



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Beatriz Margarida dos Santos Neves Gama

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer:  
Diagnóstico Precoce e Fatores Protetores” referentes à Unidade  
Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Paula Aires e  
da Professora Doutora Armanda Santos e apresentados à  
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para  
apreciação na prestação de provas públicas de  
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

## **Beatriz Margarida dos Santos Neves Gama**

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer: Diagnóstico Precoce e Fatores Protetores” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Ana Paula Aires e da Professora Doutora Armanda Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Eu, Beatriz Margarida dos Santos Neves Gama, Estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014196088, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer: Diagnóstico Precoce e Fatores Protetores” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2019.

Beatriz Margarida dos Santos Neves Gama

(Beatriz Margarida dos Santos Neves Gama)

*“Vivemos da memória, que é a imaginação do que morreu; da esperança,  
que é a confiança no que não existe;  
do sonho, que é a visão do que não pode existir.”*

Fernando Pessoa

## **Agradecimentos**

*À minha família, em especial, aos meus pais, que ao longo destes 5 anos estiveram sempre do meu lado, contribuindo para o meu sucesso académico. Por me apoiarem em todas as minhas ambições.*

*Por me darem a mão nas batalhas que tracei.*

*Ao meu irmão, por reconhecer todo o meu esforço. Pelo incentivo de nunca me deixar desistir.*

*Ao Diogo, o meu eterno melhor amigo. Por acreditar em mim. Pelos gestos de carinho e conforto. Pelos abraços nos momentos difíceis. Pelos sorrisos nos momentos felizes. Por me ter dado a mão nos momentos de maior ansiedade. Por ter lutado comigo para a conclusão desta etapa.*

*À Adriana, a minha melhor amiga, o meu pilar durante estes 5 anos. Por todos os momentos académicos partilhados. Pelos serões passados a conversar. Pelas tardes de estudo. Pela força. Pelo sorriso. Pela amizade. Pela paz que me transmite. Por ser a pessoa mais simples e bondosa que conheço.*

*À Diana e à Catarina. Ao Jorge e ao Rodrigo. Por fazerem destes anos os melhores. Pela união. Por viverem comigo Coimbra.*

*À Maria, à Diana, à Cris, à Pimentel, pela amizade eterna. Pelos cafés. Pelas conversas. Por serem as minhas amigas de sempre e para sempre.*

*À Bia, a minha amiga, companheira de Erasmus. Pela partilha dum das melhores experiências da minha vida. Pelas conversas infinitas. Pela sinceridade. Pela cumplicidade.*

*À Sarinha, a minha amiga mais querida. Pela simplicidade. Pela bondade. Pela paixão que coloca em tudo e em todos.*

*À Sara Helena, à Cátia, à Chá-Chá, à Jéssica e à Sequi, pela partilha destes 5 anos. Pela amizade que permanecerá para a vida.*

*A todos os elementos do carro Mamophorte por me proporcionarem o melhor momento académico.*

*À Erica, ao Diogo Abreu e ao Diogo Oliveira, fiéis companheiros de Erasmus. Pelas vivências partilhadas. Pelas viagens. Pela amizade.*

*À Professora Doutora Armada Santos, pelo auxílio prestado na conclusão desta etapa.*

*A toda a equipa da Farmácia do Bairro, pela confiança depositada em mim. Por permitirem o meu desenvolvimento pessoal e profissional.*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por todos ensinamentos.*

**Do fundo do meu coração, OBRIGADA.**

# Índice

## Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

<b>Abreviaturas</b> .....	8
<b>Resumo</b> .....	9
<b>Abstract</b> .....	10
<b>I. Introdução</b> .....	11
<b>II. Análise SWOT</b> .....	12
<b>III. Dimensão Interna</b> .....	13
<b>3.1. Pontos Fortes</b> .....	13
3.1.1. Localização e Horário de Funcionamento da Farmácia.....	13
3.1.2. Organização da equipa técnica.....	13
3.1.3. Serviços e Cuidados Farmacêuticos diferenciados.....	14
3.1.4. Fidelização de utentes.....	15
3.1.5. Divulgação.....	15
3.1.6. Formação Contínua.....	17
3.1.7. Protocolo ValorMed.....	17
<b>3.2. Pontos Fracos</b> .....	18
3.2.1. Revisão da medicação e Acompanhamento Farmacoterapêutico.....	18
3.2.2. Aconselhamento de Preparações de Uso Veterinário.....	19
3.2.3. Preparação de medicamentos manipulados.....	19
3.2.4. Contentores de recolha de agulhas.....	20
<b>IV. Dimensão Externa</b> .....	20
<b>4.1. Oportunidades</b> .....	20
4.1.1. Valorização do papel do farmacêutico.....	20
4.1.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de forma diferenciada.....	21
4.1.3. Ações de sensibilização nas escolas.....	21
<b>4.2. Ameaças</b> .....	23
4.2.1. Medicamentos esgotados a nível nacional.....	23
4.2.2. Venda de Dispositivos Médicos e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das farmácias.....	23
4.2.3. Alteração constante do preço e das participações dos medicamentos.....	24
<b>V. Casos Clínicos</b> .....	24
<b>5.1. Caso Clínico 1</b> .....	24
<b>5.2. Caso Clínico 2</b> .....	25
<b>VI. Conclusão</b> .....	27
<b>VII. Referências Bibliográficas</b> .....	28

<b>PARTE II - Doença de Alzheimer: Diagnóstico Precoce e Fatores Protetores</b>	
<b>Abreviaturas</b> .....	29
<b>Resumo</b> .....	32
<b>Abstract</b> .....	33
<b>I. Introdução</b> .....	34
<b>II. Demência: definição, epidemiologia e etiologia</b> .....	35
<b>III. Doença de Alzheimer</b> .....	35
<b>i. Etiologia, contextualização histórica e epidemiologia</b> .....	35
<b>ii. Subtipos e manifestações pré-clínicas e clínicas</b> .....	36
<b>IV. Mecanismos Fisiopatológicos associados à doença</b> .....	38
<b>i. Hipótese colinérgica</b> .....	39
<b>ii. Hipótese glutamatérgica - Excitotoxicidade</b> .....	40
<b>iii. Hipótese da cascata <math>\beta</math>-amiloide</b> .....	41
Via não amiloidogénica.....	41
Via amiloidogénica.....	42
<b>iv. Modificação pós-tradução da proteína tau</b> .....	44
<b>v. Mecanismos de morte celular</b> .....	45
<b>V. Etiologia da doença de Alzheimer</b> .....	47
<b>i. Fatores de risco genéticos</b> .....	47
Doença de Alzheimer Familiar (FAD).....	47
Doença de Alzheimer Esporádica (SAD).....	48
<b>ii. Fatores de Risco não genéticos</b> .....	50
Neuroinflamação como consequência do início da cascata $\beta$ -amiloide.....	51
Neuroinflamação como possível causa da DA.....	51
Hipertensão arterial e hipercolesterolemia.....	53
Obesidade.....	53
Traumatismos cranianos.....	53
Doença de Alzheimer – diabetes tipo 3?.....	54
<b>VI. Diagnóstico Precoce e Biomarcadores</b> .....	55
Biomarcadores.....	57
<b>VII. Fatores Protetores</b> .....	60
<b>i. Dieta</b> .....	60
<b>ii. Exercício Físico</b> .....	64
<b>VIII. Alvos terapêuticos na DA</b> .....	65
<b>IX. Conclusão</b> .....	67
<b>X. Referências Bibliográficas</b> .....	68
<b>XI. Anexo I</b> .....	76

## **Parte I**

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária:

Farmácia do Bairro

Coimbra



## **Abreviaturas**

**FC:** Farmácia Comunitária

**MICF:** Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM:** Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**PUV:** Preparações de Uso Veterinário

**SWOT:** *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

## **Resumo**

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, como parte integrante do ciclo de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, torna-se uma componente imprescindível na formação de futuros farmacêuticos, como especialistas do medicamento e agentes de saúde pública. O presente relatório realizado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*) visa abordar os pontos fortes e fracos, bem como as oportunidades e ameaças sentidas no decorrer do Estágio Curricular desempenhado na Farmácia do Bairro, em Coimbra, entre os meses de fevereiro e junho de 2019.

**Palavras-chave:** Estágio Curricular, Farmácia Comunitária, Farmacêutico.

## **Abstract**

The Curricular Internship in Community Pharmacy as part of the study cycle of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences of the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra becomes an indispensable component in the training of future pharmacists, such as medicine specialists and public health agents. This report conducted as a SWOT analysis (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats) aims to address the strengths and weaknesses, as well as the opportunities and threats experienced during the Curricular Internship held at Bairro Pharmacy, in Coimbra, between the months of February and June 2019.

**Keywords:** Curricular Internship, Community Pharmacy, Pharmacist.

## I. Introdução

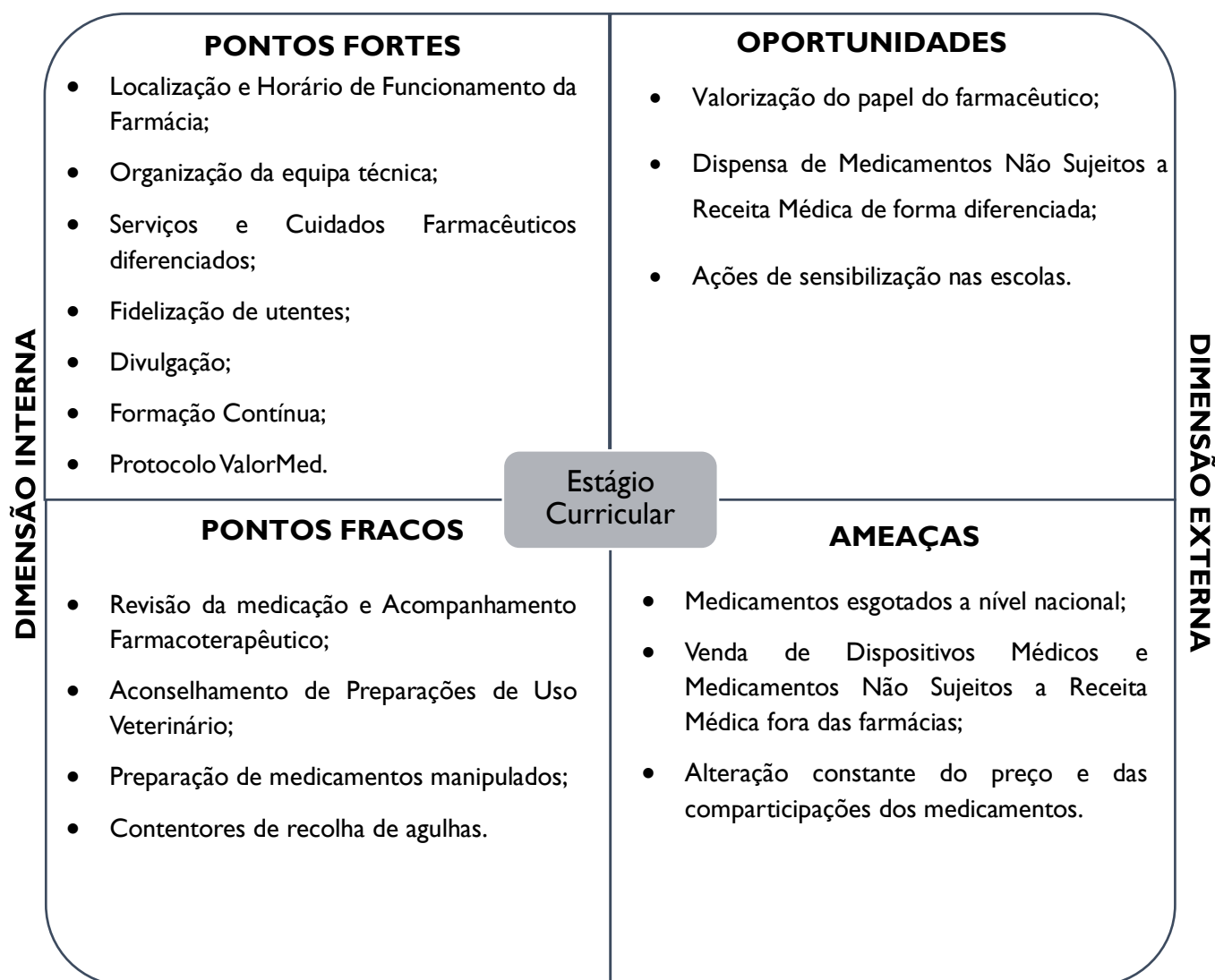
No âmbito da Farmácia Comunitária (FC) ao farmacêutico, como agente de saúde, compete a execução de todas as tarefas que concernem ao medicamento, bem como todas as ações de educação perante a comunidade que permitam a promoção da saúde. O farmacêutico deve exercer a sua profissão centrando-se, sempre, no bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito de acesso, por parte de toda a comunidade, a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. Para tal, e tendo em consideração que as áreas das ciências farmacêuticas e médicas estão em constante evolução, é imprescindível que o farmacêutico mantenha as suas capacidades técnicas e científicas atualizadas, de modo a conseguir aperfeiçoar o seu desempenho nas mais diversas atividades por ele realizadas. Adicionalmente, como agente de saúde, o farmacêutico deve colaborar com outras entidades em iniciativas que protejam e preservem a saúde pública da comunidade (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 1998).

