependente da glicose como principal substrato de energia, mas no caso das situações anteriormente mencionadas, é capaz de utilizar também corpos cetónicos, de forma a satisfazer os requisitos celulares. Assim, verificou-se que o  $\beta$ -HB, proveniente dos MCFA presentes no OC, é uma importante fonte de energia alternativa para as células neuronais no caso da disfunção e hipometabolismo da glicose verificado na DA, uma vez que, ao ser transportado desde o fígado pela circulação sanguínea, alcança o cérebro onde consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e passar para o espaço intersticial, através dos transportadores de ácido monocarboxílico. Desta forma, o  $\beta$ -HB entra nas mitocôndrias neuronais, originando um efeito em cascata na atividade mitocondrial, resultando num aumento da eficiência mitocondrial e consequente redução da geração de espécies reativas de oxigénio (ROS), ou seja, diminuição do *stress* oxidativo. Posteriormente, é convertido de novo em AcAc e por sua vez, em acetil-CoA, o qual entra no ciclo de Krebs onde é oxidado para fornecer ATP e precursores da acetilcolina (ACh), um dos neurotransmissores fundamentais ao nível da memória e da cognição (27).

Conclui-se assim que os MCFA são únicos, devido ao facto de serem facilmente absorvidos e rapidamente metabolizados pelo fígado. Assim sendo, esta rápida conversão metabólica dos MCFA, impede a deposição, acumulação e armazenamento de gordura a nível dos tecidos adiposos, gerando uma grande quantidade de energia para uso imediato das células presentes nos mais variados órgãos. Por outro lado, contrariamente aos LCFA que são facilmente esterificados e acoplados a proteínas formando lipoproteínas que se acumulam nos depósitos de gordura no organismo, os MCFA não são facilmente esterificados e resistem a essa ligação. Desta forma, a preocupação de que o OC poderia elevar os níveis de lípidos plasmáticos (ex.: colesterol) e originar a sua deposição nas

artérias, afetando negativamente a saúde devido ao risco aumentado de hipertensão e de fatores de risco cardiovascular, deixa de existir (27, 29).

Por outro lado, o cérebro pode utilizar diretamente os MCFA, que por serem de cadeia média (pequenas dimensões) também conseguem atravessar a BHE e sofrer os mesmos mecanismos de metabolização nas mitocôndrias neuronais (27).

Um dos potenciais efeitos diretos dos MCFA no metabolismo cerebral foi verificado num estudo com o ácido caprílico (presente no OC), que ao atravessar a BHE exerceu efeitos anticonvulsivos independentes (efeito neuroprotetor), além dos efeitos cetogénicos. Contrariamente ao coração e ao músculo esquelético, o cérebro não tem possibilidade de utilizar os LCFA como fonte de energia, porque como têm uma cadeia longa e estão ligados a proteínas (ex.: albumina) não conseguem atravessar a BHE. O cérebro utiliza assim somente glicose e corpos cetónicos para obtenção de energia (27).

Em outros estudos realizados, nos quais foram examinadas várias culturas, os autores verificaram a presença de um maior número de mitocôndrias alongadas nos astrócitos, embora não fosse possível quantificar essas diferenças devido à dificuldade em isolar visualmente as células gliais das redes neuronais circundantes. Parece então ser provável que o efeito benéfico do OC, também se faça sentir ao nível das células gliais (27).

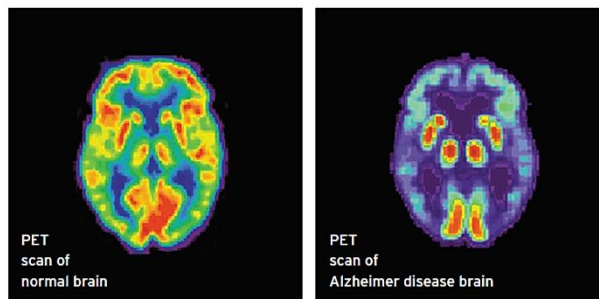
Os MCFA são convertidos em corpos cetónicos no fígado, no entanto, as células gliais, em particular os astrócitos, também demonstraram ser capazes de metabolizar os MCFA em corpos cetónicos, que poderiam ser transportados para os neurónios como energia alternativa (27).

#### **5.4 Principais benefícios do óleo de coco**

##### **Fonte energética alternativa e prevenção da resistência à insulina - controlo da homeostase da glicose**

O uso da glicose como fonte energética é vital para o cérebro, no entanto, este processo está comprometido na DA, em parte devido à interrupção do mecanismo de sinalização da insulina, como referido anteriormente. Tanto na DA precoce como na DA já estabelecida, existe um fornecimento energético de glicose inadequado e deficiente. A descoberta e reconhecimento deste hipometabolismo cerebral da glicose, deve-se à realização de vários estudos de tomografia por emissão de positrões (PET) com fluoro-2-desoxi-D-glucose (um análogo da glicose, na qual o grupo OH no carbono da posição 2 é substituído por um radioisótopo de flúor-18), em doentes com DA (Figura 3). Por outro lado, a disfunção metabólica da glicose também foi detetada em idosos, os quais

posteriormente desenvolveram DA. Desta forma permitiu-se o desenvolvimento de investigações de novas terapêuticas destinadas a melhorar o metabolismo celular e a satisfazer os requisitos energéticos das células neuronais, entre as quais se destaca, a utilização de OC para aumento da viabilidade neuronal (30).



**Figura 3** – Hipometabolismo da glicose na Doença de Alzheimer. Na figura é representada a comparação dos resultados da PET entre um cérebro normal (parte esquerda) e um cérebro de um doente com DA (parte direita) (Figura adaptada de Dedeia, L., 2012).

Após a realização de diversos estudos e ensaios clínicos, constatou-se algumas particularidades associadas à terapêutica com OC, entre as quais se demonstrou melhorias significativas da homeostase da glicose, e posterior redução da desregulação metabólica e da resistência cerebral à insulina. Sabendo que a eficácia das terapêuticas cetogénicas pode ser avaliada de acordo com o aumento dos níveis plasmáticos de corpos cetónicos, investigadores verificaram que nos doentes com DA e nos diabéticos tipo I (doentes que também beneficiam de outras fontes de energia além da glicose para manter a homeostase da energia cerebral) ocorreu um aumento dos níveis plasmáticos de  $\beta$ -HB, além de efeitos positivos sobre o desempenho cognitivo 45 a 90 dias após o consumo de OC (27).

Noutro estudo, observou-se em ratos diabéticos, que uma dieta rica em OC, funciona como uma espécie de escudo contra a IR. Além disso, um estudo mais recente descobriu que ratos alimentados com LCFA durante 8 semanas induziram IR, aumentando a expressão dos recetores  $LXR\alpha$  (tipo de recetores presentes no fígado responsáveis pela homeostase da glucose e pela regulação dos ácidos gordos) e provocaram um acréscimo do tecido adiposo branco. Contrariamente, os ratos alimentados com MCFA (a partir de OC) reduziram a expressão de  $LXR\alpha$ , melhoraram a sinalização da insulina e obtiveram menos IR. Os principais constituintes do OC provavelmente envolvidos na redução da IR são os MCFA (ácido láurico e ácido cáprico) e os compostos fenólicos (ácido ferúlico e ácido p-cumárico) (30).

Outros investigadores defendem que a terapêutica cetogénica com OC, além da intervenção a nível do distúrbio funcional da insulina, pode melhorar a produção



mitocondrial de ATP e evitar o desenvolvimento de DA através de inúmeras outras vias. Em conjunto com a produção de ATP, os mecanismos propostos incluem: alteração do pH cerebral com implicações na excitabilidade neuronal; efeitos inibitórios diretos nos canais iónicos; aumento dos níveis de transportadores de corpos cetónicos e da glucose (GLUT-1); melhoria da regulação das sirtuínas (uma família de proteínas que desempenham um papel importante na mediação dos efeitos anti-envelhecimento resultantes da restrição energética) e aumento significativo nos níveis plasmáticos de  $\beta$ -HB, 45 a 90 dias após o tratamento (27).

### **Prevenção da deposição de placas $A\beta$ e da consequente toxicidade**

Fernando, M *et al.* (2015), verificaram que a alimentação a longo prazo (8 meses) de murganhos com corpos cetónicos, melhorou a cognição e reduziu as complicações resultantes da proteína  $A\beta$  e da proteína Tau (27).

Num outro estudo *in vitro* sobre os benefícios da utilização de MCFA do OC contra a DA, demonstrou-se que a adição de corpos cetónicos ( $\beta$ -HB) à terapêutica, protege os neurónios da toxicidade originada pela acumulação de  $A\beta$ , sugerindo assim um possível papel terapêutico nos distúrbios mitocondriais relacionados com a DA (27).

Por outro lado, revelaram que o grupo hidroxilo dos compostos fenólicos pode reduzir a toxicidade do péptido  $A\beta$ , uma vez que, pode capturar ligações de hidrogénio de  $A\beta$ , sendo importante na redução da agregação de  $A\beta$ . O ácido ferúlico, em particular, é um dos compostos fenólicos que demonstrou possuir fortes propriedades de anti-agregação de  $A\beta$ . Descobriram ainda que a administração crónica de ácido ferúlico pode reduzir os níveis corticais de  $A\beta$ , inibindo a sua deposição no cérebro, um passo chave na patogénese da DA (27).

### **Ação antioxidante e anti-envelhecimento**

Os ácidos fenólicos, componentes biologicamente ativos presentes no OC, são reconhecidos pelo seu potencial antioxidante na redução do desenvolvimento da DA, com especial destaque para as propriedades do ácido p-cumárico. Um estudo realizado com murganhos em que se simula a condição de DA, através da “infusão” de  $A\beta$ , demonstrou que o ácido p-cumárico atenuou os défices cognitivos, originando uma redução na morte celular (apoptose) no hipocampo. Por outro lado, é rico em Vitamina E, a qual desempenha um papel fundamental na proteção do organismo contra os efeitos prejudiciais do stress oxidativo através das propriedades anti-envelhecimento e antioxidantes (27).

## **Prevenção de fatores de risco modificáveis associados à DA**

Em particular, na literatura recente é notável as evidências que suportam o poder benéfico do OC e os efeitos significativamente positivos em vários distúrbios patológicos, tais como: controlo da obesidade e redução da gordura corporal; redução da hipercolesterolemia através da redução de lipoproteínas como o LDL plasmático (associado à hiperlipidemia) e aumento do HDL plasmático; redução da hipertensão arterial e redução da IR e respetivo controlo da homeostase da glicose (associado à diabetes). Todas estas condições são fatores de risco associados às DCV e por sua vez, à DA. Estudos recentes, muitos dos quais já mencionados, demonstraram que a inclusão de OC na terapêutica, reduz o risco destes fatores, assegurando-se de certa forma, uma prevenção indireta da DA (27).

Concluindo, verifica-se que os MCT possuem efeitos benéficos significativos no tratamento da DA, sendo a “suplementação cetogénica” através do uso terapêutico do OC utilizada em pessoas com predisposição ou que já desenvolveram distúrbios cerebrais e cognitivos, resultantes de patologias neurodegenerativas, entre os quais, a deterioração da memória na DA (27).