Assim, o Estágio Curricular em FC está integrado no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), tornando-se crucial para o desempenho da prática profissional, uma vez que permite ao estudante a aplicação de todos os conhecimentos adquiridos durante a sua formação académica, possibilitando a consolidação dos mesmos e até a aquisição de novas competências que contribuirão para o seu futuro enquanto farmacêutico.

A elaboração do presente relatório sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), onde se identifica os pontos fortes e fracos do estágio, bem como as oportunidades e ameaças observadas no decorrer deste, reflete o estágio desenvolvido na Farmácia do Bairro localizada no Bairro Norton de Matos, em Coimbra, tendo decorrido no período compreendido entre os dias 4 de fevereiro de 2019 e 13 de junho de 2019, sob orientação da Dra. Ana Paula Aires, diretora técnica desta farmácia, com a colaboração de todos os outros profissionais que integram a equipa técnica.

## II. Análise SWOT

A **Figura I** representa o esquema-resumo da análise SWOT no que diz respeito ao Estágio Curricular realizado na Farmácia do Bairro.



**Figura I** – Esquema da análise SWOT do Estágio Curricular realizado em Farmácia Comunitária.

### III. Dimensão Interna

#### 3.1. Pontos Fortes

##### 3.1.1. Localização e Horário de Funcionamento da Farmácia

A Farmácia do Bairro está localizada na Rua Praceta Infante D. Henrique, no Bairro Norton de Matos, em Coimbra. Encontra-se muito próxima da Unidade Familiar Norton de Matos e Briosas, de clínicas dentárias, clínicas veterinárias, de laboratórios de análises clínicas e de uma Escola Básica do 1º ciclo. Sendo a sua localização privilegiada, e apesar de uma grande fatia da população que frequenta a farmácia ser idosa, polimedicada e fidelizada, esta possuiu uma elevada variabilidade de utentes, com diferentes faixas etárias, estratos socioeconómicos e culturais. Assim, sendo o leque de utentes bastante heterogéneo, permitiu que ao longo do meu estágio me deparasse com diversas situações que me colocaram à prova no que diz respeito à personalização do atendimento prestado.

Há cerca de um ano, a farmácia ganhou novos donos que colocaram o nome de Farmácia do Bairro, porque era assim que as pessoas que lá habitavam já a conheciam. No entanto, a equipa técnica que fazia parte da farmácia antiga manteve-se praticamente toda, justificando a contínua relação amigável de toda a equipa com os utentes.

O horário de funcionamento da farmácia está de acordo com o Decreto-Lei nº. 172/2012, de 1 de agosto, estando estabelecido entre as 8h30 e as 20h de segunda-feira a sexta, aos sábados entre as 9h e as 19h, encontrando-se encerrada aos domingos e feriados oficiais. Adicionalmente, nos dias de serviço permanente, a Farmácia do Bairro garante o acesso imediato ao medicamento, cumprindo o horário de abertura permanente durante 24 horas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

##### 3.1.2. Organização da equipa técnica

A equipa técnica da Farmácia do Bairro (**Figura 2**) é constituída por 7 elementos, dos quais 5 são farmacêuticos e 2 técnicos auxiliares de farmácia. A Dra. Ana Paula Aires exerce a função de diretora técnica, a Dra. Catarina Heleno a função de farmacêutica substituta e os restantes farmacêuticos são a Dra. Camila Carvalho, a Dra. Catarina Rodrigues e o Dr. João André Gonçalves, também proprietário da farmácia. Os técnicos auxiliares de farmácia são o Sr. Fernando Gonçalves e a Adriana Ferreira. De realçar que toda a equipa, sem exceção, colocou-se sempre disponível para esclarecer qualquer dúvida que podia surgir ao longo do meu Estágio Curricular. Sem dúvida que quem faz os momentos são as pessoas e o meu estágio não teria sido tão gratificante quer a nível pessoal como profissional sem esta equipa. Sendo uma equipa com diferentes valências e faixas etárias, permitiram desde o início que me

integrasse com facilidade e que evoluísse com profissionalismo e competência ao seu lado. Para além de todos os elementos da equipa técnica, também foi importante a partilha do meu estágio com outra aluna estagiária, que iniciara o estágio primeiro, e que sem dúvida contribuiu para a minha aprendizagem.

Destaco ainda que toda a equipa apresenta funções internas específicas divididas e organizadas, sendo notável diariamente a interajuda entre todos.



**Figura 2** – Equipa técnica da Farmácia do Bairro.

### 3.1.3. Serviços e Cuidados Farmacêuticos diferenciados

A Farmácia do Bairro destaca-se pelo facto de não ser reconhecida apenas como um local de cedência de medicamentos, mas também um local de prestação de serviços farmacêuticos de promoção da saúde e do bem-estar do utente. Para tal, dispõe de vários serviços, dos quais destaco a medição de parâmetros bioquímicos (como o índice de massa corporal, pressão arterial, glicémia, colesterol total e triglicéridos), a preparação de medicação individualizada de utentes fidelizados, serviços simples de enfermagem, consultas de nutrição e consultas do pé diabético.

Durante o meu Estágio Curricular, foi-me dada a oportunidade não só de realizar a determinação de parâmetros bioquímicos, como também de avaliar os resultados obtidos. Quando estes não se encontravam dentro dos valores recomendados, aconselhava o utente de forma a sensibilizá-lo a adotar um estilo de vida saudável que lhe permitiria melhorar a sua qualidade de vida, repercutindo-se em possíveis medições futuras.

Considero a disponibilização de serviços farmacêuticos um ponto forte, porque infelizmente a sociedade hoje em dia conforma-se com certas patologias (como dislipidemia,

hipertensão arterial, obesidade, diabetes *Mellitus*) e cabe ao farmacêutico, pela proximidade que tem com o utente, alertá-lo que a médio/longo prazo estas patologias podem ser fatais e que se existir um melhor controlo ao nível dos parâmetros bioquímicos consegue-se reverter, algumas vezes, certas condições físicas e noutros casos conseguir uma vida com mais saúde e inerentemente com maior qualidade.

Adicionalmente, a Farmácia do Bairro também possui os serviços de administração de injetáveis e vacinas não incluídas no programa nacional de vacinação realizados pelos farmacêuticos que apresentam formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos (SANTOS *et al.*, 2009).

#### 3.1.4. Fidelização de utentes

Como referi anteriormente, a Farmácia do Bairro dispõe de uma grande diversidade de utentes, no entanto o facto de ser uma típica farmácia de bairro, é maioritariamente frequentada por utentes habituais que fazem parte duma população mais idosa, visto que são estes que recorrem mais vezes à farmácia devido a todas as comorbidades inerentes à idade.

De forma a que estes utentes sintam que possuem um acompanhamento personalizado e uma vez que a política desta farmácia se centra na satisfação do utente, a maioria encontra-se fidelizado na farmácia, beneficiando de uma ficha de utente no *software* Sifarma2000® que incluiu todos os dados pessoais relevantes e uma listagem de toda a medicação realizada, com as respetivas dosagens e marcas fornecidas.

A meu ver, a fidelização de utentes é uma mais valia para a farmácia e para o utente, uma vez que permite que se crie uma relação de confiança do utente para com o farmacêutico. Tal facto, permite que, por exemplo, se existir algum esquecimento na apresentação de receita médica de um medicamento para uma patologia crónica, a farmácia possa ceder em venda suspensa, para que o utente não falhe nenhuma toma, contribuindo para uma melhor adesão à terapêutica prescrita. A fidelização destes utentes foi muito útil durante o meu estágio, permitindo que conhecesse melhor os utentes habituais, melhorando a minha *performance* durante o atendimento.

#### 3.1.5. Divulgação

De maneira a alcançar todo o público, a Farmácia do Bairro procura chegar aos utentes de diversas formas. Uma delas é a divulgação pelas suas páginas nas redes sociais como o *Facebook* e o *Instagram*, que têm como alvo o público mais jovem, onde se publicam as campanhas/ promoções que se encontram em vigor na data da publicação, textos informativos



que vão de encontro à época do ano em que nos encontramos e todas as atividades que se realizam em dias “festivos” (**Figura 3**).

Além das plataformas na *Internet*, a Farmácia do Bairro tem por hábito a decoração de montras temáticas, tendo como objetivo não só a divulgação como a atração de utentes, que veem a farmácia como um local familiar (**Figura 4**).

A Farmácia do Bairro deu-me a possibilidade de realizar algumas das publicações nas redes sociais e de ajudar na construção das montras, contribuindo para que adquirisse competências estratégicas que visam não só captar a atenção dos utentes como contribuir para o seu conhecimento em temáticas muito presentes nos dias de hoje.

<i>gripe</i>	versus	<i>constipação</i>
súbito	início	gradual
37,7°C a 40°C (3 a 4 dias)	febre	pouco frequente
sim	mal-estar geral	não
2 a 3 semanas	fadiga e cansaço	ligeira e de curta duração
muito frequentes	dores no corpo	pouco frequentes
frequentes e fortes	dores de cabeça	pouco frequentes
pouco frequente	dor de garganta	frequente
frequente	tosse	seca (ligeira a moderada)
pouco frequentes	espirros	frequentes
pouco frequente	nariz entupido	frequente
possíveis (ex: pneumonia)	complicações	ocasional

**Farmácia do Bairro**  
· 6 de janeiro ·

Muitas vezes se confundem: gripe e constipação... Saiba como distingui-las!

👍 20

1 comentário  
9 partilhas

**Figura 3** – Publicação na rede social *Facebook* com texto informativo.



**Figura 4** – Montras temáticas relativas à Páscoa (**Esquerda**) e ao Dia da Criança (**Direita**).

### 3.1.6. Formação Contínua

O farmacêutico, como profissional de saúde deve procurar manter-se sempre atualizado no que diz respeito a conhecimentos científicos e técnicos, visto que se integra numa área que está em constante evolução. Assim, torna-se imprescindível que ao longo da sua carreira participe em formações que lhe permitam adquirir novos conhecimentos ou até reformular conhecimentos antigos, uma vez que lida com o público diariamente e tem de estar apto para dar resposta a qualquer interrogação realizada por parte do utente, quer seja referente a um novo produto que entrou no mercado ou a qualquer esclarecimento de um novo método de diagnóstico de determinada patologia, contribuindo mais uma vez para uma maior adesão à terapêutica.

No decorrer do Estágio Curricular tive a oportunidade de participar em diversas formações que contribuíram para a minha *performance* enquanto estagiária. Estas permitiram que estivesse mais à vontade no aconselhamento de diversas marcas de dermocosmética disponíveis na farmácia e que identificasse melhor situações que aparecem ao balcão e que são passíveis de indicação farmacêutica, como queixas de olho seco, de distúrbios capilares ou até pedidos de recomendação de algum suplemento alimentar.

### 3.1.7. Protocolo ValorMed

A ValorMed foi criada em 1999 e é uma sociedade, sem fins lucrativos que se responsabiliza pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso, surgindo com a consciencialização de que um medicamento é um resíduo. Consequentemente, resultou a sua colaboração com a indústria farmacêutica, distribuidores e farmácias (VALORMED).

A Farmácia do Bairro tinha nas suas instalações o contentor da ValorMed, responsabilizando-se, assim, pela receção dos resíduos, impedindo que estes estejam acessíveis ao público. De forma a zelar pela saúde pública e ambiental, toda a equipa se preocupava em sensibilizar e a esclarecer todos os seus utentes da importância da adesão a este projeto. Durante o período de estágio, deparei-me com situações de utentes que se deslocavam unicamente à farmácia para deixarem os seus medicamentos fora de uso no contentor da ValorMed.