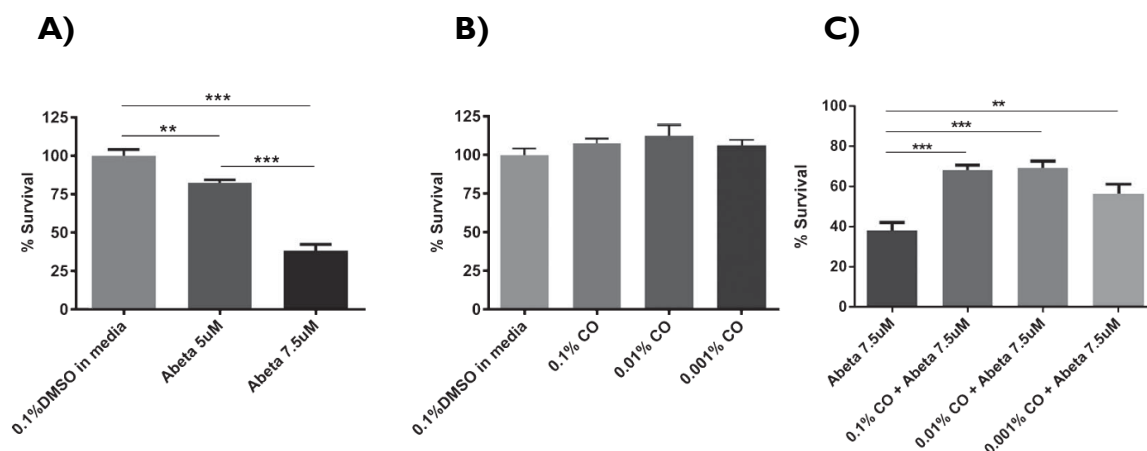
### **5.5 Investigações realizadas**

#### **5.5.1 Estudo *in vitro***

Efetou-se um estudo *in vitro* com o objetivo de investigar os efeitos da terapêutica com óleo de coco virgem, diretamente nos neurónios corticais de murganhos expostos ao peptídeo A $\beta$ . Na Figura 4A é apresentada graficamente, a comparação entre a sobrevivência neuronal de culturas expostas ao peptídeo A $\beta$ , relativamente a culturas expostas apenas ao solvente DMSO (controlo). Verificou-se que ocorreu uma diminuição significativa na sobrevivência neuronal nas culturas com 5  $\mu$ M de A $\beta$  (82,6%) e uma diminuição adicional nas culturas com 7,5  $\mu$ M de A $\beta$  (38,50%). Assim sendo, demonstra-se que a presença de A $\beta$  possui influência na sobrevivência dos neurónios e, conseqüentemente, no desenvolvimento de DA (31).

Por outro lado, noutra ensaio, adicionou-se apenas óleo de coco a culturas e verificou-se que a exposição a diferentes concentrações do mesmo (0,1%, 0,01% ou 0,001%) não apresentou efeitos deletérios sobre a sobrevivência neuronal, existindo ainda uma tendência para o aumento da sobrevivência, como mostrado na Figura 4B, embora pouco significativo. Em seguida, investigou-se a influência da adição das várias concentrações de óleo de coco à cultura com 7,5  $\mu$ M de A $\beta$ . Assim, verificou-se aumentos significativos na sobrevivência dos neurónios, demonstrando-se o poder terapêutico do óleo de coco, uma vez que, este

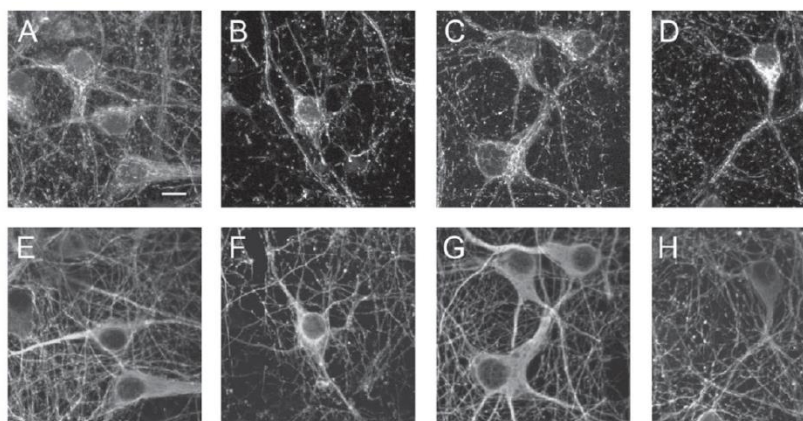
retarda e evita de certa forma o desenvolvimento de DA, ao perpetuar a sobrevivência dos neurónios (Figura 4C) (31).



**Figura 4** – Efeitos da terapêutica com óleo de coco na sobrevivência de culturas de neurónios corticais expostos ao peptídeo A $\beta$  (Figura adaptada de NAFAR, F *et al.*, 2014).

**A)** Culturas expostas a 5  $\mu$ M A $\beta$  ou 7,5  $\mu$ M A $\beta$  em relação ao controlo (solvente DMSO); **B)** Culturas expostas a diferentes concentrações de óleo de coco (0,1%, 0,01% e 0,001%) em relação ao controlo (solvente DMSO); **C)** Culturas expostas apenas a 7,5  $\mu$ M A $\beta$  em relação a culturas com 7,5  $\mu$ M A $\beta$  + óleo de coco.

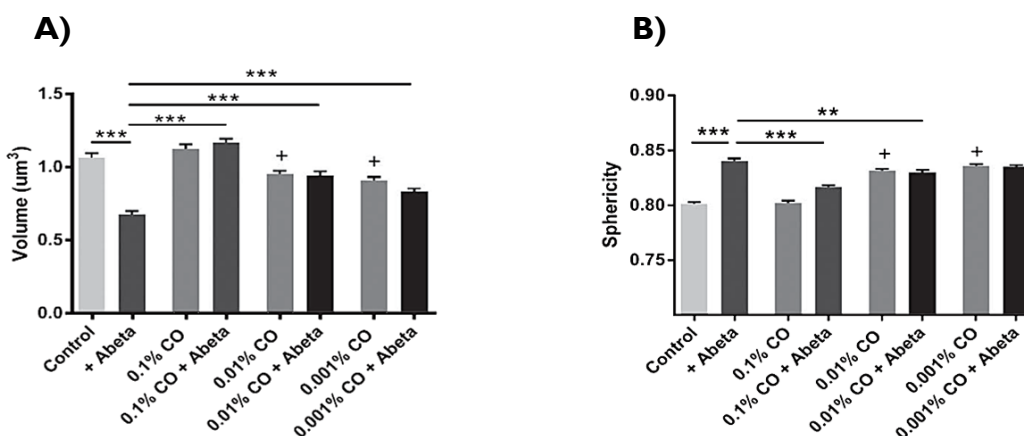
Na 2ª parte do estudo, realizou-se um conjunto de processos de imunocitoquímica sobre as culturas, através de um composto fluorescente (fluorocromo) “MitoTracker” e posterior imunomarcagem neuronal específica das mitocôndrias com  $\beta$ -tubulina III e MAP2, de modo a proceder-se à visualização e avaliação mitocondrial. A Figura 5 corresponde a imagens representativas das culturas após este processo. Pode-se verificar que as culturas com óleo de coco e A $\beta$  (Figura 5C, 5D, 5G e 5H) evidenciaram ser mais saudáveis, do que as culturas apenas com A $\beta$  (Figura 5B e 5F) (31).