## 3.2. Pontos Fracos

### 3.2.1. Revisão da medicação e Acompanhamento Farmacoterapêutico

Portugal encontra-se num estágio de duplo envelhecimento da sua população, uma vez que se caracteriza por uma reduzida taxa de natalidade e por um elevado índice de envelhecimento. O índice de envelhecimento, entre outros, indica-nos que existem cada vez mais idosos a viver até mais tarde, revelando a necessidade do desenvolvimento de estratégias que lhes permitam viver não só durante mais tempo, mas também com a qualidade devida. Associado à população idosa está o elevado índice de comorbidades conducente com a polimedicação instituída, com todos os seus riscos inerentes. Assim, no idoso, a polimedicação aumenta o risco de reações adversas, possíveis interações e o uso incorreto do medicamento (SILVA *et al.*, 2014). Cabe ao farmacêutico promover o uso racional do medicamento, maximizando os seus benefícios, garantindo que os objetivos terapêuticos são cumpridos e consequentemente minimizando os desperdícios e os custos a eles associados e respetivos resultados negativos da medicação. Verifica-se, portanto, a necessidade da implementação da revisão da medicação, bem como do acompanhamento farmacoterapêutico, dois serviços farmacêuticos, a meu ver, indispensáveis ao nível da Farmácia Comunitária. A revisão da medicação consiste numa análise crítica e estruturada da medicação de cada doente, permitindo detetar possíveis indutores de resultados clínicos negativos. Adicionalmente, o acompanhamento farmacoterapêutico permite revisões contínuas da medicação do doente, contribuindo para uma melhor monitorização da mesma (NORTHERN HEALTH AND SOCIAL SERVICES BOARD, 2003).

A revisão da medicação realizada na Farmácia do Bairro caracteriza-se como sendo simples, baseando-se apenas no histórico da medicação do utente na farmácia, ou intermédia, quando o utente se encontra na farmácia podendo dar mais informações, permitindo identificar melhor possíveis interações com outros fármacos ou alimentos, efeitos secundários, posologias e dosagens incorretas. No entanto, para a revisão ser mais completa para além destes dados, era importante ter acesso a dados clínicos, o que não acontece. Ao nível do acompanhamento farmacoterapêutico considero ser um possível serviço a implementar na Farmácia do Bairro, uma vez que a maioria dos utentes são idosos, com doenças crónicas e polimedicados. Considero que estes dois serviços farmacêuticos são uma mais valia para todas as farmácias, uma vez que para além de melhorarem a qualidade de vida do utente, também melhoram a proximidade farmacêutico-utente.

### 3.2.2. Aconselhamento de Preparações de Uso Veterinário

A Farmácia do Bairro, por se apresentar numa cidade não tem contacto com população que tem criação de animais de campo, mas sim, de animais domésticos, apresentando, assim um stock de Preparações de Uso Veterinário (PUV) que vai de encontro às necessidades dos utentes.

No decurso do Estágio Curricular senti dificuldade no aconselhamento de PUV perante situações de pedidos de recomendações por parte do utente. Ao longo da formação académica somos elucidados acerca dos diferentes princípios ativos e dos seus mecanismos aplicados em veterinária, no entanto considero que seja uma área que deva ser melhor explorada, nomeadamente ao nível das posologias recomendadas consoante as diferentes condicionantes e possíveis interações com outros fármacos, permitindo uma maior proximidade perante a realidade observada na prática. Adicionalmente, durante o período que estive na farmácia não foram realizadas formações que abordassem este tema, o que também contribuiu para a minha insegurança no aconselhamento.

### 3.2.3. Preparação de medicamentos manipulados

Com os avanços tecnológicos ao nível da indústria farmacêutica é cada vez menos requerido à FC a preparação de medicamentos manipulados. Por conseguinte, nos dias de hoje, apenas algumas das farmácias estão equipadas com o material necessário para a preparação de qualquer tipo de medicamento manipulado no que diz respeito a fórmulas magistrais ou preparados oficiais, e outras apenas na realização de um pequeno leque de manipulados. A Farmácia do Bairro enquadra-se no último caso referido, executando alguns medicamentos manipulados, segundo as Boas Práticas Farmacêuticas e as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados. O laboratório também é utilizado para a realização de preparações extemporâneas, principalmente, antibióticos, que devem ser realizadas no ato da dispensa do medicamento, devido à sua baixa estabilidade após reconstituição.

Aponto este como sendo um ponto fraco durante o meu estágio, porque considero que a minha formação académica permitiu que adquirisse boas bases no que diz respeito a este tema, no entanto esta vertente é pouco explorada ao nível da prática farmacêutica.

No entanto, de modo a contactar com esta realidade foi-me dada a oportunidade, durante o estágio, de acompanhar e participar na preparação de medicamentos manipulados, na sua maioria formas farmacêuticas semi-sólidas, sob supervisão da Dra. Camila Carvalho.

### 3.2.4. Contentores de recolha de agulhas

Uma vez que muitos dos utentes que frequentam a Farmácia do Bairro são diabéticos, sendo que a maioria insulino-dependentes, no decorrer do meu estágio deparei-me com a falta de contentores de recolha de agulhas. A farmácia era procurada como local de recolha de agulhas, quer fossem das canetas de insulina, quer das lancetas. No entanto, este material não era aceite por parte da farmácia, tendo os utentes que procurar outras alternativas, que possivelmente passavam por colocar no lixo comum.

Tendo conhecimento do projeto-piloto lançado pela Associação de Farmácias de Portugal que passa pela disponibilização de um contentor “Agulhão” em farmácias, que se destina à recolha das seringas e agulhas utilizadas por pessoas com diabetes e de cidadãos que utilizam medicamentos injetáveis, considero que este trará diversas vantagens. É um projeto que tem em consideração a proteção da saúde pública e o ambiente, dando solução a todos os utentes na receção de forma segura de seringas, agulhas, lancetas e outros materiais cortantes que tenham sido usados, como também diminuiu o risco de contaminação por parte de operadores que realizam a manipulação, separação e triagem dos resíduos de embalagens e medicamentos que são entregues na farmácia (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS, 2019).

## **IV. Dimensão Externa**

### **4.1. Oportunidades**

#### **4.1.1. Valorização do papel do farmacêutico**

Atualmente, as pessoas tendem cada vez mais a valorizar os profissionais de saúde, nomeadamente os farmacêuticos. Não é ao acaso que este é considerado um agente de saúde pública e o especialista do medicamento.

Os utentes que frequentam a Farmácia do Bairro depositam inteira confiança nos profissionais de saúde que lá trabalham, recorrendo muitas vezes a estes para esclarecimento da medicação que foi prescrita pelo médico. Também é frequente os utentes recorrerem à farmácia para obterem o devido aconselhamento acerca de produtos de dermocosmética, que poderiam adquirir em qualquer outro estabelecimento, a preços mais acessíveis.

Considero este ponto uma oportunidade fulcral para o farmacêutico continuar a ser valorizado na sociedade mudando a ideia de que este apenas se encarrega de vender medicamentos, mas sim para o facto de este dispensar medicamentos com o devido aconselhamento personalizado, que só ele tem capacidades para o fazer. Enquanto estagiária da Farmácia do Bairro, na maioria das vezes, senti que o utente confiava no meu trabalho e na

minha formação acadêmica até então para poder aconselhá-lo da maneira mais adequada possível.

#### 4.1.2. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de forma diferenciada

Sendo que os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) podem ser vendidos fora das farmácias, o farmacêutico tem a oportunidade de destacar-se no que diz respeito à sua cedência.

Diariamente, o farmacêutico é inquirido acerca da cedência de MNSRM, quer seja pela iniciativa do próprio utente, chamada de automedicação quer por indicação farmacêutica, após avaliação das necessidades do utente. Ao nível da automedicação, cabe ao farmacêutico promover o uso racional do medicamento, pois muitas das vezes há medidas não farmacológicas que se sobrepõe às farmacológicas, pois poderão resolver determinadas situações. Quando questionado acerca da cedência de determinado MNSRM, o farmacêutico responsabiliza-se pela sua tomada de decisão de ceder ou não o MNSRM, pois algumas vezes o medicamento que é inquirido pelo utente não tem qualquer efetividade no problema apresentado.

A formação académica obrigatória para a obtenção do MCF prepara o farmacêutico para o aconselhamento quer seja de medidas não farmacológicas quer de medidas farmacológicas, nomeadamente na dispensa de MNSRM de forma a resolver ou aliviar um problema de saúde considerado como um transtorno menor ou sintoma menor, de carácter não grave, autolimitante e de curta duração (SANTOS *et al.*, 2009). Saliento que em todas as decisões que tomei perante casos idênticos tive sempre a aprovação dum elemento da equipa técnica.

#### 4.1.3. Ações de sensibilização nas escolas

Segundo A ORDEM DOS FARMACÊUTICOS (1998) o farmacêutico deve colaborar, no âmbito das suas competências e possibilidades, na educação e formação, quer de futuras gerações de farmacêuticos, quer do público em geral, nomeadamente crianças e adolescentes. Considero de extrema importância as ações de sensibilização nas escolas, no sentido que estas possibilitam ao farmacêutico a transmissão dos seus conhecimentos para gerações futuras, contribuindo para uma sociedade cada vez mais informada.

A Farmácia do Bairro deu-me a possibilidade de, juntamente com a técnica auxiliar de farmácia Adriana Ferreira, lecionar duas formações. A primeira com o tema “Pediculose”

realizada na Escola Básica do 1.º ciclo Norton de Matos e a segunda com o tema: “Alimentação Saudável” no Externato de João XXIII, em Coimbra. Na primeira formação o que quisemos transmitir foi, essencialmente, do que se tratavam os piolhos, das diversas alternativas terapêuticas que existem e que este é um problema de saúde pública recorrente em Portugal, que muitas vezes está erradamente correlacionado com a falta de higiene (**Figura 5**). No segundo tema, uma vez que a obesidade infantil começa a ser cada vez mais preocupante, o objetivo foi alertar as crianças para um estilo de vida saudável, onde lhes foi explicado a roda dos alimentos, permitindo que estas conseguissem distinguir quais os alimentos “mais” e “menos saudáveis. Esta foi, sem dúvida, uma experiência bastante desafiante que enriqueceu o meu Estágio Curricular a todos os níveis (**Figura 6**).



**Figura 5** – Dia da formação sobre “Pediculose”.



**Figura 6** – Dia da formação sobre “Alimentação Saudável”.

## **4.2. Ameaças**

### **4.2.1. Medicamentos esgotados a nível nacional**

Se há algum tempo a exportação paralela era a principal causa de rutura de stocks em Portugal, hoje em dia são apontadas causas como a falha na produção de medicamentos e a política de preços aplicada em Portugal.

Durante o estágio foram vários os momentos em que me deparei com a falta de medicamentos, sem previsão de retorno. Tal facto prejudicou a farmácia, uma vez que foram várias as vezes que não foi possível ceder o medicamento ao utente. A existência de medicamentos esgotados foi uma grande ameaça para o meu estágio, uma vez que era impedida de prestar os cuidados de saúde necessários ao utente, ficando numa posição desconfortável. Apesar desta difícil situação, verifiquei que a interajuda entre as diversas farmácias da zona aumentou, porque a satisfação das necessidades do utente deve estar na mira de qualquer farmácia e não, apenas, a obtenção de lucros com determinada venda.

Considero este problema uma ameaça para o setor farmacêutico, pois coloca em causa o direito que todos os cidadãos têm de ter acesso à terapêutica que lhe foi instituída.

### **4.2.2. Venda de Dispositivos Médicos e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica fora das farmácias**

Com a entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto, ficou estabelecido que os MNSRM possam ser vendidos fora das farmácias, com a justificação de alargar a acessibilidade ao medicamento, uma vez que são aumentados os pontos de venda (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). Esta providência prejudicou o setor das FC no sentido da competitividade económica, uma vez que se viram obrigadas a reduzir o preço de venda ao público destes produtos, com conseqüente diminuição das margens de lucro que se refletiu na fragilização da faturação das farmácias.

Para além do que mencionei em cima, considero que esta medida veio banalizar o medicamento, interferindo na utilização segura e racional deste, contribuindo para a descredibilização da profissão farmacêutica, pois, no meu entender, apenas o farmacêutico, como especialista do medicamento, está apto para a cedência de qualquer fármaco com o devido aconselhamento fundamentado com cinco anos de formação académica. Sendo medicamentos que podem ser cedidos sem prescrição médica deveria existir uma maior precaução na sua dispensa, uma vez que são constituídos por fármacos que apresentam mecanismos de ação, com interferência com recetores celulares, que se não forem tomados com precaução podem levar a fenómenos de toxicidade. A ideia de se poder comprar um



“simples” Ben-u-ron® no mesmo local que se compra a mercearia é algo assustador para um futuro em que se pretende preservar a saúde pública.