**Figura 5** – Efeitos da terapêutica com óleo de coco na morfologia de culturas expostas ao peptídeo A $\beta$ . As mitocôndrias marcadas com “MitoTracker” estão representadas nos painéis de A a D. A imunomarcagem dos mesmos campos com  $\beta$ -tubulina III e MAP2 é apresentada nos painéis de E a H (Figura adaptada de NAFAR, F *et al.*, 2014).

**A, E)** Culturas expostas apenas ao controlo; **B, F)** Culturas expostas a 7,5  $\mu$ M A $\beta$ , durante 24h; **C, G)** Culturas expostas a 0,1% de óleo de coco, durante 24h; **D, H)** Culturas expostas a 7,5  $\mu$ M A $\beta$  + 0,1% óleo de coco, durante 24h.

Foram também obtidos dados relativos ao volume mitocondrial (Figura 6A) e esfericidade (Figura 6B). A exposição das culturas ao peptídeo A $\beta$ , resultou no aumento da fissão mitocondrial e diminuição da fusão mitocondrial, originando um decréscimo do volume mitocondrial, ou seja, mitocôndrias de tamanho menor (Figura 6A) e um aumento da sua esfericidade (Figura 6B). Com a presença do óleo de coco, verificou-se que o volume foi significativamente maior, comparativamente à exposição apenas com A $\beta$ , uma vez que, o óleo de coco atenuou as alterações resultantes (Figura 6A). Com a concentração de 0,1% de óleo de coco, não houve diferenças em nenhum dos parâmetros em relação ao controlo, contrariamente às concentrações de 0,01% e 0,001%, nas quais se verificam efeitos benéficos (31).



**Figura 6** – Efeitos da terapêutica com óleo de coco no volume mitocondrial (gráfico A) e na esfericidade (gráfico B), em culturas expostas ao peptídeo A $\beta$  (Figura adaptada de NAFAR, F *et al.*, 2014).

Com base nos resultados verificados neste estudo, conclui-se que o óleo de coco proporcionou uma melhoria na sobrevivência dos neurónios em culturas expostas ao peptídeo A $\beta$ . Por outro lado, a presença de óleo de coco atenua as alterações mitocondriais induzidas pelo peptídeo A $\beta$ , contribuindo com um efeito positivo no tamanho e na regulação de todo o metabolismo energético mitocondrial. Os dados obtidos fornecem assim uma base para uma investigação mais aprofundada dos efeitos do óleo de coco e dos seus constituintes, sobre a sobrevivência neuronal, com foco nos mecanismos que podem estar envolvidos (31).

### 5.5.2 Estudos *in vivo*

Com o objetivo de avaliar o impacto do OC na evolução da DA, realizou-se um estudo *in vivo* numa amostra populacional de 44 doentes portadores de DA, com idades compreendidas entre os 65 e 85 anos. Assim, foi possível verificar se o grau de evolução da doença e a presença ou não de variáveis como o sexo do doente e a DM II influenciam na melhoria da DA, após terapêutica não farmacológica alternativa com OC. Tratou-se de um estudo com um grupo controlo (22 doentes com DA que não foram tratados com OC) e um grupo de intervenção, no qual se administrou a 22 doentes, 40 ml/dia de OC virgem (20 ml ao pequeno-almoço e 20 ml ao almoço), durante um período de 21 dias consecutivos. No grupo controlo manteve-se a mesma escala de alimentação durante o mesmo período de tempo, mas sem a administração de OC (11).

Os parâmetros foram avaliados de acordo com as pontuações obtidas no teste “Mini-Exame do Estado Mental” (MMSE), pré e pós-intervenção em ambos os grupos. O MMSE é um teste muito utilizado na prática clínica para realizar a avaliação da função cognitiva e o rastreio de quadros demenciais, através da deterioração cognitiva. Uma vez obtidos os resultados das pontuações no início (I) e fim (F) do estudo, relativas às alterações nos grupos em estudo, analisaram-se os mesmos, segundo os parâmetros: sexo (Tabela 2); presença ou ausência de DM2 (Tabela 3) e grau de evolução da DA (Tabela 4) (11).

**Tabela 2** – Deterioração cognitiva e respetiva melhoria segundo a pontuação do teste MMSE pré e pós-intervenção com óleo de coco (OC), em função do sexo do doente (adaptada de YANG, I *et al.*, 2015).

| SEXO      | Óleo de Coco |       | Controlo |       | % de melhoria após intervenção com óleo de coco |
|-----------|--------------|-------|----------|-------|---|
|           | I            | F     | I        | F     |   |
| Masculino | 14,60        | 20,00 | 11,67    | 12,00 | 36,99%  |
| Feminino  | 10,73        | 14,99 | 11,38    | 11,49 | <b>39,70%</b>                                   |

**Tabela 3** – Deterioração cognitiva e respetiva melhoria segundo a pontuação do teste MMSE pré e pós-intervenção com óleo de coco (OC), em função da presença de DMII (adaptada de YANG, I *et al.*, 2015).

| DMII | Óleo de Coco |       | Controlo |       | % de melhoria após intervenção com óleo de coco |
|------|--------------|-------|----------|-------|---|
|      | I            | F     | I        | F     |   |
| Sim  | 13,64        | 16,18 | 14,50    | 13,75 | 18,65%  |
| Não  | 11,16        | 16,12 | 10,73    | 11,07 | 44,43%  |

**Tabela 4** – Deterioração cognitiva e respetiva melhoria segundo a pontuação do teste MMSE pré e pós-intervenção com óleo de coco (OC), em função do grau da doença (adaptada de YANG, I *et al.*, 2015).

| FASE       | Óleo de Coco |       | Controlo |       | % de melhoria após intervenção com óleo de coco |
|------------|--------------|-------|----------|-------|---|
|            | I            | F     | I        | F     |   |
| Inicial    | 19,77        | 22,60 | 20,75    | 20,50 | 14,32%  |
| Intermédia | 15,14        | 21,53 | 15,33    | 18,00 | 42,23%  |
| Avançada   | 7,35         | 11,84 | 6,727    | 6,731 | 61,13%  |

Após se administrar OC durante 21 dias, observou-se uma melhoria estatisticamente significativa nos doentes com DA, comparativamente aos doentes que em que não foi administrado OC. Pode-se concluir que houve um aumento da percentagem de melhoria nas mulheres (39,70%) em relação aos homens, embora não tivesse havido uma diferença muito significativa. Quanto ao parâmetro de DM2, verifica-se uma melhoria em ambos (diabéticos e não diabéticos), embora a percentagem de melhoria fosse superior nos doentes que não apresentavam DM2 (44,43%). Em função do grau de evolução da doença, verifica-se que a percentagem de melhoria era superior nos casos mais avançados (61,13%) (11).

Um dos objetivos do estudo era avaliar a influência que o OC poderia ter nas fases mais avançadas da DA e sem dúvida, os dados obtidos foram surpreendentes. A explicação fisiológica para esta situação, baseia-se no facto de estes doentes possuírem, além do natural envelhecimento, uma diminuição acentuada da quantidade de neurónios e de conexões sinápticas, além de uma inervação nervosa periférica debilitada, devido à DA. Assim, os TCM poderiam não aumentar realmente a atividade metabólica, mas sim inibir a expressão genética de uma enzima que regula o stress oxidativo, retardando de certa forma o envelhecimento, ou inclusive revertendo-o, factos que explicariam os resultados de melhoria não apenas em casos iniciais e intermédios, mas também, e mais intensamente, em casos avançados da doença. Por outro lado, também poderá dever-se ao maior progresso da doença e conseqüente maior alteração metabólica cerebral e, portanto, maior efeito exercido pelo OC (11).

Relativamente ao parâmetro da DM2, verifica-se que ambos os grupos (diabéticos e não diabéticos) obtiveram melhoria, apesar de esta ser superior nos não diabéticos, o que comprova que uma das causas da DA se deve a uma má utilização da glicose a nível cerebral,

independentemente do consumo de glicose no resto do organismo, tal como referido anteriormente. Isto significa que, os não diabéticos apesar de não possuírem complicações relacionadas com a glicose a nível sistémico, podem possuir hipometabolismo da glicose a nível cerebral, e vice-versa, pois são dois mecanismos independentes. Estas conclusões permitem verificar que o OC não acarreta somente melhorias para doentes, simultaneamente, com DA e DM2, mas também para todos os doentes com DA seja qual for a sua etiologia, além de diminuir a IR dos que possuem DM2 (11).

Num outro estudo *in vivo* (De la Rubia, J *et al.*, 2017), realizado também com recurso ao teste MMSE, procederam à investigação da influência do OC na DA a nível cognitivo, analisando-se para isso diferentes áreas relativas à função cognitiva, tais como: orientação; cálculo/concentração; repetição; memória e linguagem/comunicação. As pontuações no início (I) e fim (F) do estudo estão descritas na Tabela 5 (32).

**Tabela 5** – Avaliação das funções cognitivas segundo a pontuação do teste MMSE pré e pós-intervenção com óleo de coco (adaptada de DE LA RUBIA, J *et al.*, 2017).

| FUNÇÃO                    | Oleo de Coco |      | Controlo |      | % de melhoria após intervenção com óleo de coco |
|---------------------------|--------------|------|----------|------|---|
|                           | I            | F    | I        | F    |   |
| Orientação                | 2,36         | 3,90 | 2,77     | 2,77 | 65,25%  |
| Cálculo/<br>Concentração  | 1,36         | 2,05 | 1,23     | 1,59 | 50,74%  |
| Repetição                 | 2,27         | 2,59 | 2,14     | 1,82 | 14,10%  |
| Memória                   | 0,18         | 0,23 | 0,14     | 0,14 | 27,78%  |
| Linguagem/<br>Comunicação | 5,43         | 7,05 | 5,25     | 5,12 | 29,83%  |

Após a terapêutica com OC, observou-se que as funções de orientação, cálculo/concentração e linguagem/comunicação melhoraram significativamente. Nas restantes áreas de repetição e memória, também houve uma tendência de melhoria.

As melhorias observadas podem dever-se possivelmente a um aumento do metabolismo originado pelo aumento da utilização de energia obtida dos corpos cetónicos nas diferentes zonas corticais ou devido a uma diminuição da IR nestas áreas.

Analisando a heterogeneidade dos resultados obtidos nas diferentes funções cognitivas, verifica-se que esta poderá estar relacionada com o próprio processo fisiopatológico da DA e com a anatomia das regiões neuronais mais afetadas pela doença (32).

No entanto, deve-se realçar que nenhuma região cerebral pode funcionar isolada das restantes, pois todas contribuem de forma diferente para a sua correta atividade. O novo paradigma do funcionamento cerebral é baseado na existência de redes corticais que são

distribuídas e dispersas ao longo de todo o córtex cerebral. Desenvolvem-se através de módulos nucleares de funções elementares, sensoriais e motoras. Uma rede pode assegurar várias funções cognitivas, pois estas consistem em interações entre essas redes. É por isso que, quando uma função melhora, também se observa uma melhoria nas outras funções e, definitivamente, uma melhoria cognitiva global (32).

Concluindo, os resultados obtidos foram muito relevantes, sendo que todas estas descobertas decorreram sem alteração nos parâmetros relacionados com a segurança e sem aparecimento de efeitos secundários, o que poderá permitir a continuação da terapêutica com uma amostra de maior dimensão e com períodos de intervenção superiores, abrindo desta forma outras vias de investigação com o mesmo design de alimentos funcionais com base neste extrato (11, 32).