#### 4.2.3. Alteração constante do preço e das comparticipações dos medicamentos

A entrada de novos genéricos no mercado e a alteração do preço dos medicamentos de referência obrigam a constante alteração no valor das comparticipações. Por conseguinte, o preço dos medicamentos a pagar pelo utente está em constante oscilação, criando uma situação incómoda para este.

Durante o meu estágio foram vários os momentos em que observei a alteração de preços e regimes de comparticipação de medicamentos, levando a que muitas vezes os utentes questionassem essa alteração, criando um ambiente de desconfiança por parte do utente. Sendo esta uma condição económica, considero que estas alterações deveriam ser comunicadas com antecedência a toda a equipa técnica da farmácia de modo a ser possível dar respostas aquando do momento do atendimento.

## V. Casos Clínicos

### 5.1. Caso Clínico I

Utente de 34 anos de idade, do sexo masculino, dirige-se à farmácia com queixas hemorroidais questionando de qual a terapêutica a fazer de modo a aliviar a dor e o prurido na região anal. Referiu ainda, que tinha uma viagem marcada para breve e que queria aliviar os sintomas o mais rápido possível.

Uma vez exposta a condição do utente, e em conversação com o mesmo foi possível perceber que este não fazia qualquer tipo de medicação e que esta se tratava de uma situação recorrente.

Perante tal situação, para tratamento local indiquei a pomada retal **Faktu**® que tem como princípios ativos cinchocaína e policresuleno. A cinchocaína é um anestésico local, que permite diminuir a dor e o prurido frequentes em afeções anorretais, pois restringe de modo reversível e localmente a sensibilidade e o volume dos nervos sensoriais. Adicionalmente, o policresuleno atua como hemostático local, permitindo a coagulação das proteínas sanguíneas e originando a vasoconstrição local, resultando no rápido controlo das hemorragias do canal anal e na região perianal. O policresuleno também possui efeito antisséptico impedindo possíveis infeções secundárias da região ferida, prevenindo a inflamação (INFARMED, 2017).

Uma vez ser uma situação de crise hemorroidária frequente e visto que o utente iria ter uma viagem, indiquei ainda a toma do medicamento **Daflon® 500 mg**, composto por bioflavonoides, que está indicado em situações de crise hemorroidária, com propriedades venotrópicas, atuando sobre o sistema vascular de retorno e sobre a microcirculação – reforçando a resistência capilar- permitindo o alívio da dor e do desconforto (INFARMED, 2015).

Para além da terapêutica farmacológica, aconselhei outras medidas não farmacológicas importantes na terapêutica de hemorroidas, nomeadamente a realização de uma higiene cuidada do local, que ajuda simultaneamente a aliviar os sintomas causados por esta condição. Para isso, aconselhei o uso de toalhetas de limpeza suave e antisséptica – **Hemofarm Plus®** – e o uso de luvas para a aplicação da pomada sobre as lesões, após a realização da higiene, 2-3 vezes por dia. É também fundamental evitar comida muito condimentada e consumir bebidas com cafeína. É recomendável seguir um estilo de vida saudável, com a prática regular de exercício físico e realizar uma dieta rica em frutas e vegetais aliada ao consumo de, pelo menos, 1,5 litros de água de modo a regular o trânsito intestinal, combatendo a obstipação. Nunca contrariar o ato de defecção, evitar a ingestão de álcool e evitar fumar, pois estes dois últimos fatores promovem a congestão venosa.

## 5.2. Caso Clínico 2

Utente de 20 anos de idade, do sexo masculino dirige-se à farmácia a solicitar aconselhamento farmacêutico para o “pé de atleta”. O utente referiu que já tinha descamação nos espaços interdigitais e que em um dos pés já se estavam a formar pequenas fissuras nestes locais.

Uma vez apresentada a queixa do utente, foi relevante procurar saber mais informações acerca da situação para uma correta avaliação e posterior aconselhamento. Deste modo, questioneei o utente se apresentava prurido e há quanto tempo se verificavam os sintomas descritos, tendo este respondido que apresentava prurido, tornando-se, por vezes, uma situação dolorosa e que pensa ter este problema desde que começara a praticar desporto regularmente, há cerca de 1 ano.

As tinas são caracterizadas por micoses superficiais causadas por diversos tipos de fungos. Estas podem afetar os pés (conhecido como “pé de atleta”) sendo que se apresentam sob a forma de manchas vermelhas, com descamação, de contorno bem definido e podendo ocorrer a formação de bolhas ou crostas (CUF).

Como tratamento, foi-lhe indicado a importância da realização de uma boa higiene dos pés, o cuidado de lavar com um antisséptico de largo espectro como o Betadine® em espuma e de seguida, uma boa secagem – uma vez que a humidade é uma condição favorável ao desenvolvimento dos fungos- que deve ser realizada com papel ou com uma toalha sempre lavada, para evitar contaminações cruzadas.

Adicionalmente, indiquei o uso do Canesten® creme a ser aplicado nas zonas a tratar com uma ligeira fricção 2-3 vezes ao dia sempre após a realização da limpeza até a infeção ser erradicada. O Canesten® creme tem como princípio ativo o clotrimazol, um antifúngico de amplo espectro de ação. Em situações de micoses interdigitais os sintomas tendem a desaparecer ao fim de 3-4 semanas. No entanto, alertei o utente para o facto da importância de continuar com o tratamento durante, pelo menos, 2 semanas após o desaparecimento dos sintomas, para garantir a cura completa da condição apresentada (INFRAMED, 2014). Concomitantemente aconselhei o uso do Canesten® Pó Cutâneo a ser polvilhado nas meias e em todo o calçado em utilização de forma a absorver a humidade e prevenir a reinfeção, pelo menos uma vez por semana. Aconselhei também à lavagem de todas as meias a altas temperaturas de forma a eliminar os fungos.

Após o desaparecimento de todos os sintomas, e como medida não farmacológica adicional, e sendo este problema resultante, provavelmente, da transpiração excessiva plantar durante a realização da atividade física, aconselhei o utente a adquirir um spray antitranspirante a ser colocado no calçado e nos pés antes da realização da atividade.

## **VI. Conclusão**

A população cada vez mais deposita confiança no farmacêutico como profissional de saúde, visto que é comum deslocarem-se às farmácias no sentido de solicitar um aconselhamento profissional no que toca à sua saúde e bem-estar. Por esta razão, o farmacêutico tem de estar constantemente atualizado ao nível dos seus conhecimentos de modo a dar respostas aos seus utentes, diferenciando-se dos espaços de venda de MNSRM.

Considero que o Estágio Curricular em FC é uma mais valia para todos os estudantes de MICF, futuros farmacêuticos, pois é o culminar de 5 anos de formação académica onde nos é dada a possibilidade de aplicar todos os conhecimentos teóricos e técnicos adquiridos até então. A equipa da Farmácia do Bairro pelo seu profissionalismo, empenho, compreensão e interajuda permitiu que crescesse tanto a nível profissional como pessoal. Ao realizar uma reflexão acerca do meu percurso enquanto estagiária posso dizer que consolidei muitos conhecimentos teóricos, aprendi outros tantos e, não menos importante, desenvolvi competências que me permitiram relacionar melhor com o público no que diz respeito à clareza, cortesia, coerência e concisão.

Concluindo, considero que o farmacêutico deve continuar a lutar pela sua valorização enquanto profissional de saúde para que não seja visto apenas como alguém que vende medicamentos, mas sim como um conselheiro e confidente, em quem os utentes podem confiar a sua saúde. Assim, cabe ao farmacêutico mostrar ser um profissional insubstituível, capaz de marcar a diferença na sociedade onde se insere, desenvolvendo estratégias para que esta procure os serviços farmacêuticos.

## VII. Referências Bibliográficas

CUF. - **Micose**. [Acedido a 18 de julho 2019]. Disponível na Internet: <https://www.saudecuf.pt/mais-saude/doencas-a-z/micose>

INFARMED, I. P. - **Resumo das características do medicamento Canesten® 10 mg/g, creme**, atual. (2014). [Acedido a 18 de julho 2019]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=1410&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1410&tipo_doc=rcm)

INFARMED, I. P. - **Resumo das características do medicamento Daflon® 500 mg**, atual. (2015). [Acedido a 18 de julho 2019]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=2302&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2302&tipo_doc=rcm)

INFARMED, I. P. - **Resumo das características do medicamento FAKTU® 50 mg/g + 10 mg/g, pomada retal**, atual. (2017). [Acedido a 18 de julho 2019]. Disponível na Internet: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=3241&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3241&tipo_doc=rcm)

MINISTÉRIO DA SAÚDE. - **Decreto-Lei n.º 134/2005, de 16 de agosto**. Diário da República. Serie I-A, N.º 156 (16/08/2005) 4763–4765.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. - **Decreto-Lei n.º 172/2012, de 1 agosto**. Diário da República. Série I, N.º 148 (01/09/2012).

NORTHERN HEALTH AND SOCIAL SERVICES BOARD. - **A Guide To Patient Medication Review**. (2003).

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. (1998) 1–9.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - **Farmácias iniciam projeto "Seringas Só no Agulhão"**. (27/06/2019). [Acedido a 17 de julho 2019] Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/farmacias-iniciam-projeto-seringas-so-no-agulhao/>

PERIQUITO, C. M. N.; SILVA, P. C.; OLIVEIRA, P.; CARNEIRO, C.; FERNANDES, A.I.; COSTA, F.A. - **Revisão da medicação em idosos institucionalizados: Aplicação dos critérios STOPP e START**. Revista Portuguesa de Farmacoterapia, 6 (2014) 211–220.

SANTOS, H. J.; DA CUNHA, I. N.; COELHO, P. V.; CRUZ, P.; BOTELHO, R.; FARIA, G.; MARQUES, C.; GOMES, A. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. Conselho Nacional da Qualidade, 3ª edição (2009) 53.

VALORMED. - **Quem somos**. [Acedido a 16 de julho 2019]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>

## **PARTE II**

### Doença de Alzheimer: Diagnóstico Precoce e Fatores Protetores

## **Abreviaturas**

**ABCA7**- *ATP-Binding Cassette Subfamily A Member 7*

**ACh**- Acetilcolina

**ADN**- Ácido Desoxirribonucleico

**ADRDA**- *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

**AICD**- *Amyloid Precursor Protein Intracellular Domain*

**AINES**- Anti-Inflamatórios Não Esteroides

**Akt**- *Protein Kinase B*

**AMPA**- Ácido  $\alpha$ -Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolepropiónico

**APH-I**- *Anterior Pharynx-Defective*

**APOE**- Apolipoproteína E

**APP**- *Amyloid Precursor Protein*

**Arg**- Arginina

**A $\beta$** - Peptídeo  $\beta$ -amiloide

**BACE1**-  *$\beta$ -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1*

**BHE**-Barreira Hematoencefálica

**CD33**- *Siglec-3*

**CRI**- *Complement Receptor Type 1*

**Cys**- Cisteína

**DA**- Doença de Alzheimer

**DHA**- *Docosahexaenoic Acid*

**DM**- *Diabetes Mellitus*

**DT3**- Diabetes tipo 3

**EEG**- Eletrocardiograma

**EPA**- *Eicosapentaenoic Acid*

**FAD**- *Familiar Alzheimer's Disease*

**FDA**- *Food and Drug Administration*

**GSK-3 $\beta$** - *Glycogen Synthase Kinase 3*

**HI**- Hidratos de Carbono

**IACHes-** *Acetylcholinesterase Inhibitor*

**IDE-** *Insulin Degrading Enzyme*

**IGF-** *Insulin-like Growth Factor*

**IL-** *Interleucina*

**LCR-** *Líquido Cefalorraquidiano*

**MCI-** *Mild Cognitive Impairment*

**NFTs-** *Neurofibrillary Tangles*

**NINCDS-** *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*

**NMDA-** *N-Metil-D-Aspartato*

**PI3k-** *Phosphatidylinositol 3-Kinase*

**P57NTR-** *75kD-Neurotrophin Receptor*

**PEN2-** *Potenciador da Presenilina 2*

**PET-** *Positron Emission Tomography*

**PICALM -** *Phosphatidylinositol-Binding Clathrin Assembly Protein*

**PSEN-** *Presenilina*

**p-tau-** *Proteína Tau Hiperfosforilada*

**RI-** *Recetores de Insulina*

**RMN-** *Ressonância Magnética Nuclear*

**RNA-** *Ribonucleic Acid*

**ROS-** *Reactive Oxygen Species*

**SAD-** *Sporadic Alzheimer's Disease*

**sAPP-** *Soluble Amyloid Precursor Protein*

**SNA-** *Sistema Nervoso Autónomo*

**SNC-** *Sistema Nervoso Central*

**SPECT-** *Single Photon Emission Computed Tomography*

**TNF- $\alpha$ -** *Tumor Necrosis Factor alfa*

**TREM2-** *Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 2*

**t-tau-** *Proteína Tau Total*



## Resumo

A doença de Alzheimer, doença neurodegenerativa irreversível, é a causa mais comum de demência. Uma vez que a incidência desta patologia tem vindo a aumentar, devido ao facto da esperança média de vida também estar a aumentar, torna-se uma necessidade determinar as causas desta doença e tentar reverter o processo neurodegenerativo.