### **5.6 Produto comercializado - Axona®**

Os resultados obtidos nos estudos científicos são favoráveis, todos eles baseados na melhoria verificada no MMSE, possibilitando assim a entrada no mercado de um suplemento, o Axona®, cuja composição contém uma formulação patenteada de MCT, especificamente 20g de triglicédeos do ácido caprílico. Foi lançado com o objetivo de aumentar de forma segura os níveis plasmáticos de corpos cetónicos, estando assim indicado no controlo e gestão clínica da dieta associada aos processos metabólicos e requisitos nutricionais de doentes com DA inicial, inclusive para aqueles com terapêutica farmacológica instituída. O Axona® corresponde a uma alternativa complementar ao tratamento da DA, que pode colmatar deficiências nutricionais específicas não abordadas pela terapêutica farmacológica aprovada. É apresentado sob a forma de saquetas para dissolução em água, sendo administrado por via oral, uma vez por dia. Um ensaio clínico utilizando Axona® em 152 doentes com DA, demonstrou uma melhoria significativa após 45-90 dias de tratamento. No entanto, como o Axona® é um produto dispendioso, muitos doentes utilizam o OC como uma alternativa mais barata e mais fácil de obter, apesar de este não ter uma dose recomendada definida (28, 30).

De facto, na literatura científica existem estudos publicados, nos quais foi provado o benefício destes MCT, embora o que se administrou em todos eles foi um extrato de um único triglicédeo, concretamente o caprílico. Apesar da melhoria verificada, o Axona® apenas foi administrado a doentes com DA inicial e por outro lado, também originou alguns efeitos secundários normalmente relacionados com os excipientes, nomeadamente problemas intestinais como náuseas, diarreia, flatulência e dispepsia, o que vem contrapor os



benefícios demonstrados. Devido a este facto, é necessário utilizar apenas OC virgem, de forma a não existir complicações desta natureza, já que se trata de um produto não farmacológico altamente completo, constituído não só pelos vários MCT mencionados, mas também por vitaminas, polifenóis e minerais extremamente importantes devido à sua ação antioxidante a nível da proteção face à “neurotoxicidade” da doença e do envelhecimento, tal como referido anteriormente (11, 28).

Por outro lado, contrariamente ao Axona<sup>®</sup>, o OC pode ser aplicado nos vários graus e fases da doença (inicial, intermédia e avançada) e não somente a doentes com DA inicial. Nos estudos realizados, o OC nunca originou efeitos secundários, tornando-se assim num bom aliado à terapêutica da DA (11, 28).

## **6. PROBLEMÁTICA ENTRE A FALTA DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA E AS REIVINDICAÇÕES DOS SUPLEMENTOS ALIMENTARES**

Vários estudos epidemiológicos demonstram que a relação entre os hábitos alimentares e o risco de doença é dependente da alimentação. Infelizmente, tal como acontece para os ensaios com o OC, estes estudos só existem para um número reduzido de substâncias de origem vegetal usadas na dieta. São estudos demorados, pois para se conseguir confirmar o efeito reclamado para essas substâncias o estudo tem que ser concebido, demorando anos a realizar e interpretar os resultados obtidos. Além disso, muitos estudos em voluntários saudáveis ou doentes, tornam-se inconclusivos devido a variações interindividuais e falta de consistência significativa. Isto ocorre devido à diferente composição química entre as substâncias consideradas em casa estudo (pelo que é necessária uma caracterização completa das mesmas), diferença na forma de apresentação (comprimidos, cápsulas ou soluções) com implicações sobre a estabilidade e biodisponibilidade dos constituintes no organismo, e por conseguinte, variações sobre a dose, e diferenças no estado fisiológico de cada voluntário (26).

Normalmente a comercialização destes produtos é feita com base numa confirmação clínica e suporte científico pouco consistente, com estudos de curta duração e número de indivíduos envolvido reduzido. Para que exista uma fundamentação científica adequada é importante indicar e relacionar o mecanismo de ação e a biodisponibilidade, entre outros fatores, com a ação fisiológica verificada. Alguns estudos são feitos em animais de laboratório e a extrapolação dos resultados para o Homem nem sempre é imediata ou possível. Outra limitação séria tem a ver com o facto de os efeitos benéficos, reclamados nos estudos, serem devidos não à substância ingerida mas a outras substâncias (metabolitos)

que surgem da digestão no organismo. Mesmo existindo informação de qualidade, importa que a mesma deixe de estar fragmentada e dispersa pela comunidade científica, que haja transferência de conhecimento dos estudos epidemiológicos e clínicos, para os profissionais de saúde e consumidores. Num futuro próximo, o aumento do uso de suplementos e nutracêuticos, exigirá a alteração da conceção de regulamentação e comercialização dos mesmos, que é bastante dispare em diversos países (26).

Para o OC, pode-se concluir que continuam a faltar estudos, em número e qualidade suficientes para os produtos comercializados, que fundamentem as suas ações a nível terapêutico e na DA (26).

## **7. CONCLUSÃO**

Estima-se que quase metade dos casos de doença de Alzheimer (DA) a nível mundial possam ser potencialmente atribuídos a fatores de risco modificáveis, tais como a dieta e estilo de vida, que são atualmente reconhecidos como determinantes da neuroproteção. Com isto, alterações nas escolhas alimentares em linha com a dieta mediterrânica, mesmo em idade avançada podem abrandar o processo fisiológico de neurodegeneração associado à DA, reforçar o sistema imunológico e permitir uma melhor recuperação de estados inflamatórios.

Como a DA se inicia 20 a 30 anos antes dos sintomas como a perda de memória, várias estratégias nutricionais têm sido identificadas como efetivas na prevenção e gestão da doença em diversas fases de declínio cognitivo, mas também como alternativa complementar à terapêutica farmacológica utilizada, que não apresenta resultados satisfatórios ao nível do tratamento.