Por ser uma doença bastante complexa, a sua etiologia não se encontra bem definida, o que também prejudica o seu diagnóstico, pois hoje em dia, só é possível diagnosticar esta doença na fase sintomática, e uma vez que não existe tratamento de cura ou que retarde a sua progressão, esta acaba por ser fatal.

Ainda não existe intervenção médica que atue a nível da prevenção, no entanto já foram identificados fatores de risco associados ao desenvolvimento de demência relacionados com o estilo de vida dos indivíduos. Estudos recentes sugerem que um bom estado nutricional, associado à dieta mediterrânica, e a prática de exercício físico ao longo do ciclo de vida tenham um papel crucial na prevenção e progressão da doença de Alzheimer.

Assim, com a presente monografia pretende-se fazer uma revisão de abordagens que permitem a compreensão da fisiopatologia da doença de Alzheimer, bem como estudos relativos à descoberta de novos biomarcadores que contribuam para um diagnóstico precoce da doença. Também tem como objetivo, evidenciar que realmente existem fatores protetores na prevenção e progressão desta patologia.

**Palavras-chave:** Demência, Doença de Alzheimer, Biomarcador, Diagnóstico Precoce, Fatores Protetores, Dieta Mediterrânica, Exercício Físico.

## **Abstract**

Alzheimer's disease, an irreversible neurodegenerative disease, is the most common cause of dementia. Since the incidence of this pathology has been increasing, due to the fact that the average life expectancy is also increasing, it becomes necessary to determine the causes of this disease and try to reverse the neurodegenerative process.

Because it is a very complex disease, its etiology isn't well defined, which also impairs its diagnosis. Indeed, nowadays, it is only possible to diagnose this disease in the symptomatic phase, and since there is no cure or treatment to slow it down, it turns out to be fatal.

There is still no medical intervention that acts at the prevention level, however, risk factors associated to the development of dementia which are related to the individuals' lifestyle have already been identified. Recent studies suggest that a good nutritional status associated with Mediterranean diet and lifelong physical exercise play a crucial role in the prevention and progression of Alzheimer's disease.

Thus, this monograph aims at reviewing approaches that allow an understanding of the pathophysiology of Alzheimer's disease, as well as studies regarding the finding of new biomarkers that contribute to an early diagnosis of the disease. It also aims to show that there are definitely protective factors in the prevention and progression of this pathology.

**Keywords:** Dementia, Alzheimer's disease, Biomarker, Early Diagnosis, Protective Factors, Mediterranean Diet, Physical Exercise.

## I. Introdução

A demência é uma das principais causas de incapacidade e dependência da população idosa (com idade superior ou igual a 65 anos) a nível mundial, tendo não só um impacto significativo na qualidade de vida dos portadores, como também dos cuidadores, famílias, comunidades e sociedades, seja pela necessidade dos cuidados a serem prestados, como também, pelo impacto socioeconómico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

A Doença de Alzheimer (DA) é considerada a forma mais comum de demência nos idosos, que afeta atualmente, cerca de 47 milhões de pessoas em todo o mundo (STEINER *et al.*, 2018). A DA é um distúrbio neurodegenerativo do Sistema Nervoso Central (SNC) que conduz a uma perda progressiva da memória e ao declínio de outras funções cognitivas que afetam com severidade a capacidade de realizar as atividades diárias dos doentes (MASTERS *et al.*, 2015).

A DA é uma doença multifatorial, com intervenção de componente genética e ambiental, que atualmente ainda carece não só de biomarcadores confiáveis para um diagnóstico precoce eficiente, como também de ações preventivas e de tratamentos eficazes. Até ao momento, não existe cura para esta doença, apenas existem fármacos que atuam nas manifestações sintomáticas sem impedirem a progressão da doença (GLEERUP *et al.*, 2019).

Assim, torna-se essencial investigar métodos de diagnóstico precoce e de monitorização da progressão da doença sensíveis e não invasivos, para que se possa intervir na fase pré-clínica (assintomática), permitindo retardar o início da patogénese ou modificar o decurso da mesma (GLEERUP *et al.*, 2019). Por outro lado, a investigação de novos alvos terapêuticos procura prevenir a degeneração neuronal em fases precoces da doença antes do aparecimento de sintomas (YAN, VASSAR, 2014).

O objetivo deste trabalho consiste em explicar quais os mecanismos moleculares e celulares, atualmente descritos, para a etiologia da DA, bem como enfatizar os novos avanços relativos a potenciais métodos de diagnóstico precoce. Complementarmente, permite explicitar as evidências com base em estudos clínicos que mostram que fatores protetores, dependentes única e exclusivamente de escolhas pessoais do estilo de vida seguido, podem prevenir o desenvolvimento desta doença neurodegenerativa.

## **II. Demência: definição, epidemiologia e etiologia**

Demência é um termo geral que descreve um grupo de sintomas associados a um declínio cognitivo global em que se perdem muitas capacidades mentais, entre elas, a memória, a comunicação e linguagem, a concentração, o raciocínio, a capacidade de decisão, e a percepção visioespacial (MACGIL, 2017).

No ano de 2015, a demência atingiu cerca de 50 milhões de pessoas a nível mundial (aproximadamente 5% da população idosa) e prevê-se que, em 2030 e em 2050, o número de pessoas portadoras de demência aumente respetivamente para 82 e 152 milhões, uma vez que a demência aumenta exponencialmente durante a velhice e a população mundial está cada vez mais envelhecida (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

As demências podem classificar-se em primárias, quando o declínio das capacidades cognitivas tem origem num processo neurodegenerativo subjacente, e em secundárias, quando estão intimamente relacionadas com outras patologias – como infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, traumatismo craniano, esclerose múltipla, distúrbios da tiroide ou deficiência de vitamina B12. As primárias incluem: i) demência vascular (causada pela redução do fluxo de sangue para o cérebro e associada a inúmeros pequenos Acidentes Vasculares Cerebrais; ii) demência frontotemporal (causa menos comum, caracterizada por mudanças de comportamento e problemas de memória); iii) demência de corpos de Lewy (caraterizada por alucinações visuais, delírios e pela perturbação comportamental do sono); iv) doença de Alzheimer (causa mais comum); v) doença de Huntington; e vi) doença de Parkinson. Adicionalmente, sabe-se que as fronteiras entre as diferentes formas são indefinidas, podendo coexistir, frequentemente, formas mistas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

A maioria das demências têm um começo insidioso, sendo naturalmente progressivas, o que significa que os sintomas começam lentamente e pioram gradualmente (MACGIL, 2017).

## **III. Doença de Alzheimer**

### **i. Etiologia, contextualização histórica e epidemiologia**

A DA caracteriza-se como sendo uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível que atinge regiões cerebrais envolvidas na aprendizagem e memória, como o hipocampo e o córtex cerebral (MASTERS *et al.*, 2015). Consequentemente, os portadores da doença manifestam perda progressiva de aptidões cognitivas, neurodegeneração acentuada e neuroinflamação proeminente (KRSTIC, KNUESEL, 2013).

A DA foi descrita pela primeira vez em 1907 pelo Dr. Alois Alzheimer (1864-1915), psiquiatra alemão, após a realização duma autópsia ao cérebro de uma paciente que morrera jovem após desenvolvimento de uma rápida perda de memória e desorientação temporal e espacial que progredira, tendo ficado acamada e incontinente na fase final da doença (SMALL, CAPPAL, 2006). Mais tarde, em 1967, o conceito de DA foi generalizado quando se observou uma patologia idêntica em doentes idosos (ROTH *et al.*, 1967).

O exame histológico permitiu ao Dr. Alois observar não só a presença de uma atrofia cerebral acentuada, caracterizada como uma redução do volume do córtex (por perda parcial de neurónios), como também a existência de aglomerados de tranças neurofibrilares (*Neurofibrillary Tangles*, NFTs) intraneuronais e depósitos incomuns na zona extracelular. Mais tarde descobriu-se que os aglomerados intraneuronais consistiam na Proteína Tau na forma Hiperfosforilada (p-tau) (KRSTIC, KNUESEL, 2013; SMALL, CAPPAL, 2006). No ano de 1984 demonstrou-se que os depósitos incomuns no parênquima cerebral de doentes de Alzheimer eram constituídos, maioritariamente, por um peptídeo com 40 ou 42 aminoácidos designado de Peptídeo Beta- Amiloide (A $\beta$ ), que se aglomerava e formava as placas senis (SMALL, CAPPAL, 2006; STEINER *et al.*, 2018).

A nível mundial, a DA é a causa mais comum de demência, pois atinge cerca de 50 a 70% dos casos de pessoas diagnosticadas com esta condição. A incidência anual é de 1 a 3% (número de novos casos que surgem na população com mais de 65 anos) e a prevalência estimada é de 10 a 30% (número total de casos na população com mais de 65 anos, num determinado período). O valor de ambos os parâmetros epidemiológicos aumenta exponencialmente com a idade, duplicando a cada cinco anos, após os 65 anos de idade (MASTERS *et al.*, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). A prevalência da DA é superior nos indivíduos do sexo feminino do que do sexo masculino, uma vez que as mulheres apresentam uma esperança média de vida superior (MASTERS *et al.*, 2015).

Portugal é um país com um elevado envelhecimento demográfico. No ano de 2015 cerca de 160 mil portugueses, aproximadamente 6% da população com mais de 65 anos, sofria de demência, sendo que destes, entre 80 e 112 mil estavam diagnosticados com DA (SANTANA *et al.*, 2015).

## **ii. Subtipos e manifestações pré-clínicas e clínicas**

Embora clinicamente indistinguíveis, a DA pode-se dividir em dois subtipos: a forma familiar ou forma genética autossómica dominante (*Familiar Alzheimer's disease*, FAD) e a forma esporádica, não hereditária (*Sporadic Alzheimer's disease*, SAD). A FAD apresenta um início

precoce (antes dos 65 anos) e é rara, pois representa apenas 1 a 5% de todos os casos. No entanto, a sua causa é conhecida relacionando-se com mutações genéticas, na proteína precursora amiloide (*Amyloid Precursor Protein*, APP), na Presenilina 1 (PSEN1) ou na Presenilina 2 (PSEN2). As mutações na PSEN1 e PSEN2, proteínas do complexo da  $\gamma$ -secretase, que cliva a APP, levam à produção de A $\beta$  com maior tendência para agregar e mutações na APP podem levar a uma sobreprodução deste último. A SAD tem um início tardio (acima dos 65 anos, inclusive) e é responsável por 95 a 99% dos casos de DA. No entanto, apresenta uma causa idiopática (estudos recentes sugerem que alterações de natureza epigenética estão associadas a este subtipo de DA, onde associam a capacidade de fatores ambientais induzirem alterações no fenótipo sem afetarem a sequência do Ácido Desoxirribonucleico (ADN) (ZHU *et al.*, 2015). Ambos os subtipos de DA são comparáveis, quer seja na taxa de progressão da doença ou nos perfis de biomarcadores (JAHN, 2013; KRSTIC, KNUESSEL, 2013; REITZ, MAYEUX, 2014).

Outros mecanismos envolvidos na patogênese da DA, que serão abordados posteriormente, contribuem para a neurodegeneração como a resposta pró-inflamatória, a disfunção mitocondrial, o *stress* oxidativo, fatores genéticos, ambientais e a morte celular programada (ALVES *et al.*, 2012).

Em média, as pessoas com a DA em fase clínica, vivem de 8 a 10 anos, embora possam viver até 20 anos dependendo de outros fatores, sendo que as fases clínicas sintomáticas são precedidas por estádios pré-clínicos assintomáticos, que normalmente duram duas décadas, mas onde já é possível a verificação de alterações neuropatológicas usando por exemplo metodologias imagiológicas (MASTERS *et al.*, 2015).

A classificação da DA por estádios é bastante útil na prática clínica, no entanto é importante realçar que muitas vezes os sintomas podem aparecer mais tarde ou mais cedo relativamente ao padrão normal ou aparecer por diferente ordem cronológica. Adicionalmente, os estádios muitas vezes podem sobrepor-se e alguns sintomas, como a irritabilidade, podem aparecer e desaparecer, enquanto outros, como a perda de memória, pioram continuamente (ALVES *et al.*, 2012; ALZHEIMER ASSOCIATION, 2015).

Em alguns indivíduos, o défice cognitivo ligeiro (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) pode ser a indicação mais precoce do desenvolvimento da DA ou de outro tipo de demência. A nível neuropsicológico o MCI mostra anomalias em relação à memória, linguagem, raciocínio e julgamento que são perceptíveis para a pessoa, mas esta ainda tem capacidade de realizar as

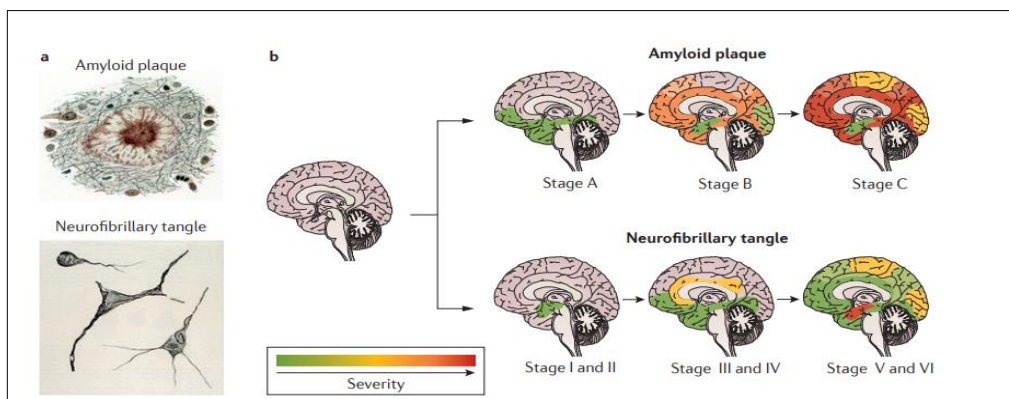
suas atividades do cotidiano. Os indivíduos em que a perda de memória faz parte do MCI terão maior probabilidade de desenvolver DA (ALZHEIMER ASSOCIATION, 2015).

Após o aparecimento dos sintomas, a DA progride em três estádios: estágio inicial (leve), intermediário (moderado) e tardio (severo). O estágio inicial é marcado pela perda de memória a curto prazo, por falhas na capacidade de decisão e por mudanças de humor e personalidade. No entanto, a pessoa ainda é capaz de conduzir, trabalhar e ser independente nas suas atividades diárias. Tipicamente, o estágio intermediário é o mais duradouro, em que os danos a nível cerebral progridem exacerbando os sintomas do estágio inicial e surgem outros, como a agressividade verbal e física, a agitação e inquietação, os distúrbios do sono, alucinações e delírios, e o aparecimento da síndrome de *sundowning* (surgimento ou aumento de sintomas comportamentais ao final da tarde, ao anoitecer ou à noite). No estado intermediário, com a progressiva degeneração cognitiva, o doente com a DA mostra-se incapaz de realizar a maior parte das tarefas do dia a dia, necessitando do auxílio de outra pessoa. Em última instância surge o terceiro estágio – que pode durar de semanas a vários anos - em que há perda integral do raciocínio e exige uma dependência total por parte dum cuidador, pois o doente acaba por ficar acamado, deixando de realizar qualquer atividade diária, de comunicar e torna-se incapaz de controlar os movimentos (ALZHEIMER ASSOCIATION, 2015).

#### **IV. Mecanismos Fisiopatológicos associados à doença**

Macroscopicamente, o cérebro de uma pessoa com a DA, além da degeneração observada no córtex cerebral e hipocampo, apresenta uma hipertrofia ventricular por compensação à acumulação de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) ao longo da evolução da patologia (ALVES *et al.*, 2012).

A nível microscópico, a deposição extracelular das placas de A $\beta$ , que precede as alterações neurofibrilares, tem, maioritariamente, origem nos lobos frontal e temporal do neocórtex e em estruturas do sistema límbico -hipocampo, amígdala e córtex de associação- (representado na **Figura I** – estádios A, B e C). Ao invés, as tranças neurofibrilares e a degeneração neuronal têm início nos lobos temporais mediais e hipocampo e posteriormente progridem para outras áreas do neocórtex (representado na **Figura I** – estádios I a VI) (MASTERS *et al.*, 2015).



**Figura I** - Evolução patológica da doença de Alzheimer (MASTERS *et al.*, 2015).

Adicionalmente, pode ocorrer o fenómeno de angiopatia amiloide cerebral que consiste na deposição dos agregados de A $\beta$  nas paredes dos vasos sanguíneos leptomeníngeos, do córtex cerebral e do cerebelo, podendo convergir em múltiplas hemorragias lobares. Ainda em relação ao nível microscópico da DA, é comum a ocorrência de gliose (ativação das células da microglia e reativação dos astrócitos) e a perda neuronal seletiva (ação sobre os neurónios colinérgicos e glutamatérgicos) (ALVES *et al.*, 2012).

A hipótese da cascata  $\beta$ -amiloide e a modificação pós-tradução da proteína tau são consideradas as hipóteses mais relevantes na DA. Contudo, a compreensão das bases moleculares que expliquem a grande diversidade de anomalias bioquímicas e patológicas da DA têm sido um objetivo de longa data na investigação desta doença (STEINER *et al.*, 2018).

### i. Hipótese colinérgica

A hipótese mais antiga da DA corresponde à hipótese colinérgica descrita no início da década de 80 (COYLE *et al.*, 1983). O desempenho do sistema colinérgico, nos processos de aprendizagem e memória, é conhecido desde o início da década de 70 (DEUTSCH, 2006). Consequentemente, a perda da função colinérgica, seja pela diminuição da concentração da enzima colina-acetiltransferase – responsável pela síntese de Acetilcolina (ACh) –, como pela redução dos neurónios colinérgicos localizados nos núcleos basais do prosencéfalo (especificamente no núcleo basal de Meynert) nos doentes com DA parecem contribuir para o défice de memória caraterístico deste tipo de demência (FERREIRA-VIEIRA *et al.*, 2016).

Adicionalmente, estudos demonstram que a síntese de ACh e a recaptação pré-sináptica deste neurotransmissor estão comprometidas, assim como também se observa a diminuição de recetores nicotínicos pós-sinápticos (BOHNEN *et al.*, 2018) e alterações conformacionais dos recetores muscarínicos (COLLOBY *et al.*, 2015).



## ii. Hipótese glutamatérgica - Excitotoxicidade

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC e, por essa razão, desempenha um papel crucial a nível da transmissão sináptica e na plasticidade neuronal subjacente a comportamentos como a aprendizagem e memória, emoções, atividades sensoriais e motoras. As funções da neurotransmissão glutamatérgica anteriormente mencionadas são mediadas por três tipos de recetores ionotrópicos: os receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), ácido  $\alpha$ -Amino-3-Hidroxi-5-Metil-4-Isoxazolepropiónico (AMPA) e cainato, sendo os dois primeiros os mais abundantes (MATTSON, MAGNUS, 2006).

Fisiologicamente, os recetores pós-sinácticos AMPA e cainato estão relacionados com rápidas cinéticas de ativação e desativação. Em contrapartida, o recetor NMDA é distinto dos outros tipos de recetores ionotrópicos na alta permeabilidade ao Cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ), na cinética relativamente lenta dependente de ligandos e na sua ativação dependente de voltagem através da via de remoção do bloqueio realizado pelo Magnésio ( $\text{Mg}^{2+}$ ), sendo necessário uma pré-despolarização que pode ocorrer pela ativação de recetores AMPA para que haja a remoção do  $\text{Mg}^{2+}$  do canal e posterior ativação pelos agonistas glutamatérgicos. Assim, o potencial pós-sináptico excitatório é mais prolongado quando a corrente iónica fluiu através dos recetores NMDA, uma vez que os canais ligados a estes recetores tendem a permanecer abertos durante mais tempo permitindo um fluxo significativo de  $\text{Ca}^{2+}$ , podendo iniciar cascatas de sinalização intracelular dependentes deste ião que levam a alterações na expressão génica e na força sináptica manifestando-se, por exemplo, na aprendizagem e formação da memória (MATTSON, MAGNUS, 2006; WANG, REDDY, 2017). Além da participação na transmissão e plasticidade sináptica, os recetores NMDA parecem ser críticos para a sobrevivência dos neurónios, sendo que estudos indicam que o bloqueio da sua função leva à apoptose e degeneração neuronal (WANG, REDDY, 2017).

Na DA há uma expressão reduzida dos transportadores de glutamato tanto em neurónios pré-sinácticos, como em células da glia, conseqüentemente a recaptção deste neurotransmissor está comprometida o que conduz a um aumento deste na fenda sináptica (WANG, REDDY, 2017). Complementarmente, existem estudos usando culturas de células neuronais que apoiam a ideia de que o  $\text{A}\beta$  tóxico pode permitir uma maior disponibilidade do glutamato, prejudicando os mecanismos de captação. A elevada concentração extracelular de glutamato leva a uma exacerbação da ativação de recetores NMDA, com conseqüente influxo contínuo de  $\text{Ca}^{2+}$ , conduzindo a uma alteração da homeostase deste ião e a um aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (*Reactive Oxygen Species*, ROS) dando início ao processo de apoptose neuronal (MATTSON, MAGNUS, 2006).

Postula-se, portanto, que a excitotoxicidade mediada pelos recetores NMDA possa ser um dos mecanismos patogénicos necessários para que o processo neurodegenerativo seja mantido e amplificado (MATTSON, MAGNUS, 2006).

### iii. Hipótese da cascata $\beta$ -amiloide

Ao longo da investigação dos mecanismos neuropatológicos da DA, a hipótese da cascata  $\beta$ -amiloide tornou-se o modelo dominante na explicação da etiologia da doença. Através de evidências histopatológicas e genéticas demonstrou-se que a deposição de formas fibrilares insolúveis do peptídeo  $\beta$ -amiloide, com conseqüente agregação em placas (placas senis) no parênquima cerebral inicia uma seqüência de eventos que culminam na DA (FERREIRA, WILLIAM, 2011; SELKOE, HARDY, 2016).

O  $A\beta$  é um peptídeo hidrofóbico de, aproximadamente, 4,5 kDa, que deriva da endoproteólise da APP, que é uma glicoproteína transmembranar tipo I que pode ter 3 isoformas *major* (695, 751 ou 770 aminoácidos), sendo a isoforma de 695 aminoácidos a que predomina no tecido neuronal. Esta é constituída por um grande ectodomínio (N-terminal), um domínio transmembranar hidrofóbico e um domínio intracelular (C-terminal). A região  $A\beta$  constitui uma porção da APP que inclui resíduos dos domínios extracelular e transmembranar. O peptídeo  $\beta$ -amiloide apresenta elevada heterogeneidade na seqüência de aminoácidos (varia de 38 a 43) e nos estados biofísicos (monómeros, dímeros, oligómeros e polímeros, sendo que estes últimos são os responsáveis pela formação das fibrilas amiloides) em que se pode encontrar. As formas  $A\beta_{40}$  e  $A\beta_{42}$  são os constituintes maioritários das placas senis, e embora a primeira seja a mais prevalente, a  $A\beta_{42}$  é a mais neurotóxica, uma vez que é mais hidrofóbica o que a torna mais fribilhogénica, ou seja, com maior capacidade de agregação (ALVES *et al.*, 2012; STEINER *et al.*, 2018).

O processamento proteolítico da APP pode ocorrer por duas vias distintas: a via não amiloidogénica e a via amiloidogénica (MASTERS *et al.*, 2015).