Para o desenvolvimento de novas terapêuticas é fundamental a identificação correta de alvos terapêuticos e dos mecanismos da doença, pelo que existem inúmeros esforços nesse sentido, como ocorre atualmente com a identificação de uma nova causa para a DA. A causa etiológica mais provável é definida como “diabetes cerebral” e corresponde a uma insulinoresistência ao nível do cérebro, caracterizada pela diminuição de todos os processos neuronais associados à sinalização por insulina, diminuição do uso da glicose e do metabolismo energético, responsável pelos problemas e alterações típicas da DA e progressão da mesma.

Desta forma ocorreu o desenvolvimento de investigações de novas terapêuticas, de forma a melhorar o metabolismo celular e a satisfazer os requisitos energéticos das células

neuronal, entre as quais se destaca, a utilização do OC para aumento da viabilidade neuronal.

Através dos diferentes ensaios clínicos analisados definiu-se que a terapêutica com OC apresenta melhorias significativas na homeostase e hipometabolismo da glicose, e por conseguinte, na redução da desregulação metabólica e da resistência cerebral à insulina. Identificaram como principais constituintes provavelmente envolvidos na redução da resistência à insulina, os MCFA (ácido láurico e ácido cáprico) e os compostos fenólicos (ácido ferúlico e ácido p-cumárico).

Assim, verificou-se que o  $\beta$ -HB, proveniente dos MCFA presentes no OC, é uma importante fonte de energia alternativa para as células neuronais facilmente absorvido, uma vez que consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE).

Também se verificou em outros estudos os efeitos anticonvulsivos e neuroprotetores, a capacidade de atenuar as alterações mitocondrais induzidas pelo peptídeo  $A\beta$ , melhorar o tamanho e regulação do metabolismo energético mitocondrial, que por sua vez, melhoram a cognição e reduzem as complicações resultantes da proteína  $A\beta$  e da proteína Tau.

Estudos *in vitro* revelaram que o grupo hidroxilo dos compostos fenólicos, presentes no OC como ácido ferúlico, pode reduzir a toxicidade do péptido  $A\beta$ , uma vez que reduz a agregação de  $A\beta$  e inibe a sua deposição no cérebro, um passo chave na patogénese da DA. Também se verificou que os compostos fenólicos apresentam propriedades anti-envelhecimento e antioxidantes, devido à proteção contra o stress oxidativo e radicais livres.

Verificou-se que o óleo de coco tem um papel benéfico na melhoria do perfil lipídico e nos fatores de risco cardiovasculares, que por sua vez são fatores de risco da DA, pelo que se conclui que assegura de certa forma uma prevenção indireta desta doença.

Outro estudo *in vivo* permitiu concluir que a utilização de OC levou a melhorias mais significativas em doentes que não apresentavam DM2 comparativamente a doentes diabéticos com DA. Também se concluiu em função do grau de evolução da doença, que a percentagem de melhoria foi superior nos casos mais avançados.

Todas estas melhorias verificadas por diversos estudos têm impacto positivo na melhoria da sobrevivência neuronal e por consequência nas funções cognitivas de orientação, concentração, linguagem e memória.

Assim sendo, uma opção terapêutica como o OC poderá gerar processos metabólicos através da sua contribuição benéfica, de forma a contrariar a morte neuronal e melhorar a qualidade de vida do doente em qualquer fase da doença, devido ao aporte energético alternativo à glicose.

Em conclusão, pode ser inferido que as terapêuticas complementares sinérgicas constituem uma opção promissora de aumento da esperança e melhoria da qualidade de vida dos doentes com DA, em que a alimentação e suplementação apresentam-se como uma intervenção inquestionável.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) ALZHEIMER PORTUGAL – **Doença de Alzheimer** (2016) [acedido a 20 de abril de 2017]. Disponível em: <http://alzheimerportugal.org/pt/doenca-de-alzheimer>
- (2) CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS DE ESPAÑA – **Enfermedad de Alzheimer: Revisión**. Panorama actual del medicamento (PAM). ISSN 0210-1394. Vol. 40, 9 (2016), 753–876.
- (3) SANTANA, I.; FARINHA, F.; FREITAS, S.; RODRIGUES, V.; CARVALHO, A. – **Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação**. Acta Medica Portuguesa. 28 (2015) 182–189.
- (4) ALBERDI, A.; AZTIRIA, A.; BASARAB, A. – **On the early diagnosis of Alzheimer’s Disease from multimodal signals: A survey**. Artificial Intelligence in Medicine. 71 (2016) 1–29.
- (5) ALZHEIMER EUROPE – **The prevalence of dementia in portugal** (2016) [acedido a 11 de junho de 2017]. Disponível em: <http://www.alzheimer-europe.org/Policy-in-Practice2/Country-comparisons/2013-The-prevalence-of-dementia-in-Europe/Portugal>
- (6) MASTERS, C. L.; BATEMAN, R.; BLENNOW, K.; ROWE, C. C.; SPERLING R. A.; CUMMINGS, J. L. – **Alzheimer’s disease**. Nature Reviews Disease Primers. 1, 15056 (2015) 1019–1031.
- (7) NATIONAL INSTITUTE ON AGING – **Alzheimer’s Disease Fact Sheet** (2016) [acedido a 7 de julho de 2017]. Disponível em: <https://www.nia.nih.gov/alzheimers/publication/alzheimers-disease-fact-sheet>
- (8) ALZHEIMER’S ASSOCIATION – **Alzheimer’s Disease** (2016) [acedido a 15 de julho de 2017]. Disponível em: [http://www.alz.org/research/science/alzheimers\\_disease\\_causes.asp](http://www.alz.org/research/science/alzheimers_disease_causes.asp).
- (9) CITRON, M. – **Alzheimer’s disease: strategies for disease modification**. Nature reviews. Drug discovery. 9:5 (2010) 387–398.
- (10) ALVES, L. *et al.* – **Alzheimer’s disease: A clinical practice-oriented review**. Frontiers in Neurology. (2012) 1–20.