- Via não amiloidogénica

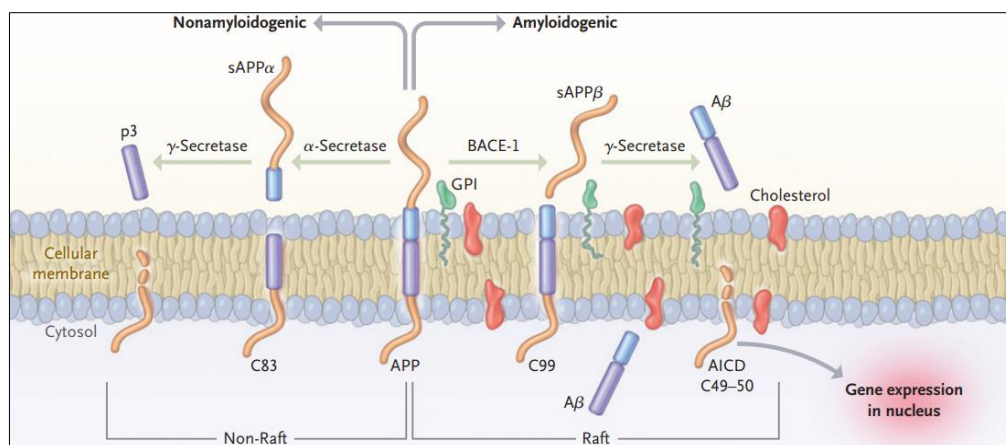
Na via não amiloidogénica, a APP é clivada sequencialmente pelas  $\alpha$ - e  $\gamma$ -secretases, o que resulta na libertação do fragmento  $APP\alpha$  solúvel (*Soluble Amyloid Precursor Protein- $\alpha$* , sAPP $\alpha$ ), dum pequeno fragmento hidrofóbico (chamado de péptido p3) e do domínio intracelular da APP (*Amyloid Precursor Protein Intracellular Domain*, AICD). A  $\alpha$ -secretase cliva na região extracelular da APP, libertando o sAPP $\alpha$  para o meio extracelular e um fragmento C-terminal, de apenas 83 aminoácidos (C83) fica retido na membrana (**Figura 2**). Esta

clivagem ocorre entre os resíduos 16 e 17 do domínio A $\beta$ . Posteriormente, a ação da  $\gamma$ -secretase (complexo proteico de membrana, que tem na sua constituição PSEN1 ou PSEN2, nicastrina, *Anterior Pharynx-Defective* (APH-1) e Potenciador da Presenilina 2 (PEN2)), origina o fragmento hidrofóbico (p3) e liberta o AICD para o meio intracelular (**Figura 2**). Como não há produção de A $\beta$ , por conseguinte também não ocorrem agregações amiloides (REITZ, MAYEUX, 2014; STEINER *et al.*, 2018). O sAPP possui propriedades neuroprotetoras, atuando em processos reparadores dos neurónios e o AICD apresenta funções de sinalização nuclear (BARAGE, SONAWANE, 2015).

- Via amiloidogénica

A via amiloidogénica é uma via alternativa da clivagem proteolítica da APP. Primeiramente a APP é clivada pela  $\beta$ -secretase ou enzima 1 de clivagem da APP no local  $\beta$  ( $\beta$ -Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1, BACE 1) no terminal amínico, que remove a maior parte do ectodomínio da APP, libertando o fragmento solúvel (sAPP $\beta$ ), mas fica o fragmento C-terminal (C99) de 99 aminoácidos na membrana (**Figura 2**). O primeiro resíduo do fragmento C99 (N-terminal recém-formado) é o primeiro resíduo de A $\beta$ , diz-se, portanto, que a  $\beta$ -secretase é amiloidogénica (REITZ, MAYEUX, 2014; STEINER *et al.*, 2018).

Seguidamente, o C99 é clivado por ação da  $\gamma$ -secretase, no domínio transmembranar do terminal carboxílico (entre os resíduos 38 e 43), permitindo a libertação de AICD da membrana para o citoplasma e a libertação de A $\beta$  para o meio extracelular (**Figura 2**). A clivagem pela  $\gamma$ -secretase é imprecisa originando peptídeos de comprimentos diferentes. No meio extracelular os peptídeos  $\beta$ -amiloide agregam-se em oligómeros solúveis que posteriormente podem evoluir para agregados insolúveis de fibrilas amiloides, dando origem às placas senis (ALVES *et al.*, 2012; STEINER *et al.*, 2018).



**Figura 2** - Processo proteolítico da APP e acumulação de A $\beta$  (GANCY, 2015).

A forma agregada do A $\beta$ , mais especificamente, a forma fibrilar, está em níveis aumentados nos cérebros dos doentes de Alzheimer em comparação com indivíduos saudáveis da mesma idade (CUMMINGS *et al.*, 2004). Conclui-se que, nos indivíduos com a patologia há um aumento da via amiloidogénica, nos casos da FAD, ou existe um turnover deficiente de A $\beta$ , principalmente na SAD (QUERFURTH, LAFERLA, 2010). Esta hipótese postula que ao iniciar-se uma cascata neurotóxica com consequente formação de NFTs, isso contribui para a disfunção sináptica e a perda neuronal em áreas relacionadas com funções cognitivas levando à demência (GANCY, 2005).

No entanto, a linearidade desta hipótese permanece muito controversa. Esta tem sido modificada ao longo dos anos, uma vez que a maioria dos dados clínicos mostram que a correlação entre a demência ou outras alterações cognitivas e a acumulação de  $\beta$ -amiloide na forma de placas no parênquima cerebral não é linear, nem em humanos nem em murganhos transgénicos (CLINE *et al.*, 2018; KARRAN *et al.*, 2011).

O novo modelo da hipótese da cascata amiloide sugere que a sinaptotoxicidade e a neurotoxicidade possam ser mediadas pelos monómeros ou pequenos oligómeros solúveis A $\beta$  e que as placas amiloides e os NFTs correlacionam-se com a progressão da doença, não sendo os agentes causadores da demência. As protofibrilas são estruturas intermediárias entre os oligómeros e as fibrilas das placas, que parecem agir como canais de Ca<sup>2+</sup> nas bicamadas lipídicas neuronais, afetando a homeostase celular. Também os oligómeros inibem a potenciação de longa duração (CLINE *et al.*, 2018). Neste modelo, as placas amiloides poderiam até inibir a morte neuronal ao sequestrar os monómeros e oligómeros deletérios. Poderão também funcionar como reservatórios de libertação destas formas, mantendo o agente tóxico no tecido cerebral. No entanto, é um tema que permanece controverso ao nível da ciência, uma vez que existem questões por esclarecer, o que faz com que o estudo desta patologia esteja sempre em progressão (ARBOR *et al.*, 2016; CLINE *et al.*, 2018; KARRAN *et al.*, 2011).

A via amiloidogénica não é a via de processamento da APP maioritária, no entanto, fisiologicamente, o cérebro humano produz A $\beta$  e, apesar da complexidade, a produção total de  $\beta$ -amiloide no cérebro pode ser avaliada através da extrapolação de experiências em culturas de células com murganhos. A quantidade de A $\beta$ 42 no LCR representa uma fração muito pequena da quantidade total de  $\beta$ -amiloide que é provável que seja produzida em todo o cérebro, uma vez que o A $\beta$  também é degradado no parênquima cerebral por um conjunto de enzimas presentes quer na microglia quer noutras células do cérebro, além de que a via de

drenagem preferencial é realizada através da Barreira Hematoencefálica (BHE) para a circulação periférica. Existem evidências genéticas, bioquímicas e patológicas de que a deposição de A $\beta$  tem um papel crítico na DA. Aumentos na relação A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 predispoem os indivíduos a desenvolver DA. No entanto, a duração da doença parece não ter sido alterada por esses fatores genéticos. A redução dos níveis de A $\beta$ 42 no LCR, que anuncia a deposição amiloide no cérebro, ocorre muitos anos antes de se instalar a demência. Estão a decorrer ensaios clínicos com fármacos que têm um mecanismo de ação que atua não só ao nível da eliminação das placas senis, como também na diminuição da produção de A $\beta$  (CLINE *et al.*, 2018; KARRAN *et al.*, 2011).

#### **iv. Modificação pós-tradução da proteína tau**

As tranças neurofibrilares são a manifestação patológica mais comum em doenças neurodegenerativas designadas por tauopatias. Os emaranhados neurofibrilares intraneuronais são compostos, maioritariamente, por uma forma hiperfosforilada e agregada da tau (MASTERS *et al.*, 2015; QUERFURTH, LAFERLA, 2010).

A proteína tau, na sua forma solúvel (pouco fosforilada), liga-se à tubulina possibilitando a estabilização dos microtúbulos dos neurónios. Os microtúbulos fornecem suporte estrutural para os neurónios e facilitam o transporte de vesículas ao longo do axónio (MASTERS *et al.*, 2015). Na DA, o estado conformacional da proteína tau está alterado, uma vez que esta é alvo de modificações pós-traducionais como por exemplo fosforilação anormal. A forma hiperfosforilada da tau não tem afinidade para os microtúbulos o que faz com que se dissocie destes e se deposite em agregados a nível intracelular em filamentos helicoidais emparelhados que compõe os NFTs (QUERFURTH, LAFERLA, 2010). Muitos estudos demonstraram que a proteína tau, quer seja no seu estado normal ou na forma fosforilada está aumentada nos cérebros e no LCR dos doentes com DA (MASTERS *et al.*, 2015).

As formações neurofibrilares impedem o transporte axonal, comprometendo as sinapses, o que contribui para os défices cognitivos que caracterizam a DA. Além deste fenómeno, a p-tau pode ser libertada para o meio extracelular e captada por neurónios vizinhos, levando a uma propagação da neurotoxicidade (ITTNER, GÖTZ, 2011). Com a progressão da DA, a tau deixa de ser abundante nos axónios, onde realiza as suas funções fisiológicas, e passa a estar presente a nível das dendrites, adquirindo funções tóxicas (ITTNER, GÖTZ, 2011).

Todavia, o mecanismo pelo qual a tau total (t-tau) está aumentada e agregada, isto é, se é devido à produção aumentada ou depuração ineficaz, não é conhecido (MASTERS *et al.*, 2015).

Estudos clinico-patológicos demonstram que a acumulação de NFTs e a perda de neurónios com consequente perda sinática ocorrem em paralelo com a progressão do declínio cognitivo. Consequentemente, estabeleceu-se que a quantidade e a distribuição no cérebro dos NFTs correlaciona-se fortemente com a gravidade e duração da demência (KOLAROVA *et al.*, 2012). Atualmente, pensa-se que a deposição de peptídeos  $\beta$ -amiloide insolúveis em diversas zonas do parênquima cerebral é considerada a causa primária da doença, podendo induzir indiretamente a hiperfosforilação da tau e consequente a formação de NFTs. Como referido anteriormente, as placas senis poderão funcionar como reservatórios que vão libertando espécies solúveis de pequenos oligómeros de  $A\beta$ , capazes de induzir toxicidade nos neurónios subjacentes, levando à alteração na modificação pós-tradução da tau (BARAGE, SONAWANE, 2015).

#### **v. Mecanismos de morte celular**

A apoptose celular é um mecanismo muito importante que permite repor a função fisiológica dos tecidos, auxiliar nas respostas inflamatórias e na eliminação de células não viáveis e de células cancerígenas. No entanto, se existir em demasia pode provocar danos nos órgãos. A apoptose está envolvida na morte celular descrita na DA, como consequência de estímulos tóxicos (BREDESEN, 2004).

No ano de 1994, o neurologista Dale Bredesen e os seus colegas de laboratório cultivaram células humanas, provenientes de neuroblastomas ou gliomas, e células de murganhos. Através do processo de transfecção inseriram genes associados à DA e outras doenças neurodegenerativas nas células e, seguidamente, observaram o seu comportamento. Ao analisar os meios de cultura, e após retirarem algum nutriente ou adicionarem algum composto ligeiramente tóxico, notaram que as células que tinham sido transfectadas ativavam o mecanismo de apoptose, sem sequer tentarem arranjar alternativas para se manterem vivas, ao invés das células controlo (BREDESEN, 1994).

No decorrer da experiência, os investigadores sequenciaram os aminoácidos dum recetor que se encontrava no prosencéfalo basal, uma área muito afetada na DA. Essa sequência correspondia ao ADN do gene do recetor de neurotrofina p57 (75kD-*Neurotrophin Receptor*, p57NTR) – um recetor de neurotrofinas nos neurónios. Observou-se que se uma neurotrofina se ligar a este recetor inibe a apoptose neuronal, em contrapartida o facto do

próprio recetor estar sem o ligando ativa este mecanismo, o que significa que quando o neurónio produz este tipo de recetor torna-se dependente de neurotrofina para sobreviver. Mais tarde, constatou-se que estes recetores, tendo como designação recetores dependentes, estavam envolvidos no desenvolvimento do embrião, no desenvolvimento e crescimento de cancros e nas doenças neurodegenerativas (BREDESEN, 2004).