- (11) YANG, I.; DE LA RUBIA ORTÍ, J.; SABATER, P.; CASTILLO, S.; ROCHINA, M.; RAMÓN, N.; MONTOYA-CASTILLA, I. – **Aceite de coco: tratamiento alternativo no farmacológico frente a la enfermedad de Alzheimer.** *Nutrición Hospitalaria*. ISSN 0212-1611. Vol. 32, 6 (2015), 2822–2827.
- (12) SELKOE, D. J.; HARDY, J. – **The amyloid hypothesis of Alzheimer’s disease at 25 years.** *EMBO Molecular Medicine*. 8 (2016) 1–14.
- (13) SQUIRE, L. R.; BLOOM, F. E.; SPIZER, N. C.; LAC, S. du; GHOSH, A.; BERG, D. – **Fundamental Neuroscience.** 3th Ed. Canada: Elsevier, 2008. ISBN: 978-0-12-374019-9.
- (14) O’BRIEN, R. J.; WONG, P. C. – **Amyloid Precursor Protein Processing and Alzheimer’s Disease.** *Annual review of neuroscience*. (2011) 183–202.
- (15) ARBOR, S. C.; LAFONTAINE, M.; CUMBAY, M. – **Amyloid-beta Alzheimer targets protein processing, lipid rafts, and amyloid-beta pores.** *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE*. 89 (2016) 5–21.
- (16) DE LA MONTE, S.; TONG, M. – **Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer’s disease.** *Biochem. Pharmacol.* 88:4 (2014) 548–559.
- (17) KRONER, Z. – **The relationship between Alzheimer’s disease and diabetes: Type 3 diabetes?.** *Altern. Med. Rev.* 14:4 (2009) 373–379.
- (18) DE LA MONTE, S. – **Contributions of Brain Insulin Resistance and Deficiency in Amyloid-Related Neurodegeneration in Alzheimer’s Disease.** *Drugs*. 72:1 (2015) 49-66.
- (19) FELICE, F. – **Alzheimer’s disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications.** *J. Clin. Invest.* 123:2 (2013) 531–539.
- (20) COLE, A.; ASTELL, A.; GREEN, C.; SUTHERLAND, C. – **Molecular connexions between dementia and diabetes.** *Neurosci. Biobehav. Rev.* 31 (2007) 1046–1063.
- (21) REITZ, C.; MAYEUX, R. – **Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers.** *Biochem. Pharmacol.* 88:4 (2014) 640–651.
- (22) TALBOT, K.; WANG, H.; KAZI, H.; HAN, L.; BAKSHI, K.; STUCKY, A.; FUINO, R.; KAWAGUCHI, K.; SAMOYEDNY, A.; WILSON, R.; ARVANITAKIS, Z.; SCHNEIDER, J.; WOLF, B.; BENNETT, D.; TROJANOWSKI, J.; ARNOLD, S. – **Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer’s disease patients is associated with IGF-I resistance, IRS-I dysregulation, and cognitive decline.** *J. Clin. Invest.* 122:4 (2012) 1316–1338.
- (23) STEEN, E.; TERRY, B.; RIVERA, E.; CANNON, J.; NEELY, T.; TAVARES, R.; XU, J.; WANDS, J.; DE LA MONTE, S. – **Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer’s disease – is this type 3 diabetes?.** *J. Alzheimer’s Dis.* 7 (2005) 63–80.
- (24) ALZHEIMER’S ASSOCIATION – **What We Know Today About Alzheimer’s Disease** (2016) [acedido a 20 de julho de 2017]. Disponível em: [http://www.alz.org/alzheimers\\_disease\\_treatments.asp](http://www.alz.org/alzheimers_disease_treatments.asp).

- (25) DALVI, A. – **Alzheimer' s Disease**. Disease-a-Month. 58 (2012) 666–677.
- (26) PINTO, J.; ALMEIDA, C.; CARRILHO, E.; FIGUEIRA, M.; GONÇALVES, M.; MARTINS, A.; MESQUITA, M.; SOARES, M.; SOVERAL, G.; SILVA, O. – **Nutracêuticos e Alimentos Funcionais** – 1o Ed. Lisboa: Lidel – Edições Técnicas, 2010. ISBN 978-972-757-624-1.
- (27) FERNANDO, M.; MARTINS, J.; GOOZEE, G.; BRENNAN, S.; JAYASENA, V.; MARTINS, N. – **The role of dietary coconut for the prevention and treatment of Alzheimer's disease: potential mechanisms of action**. British Journal of Nutrition. Vol. 114, 1 (2015), 1–14.
- (28) ALZHEIMER'S ASSOCIATION – **Alzheimer's Disease** (2016) [acedido a 25 de julho de 2017]. Disponível em: [http://www.alz.org/alzheimers\\_disease\\_alternative\\_treatments.asp](http://www.alz.org/alzheimers_disease_alternative_treatments.asp)
- (29) SCOTT, G. – **Is Coconut Oil Effective for Alzheimer Disease?** (2012) [acedido a 5 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/764495>
- (30) DEDEA, L. – **Can coconut oil replace caprylidene for Alzheimer disease?**. JAAPA. Vol. 25, 8 (2012).
- (31) NAFAR, F.; MEAROW, K. – **Coconut Oil Attenuates the Effects of Amyloid- $\beta$  on Cortical Neurons *in vitro***. Journal of Alzheimer's Disease. Vol. 39 (2014), 233–237
- (32) DE LA RUBIA, J.; ÁLVAREZ, C.; SABATER, P.; CAYO, A.; CASTILLO, S.; ROCHINA, M.; YANG, I. – **Influencia del aceite de coco em enfermos de Alzheimer a nível cognitivo**. Nutrición Hospitalaria. ISSN 0212-1611. Vol. 34, 2 (2017), 352–356.

### Foto da capa:

A foto da capa do presente documento corresponde a uma compilação elaborada a partir de duas imagens:

A imagem da direita corresponde à acumulação de placas amilóides característica da doença de alzheimer.

GAERTNER, J. – Science Photo Library: **Ilustração 3D da deterioração dos neurónios (azul e cinza) pela acumulação de placas amiloides (laranja)**. [acedido a 22 de agosto de 2017]. Disponível em: <http://www.gettyimages.pt/license/581747549>

A imagem da esquerda corresponde ao óleo de coco e remete para a temática desenvolvida ao longo deste documento. Foi adaptada de um programa *online* de imagens – Getty Images – disponível em: <http://www.gettyimages.pt/search/stack/676138773>