A netrina-I é uma molécula solúvel que desempenha um papel crítico no sistema nervoso (função quimiotrófica – envolvida na orientação e crescimento axonal) e na sobrevivência celular (LOURENÇO *et al.*, 2009).

O peptídeo  $\beta$ -amiloide funciona como antagonista da netrina-I, ao ligar-se diretamente ao p75NTR, bloqueando a sinalização trófica no impedimento da apoptose celular. Estas descobertas, juntamente com a observação de que as células que expressam p75NTR no prosencéfalo basal são seletivamente vulneráveis na DA, sugerem a possibilidade da inibição deste recetor mediar a atrofia neuronal e a morte celular observadas na doença de Alzheimer (BREDESEN, 2004; LOURENÇO *et al.*, 2009).

Além do que foi mencionado, estudos revelaram que a forma como a clivagem proteolítica da APP ocorre depende, entre outros fatores, da molécula que a ela se liga. A netrina-I mostrou regular negativamente a produção do peptídeo  $A\beta$  em murganhos transgênicos que funcionavam como modelos da DA, representando uma estratégia de melhoria do fenótipo da mesma. Isto deve-se ao facto de a APP funcionar como recetor que ao ligar-se a um fator trófico, como a netrina-I, a sua clivagem é realizada pela via não-amiloidogénica, originando compostos que promovem o crescimento axonal, a sinalização sinática e impedem a apoptose celular (LOURENÇO *et al.*, 2009). Estudos recentes mostram a APP como um possível recetor dependente, ou seja com capacidade para desencadear duas vias de sinalização opostas: na presença do ligando, este recetor ativa vias de sinalização implicadas na sobrevivência, migração e diferenciação celular, em contrapartida, na ausência do ligando, neste caso da netrina-I ou de outro apoio trófico, eles não ficam inativos, mas enviam sinais intracelulares que culminam na apoptose celular (GOLDSCHNEIDER, MEHLEN, 2010). Adicionalmente, também se verificou que se a APP se ligar ao  $A\beta$  na forma fibrilar (por ela antes produzido) desencadeia uma cascata de reações bioquímicas que fazem com que seja clivada de forma a produzir mais  $A\beta$  (GALVAN *et al.*, 2006; LORENZO *et al.*, 2000). Assim, a APP em conjunto com o  $A\beta$  criam um ciclo de *feedback* positivo, constituindo um círculo vicioso conduzindo a uma maior produção deste peptídeo destruidor de sinapses e neurónios (BREDESEN, 2018).

## V. Etiologia da doença de Alzheimer

Embora a etiologia exata da DA permaneça desconhecida, atualmente a comunidade científica defende que esta é uma doença multifatorial, sendo o resultado de complexas interações como fatores genéticos, fatores não genéticos (como o estilo de vida e fatores ambientais) e o próprio envelhecimento (GLEERUP *et al.*, 2019).

### i. Fatores de risco genéticos

Como descrito anteriormente, a forma familiar e a forma esporádica – não hereditária – da DA estão associadas a variações e mutações genéticas que contribuem para o seu desenvolvimento. As mutações genéticas que originam a FAD caracterizam-se por constituírem uma herança autossômica dominante, e observam-se em três genes: o gene da APP (cromossoma 21), da PSEN1 (cromossoma 14) e da PSEN2 (cromossoma 1). Esta forma da doença, que tem início precoce, oferece um suporte genético forte para a hipótese amiloidogénica da DA. A SAD, por sua vez, a forma mais comum da doença, de início tardio, tem sido associada essencialmente ao gene da Apolipoproteína E (APOE). No entanto, novos estudos sugerem que possam existir mais cinco a sete genes com influência nesta última forma da DA (RAO *et al.*, 2014).

Os fatores de risco genéticos são classificados como não modificáveis. A contribuição destes genes na patogénese da DA tem sido estudada extensivamente ao longo dos anos, no entanto os mecanismos biológicos envolvidos na progressão da DA ainda não estão totalmente esclarecidos, o que sugere que a DA é uma doença com contribuições genéticas e ambientais (RAO *et al.*, 2014).

- Doença de Alzheimer Familiar (FAD)

As mutações associadas à FAD localizam-se em três genes que codificam proteínas envolvidas na proteólise da APP - a presenilina 1 (PSEN1) e a presenilina 2 (PSEN2) que fazem parte da  $\gamma$  - secretase – e na geração de A $\beta$ , no caso de mutações da APP com efeito nefasto. Há estudos que evidenciam que em mais de metade dos doentes com FAD existem mutações em pelo menos um dos genes descritos (MASTERS *et al.*, 2015).

A maioria das mutações no gene da APP ocorrem na região que codifica o A $\beta$  ou nos locais de clivagem pela BACE 1, contribuindo para maior agregação dos peptídeos formados, uma vez que a maioria das mutações observadas alteram o processamento da APP no sentido de aumentar os níveis de A $\beta$ 42 e diminuir os níveis de A $\beta$ 40 (BEKRIS *et al.*, 2010). Estudos adicionais sugerem que uma vez que o gene de APP se localiza no cromossoma 21 os



indivíduos com síndrome de Down, por possuírem uma cópia extra deste cromossoma, têm maior probabilidade de desenvolver a DA, que normalmente se inicia neste indivíduos por volta dos 35 anos de idade (MASTERS *et al.*, 2015; SELKOE, HARDY, 2016).

Recentemente, identificou-se uma mutação no gene da APP (A673T) no segundo aminoácido da região A $\beta$  que reduz a afinidade da APP pela  $\beta$ -secretase e que funciona como um fator protetor da DA. Os indivíduos portadores deste gene têm um risco menor de desenvolver a doença e até mesmo outros declínios cognitivos relacionados com a idade, o que contribui para suportar a hipótese amiloidogénica (SELKOE, HARDY, 2016).

As presenilinas 1 e 2 são proteínas homólogas que fornecem resíduos de aspartato na subunidade catalítica do complexo da  $\gamma$  – secretase. Mutações *missense* nos genes PSEN1 e PSEN2 são a causa mais comum da FAD. As presenilinas mutadas ao possuir uma maior atividade catalítica conduzem a uma superprodução de A $\beta$ , com aumento do rácio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, levando à DA de início precoce (RAO *et al.*, 2014). No entanto, sabe-se que a PSEN2 não tem um papel importante na produção de A $\beta$ , e por isso há menos mutações neste gene que levam à FAD. Ao invés, há mais de 180 mutações descritas no gene PSEN1, que produzem efeitos diferentes na produção do peptídeo (KARRAN *et al.*, 2011).

- Doença de Alzheimer Esporádica (SAD)

O principal fator de risco genético para o desenvolvimento da SAD inclui o polimorfismo associado ao gene, que codifica para a APOE no cromossoma 19, tendo um efeito importante na determinação da idade de início da DA (MASTERS *et al.*, 2015).

A APOE está envolvida no metabolismo lipídico, direcionando o transporte e distribuição de lípidos entre diferentes células, através de recetores APOE. Atualmente já foram identificados polimorfismos na região reguladora da transcrição da APOE. Esta é uma proteína de 299 aminoácidos que possui três alelos comuns em humanos diferindo, apenas, em um ou dois aminoácidos: APOE  $\epsilon$ 2 (Cys112 e Cys158), APOE  $\epsilon$ 3 (Cys112 e Arg158) e APOE  $\epsilon$ 4 (Arg112 e Arg158). A APOE tem uma expressão elevada no cérebro humano, sendo produzida essencialmente por astrócitos e microglia, e ocasionalmente pode ocorrer em neurónios. A APOE  $\epsilon$ 4 aumenta o risco de desenvolver a doença (um alelo  $\epsilon$ 4 aumenta três vezes e dois alelos  $\epsilon$ 4 aumentam doze vezes esse risco) e está associado a um início mais precoce da demência. Estima-se que este último contribua para cerca de 50% dos casos de SAD, apesar de que a sua presença não implique obrigatoriamente o desenvolvimento da mesma. Por outro lado, a APOE  $\epsilon$ 2 tem um efeito protetor, uma vez que diminui o risco de

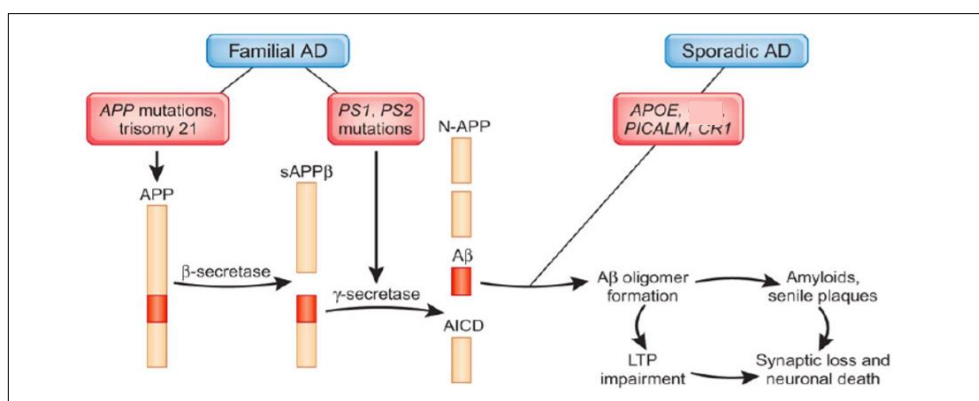
desenvolver a DA enquanto a APOE  $\epsilon 3$  é considerada neutra. Os mecanismos pelos quais a APOE  $\epsilon 4$  contribui para a DA ainda não estão totalmente esclarecidos, mas inúmeros estudos mostram que esta proteína tem afinidade para ligar o A $\beta$  e induzir a sua agregação, para além de levar à diminuição dos processos responsáveis pela sua depuração do espaço extracelular, aumentando a sua concentração no parênquima cerebral (MASTERS *et al.*, 2015).

Recentemente, com a realização de estudos de associação genómica foram identificados outros fatores genéticos, que apesar de menos frequentes, ajudam a delinear os processos biológicos desta doença. Entre estes processos destacam-se: o metabolismo do colesterol, a inflamação e o sistema imunológico inato, e alterações na reciclagem de vesículas endossómicas. Em relação ao metabolismo do colesterol, e devido à implicação genética da APOE na doença, identificou-se que se as mutações a nível do gene que codifica para o transportador cassete de ligação ao ATP (ATP - *Binding Cassette Transporter A7*, ABCA7) – expresso em neurónios, microglia e macrófagos periféricos - levarem à perda da sua função, aumentam o risco de DA, uma vez que este recetor medeia o efluxo de lípidos das células para as apolipoproteínas. De facto, a interferência no processamento do colesterol pode levar a degeneração sinática, uma vez que este promove a formação das sinapses. O ABCA7 também regula a depuração de A $\beta$  (ALVES *et al.*, 2012; SELKOE, HARDY, 2016).

A variabilidade genética no sistema imunológico surgiu como um determinante de risco da SAD, uma vez que foram identificados três genes que codificam recetores envolvidos direta ou indiretamente na resposta da microglia à deposição de A $\beta$ , estando a sua expressão aumentada na patologia amiloide. Os genes correspondem ao recetor do complemento 1 (*Complement Receptor Type 1*, CR1), ao CD33 (*Siglec-3*) e, por fim, ao recetor desencadeante expresso nas células mieloides 2 (*Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 2*, TREM2). Estes auxiliam na manutenção do fenótipo microglial com atividade fagocítica, importante para a depuração dos depósitos de  $\beta$ -amiloide, sendo que ao sofrerem mutações aumentam o risco de desenvolver DA (SELKOE, HARDY, 2016).

Por último, destaca-se o gene que codifica para a proteína de montagem de clatrina de ligação ao fosfatidilinositol (*Phosphatidylinositol-Binding Clathrin Assembly Protein*, PICALM) que para além de regular a reciclagem de vesículas endossómicas também está envolvido diretamente no processamento endossomal de APP e no transporte de A $\beta$  através da BHE para a corrente sanguínea. Os estudos com células estaminais pluripotentes induzidas portadoras do alelo protetor de DA exibiram níveis altos de PICALM e depuração aumentada de A $\beta$  (SELKOE, HARDY, 2016). Estudos *ex vivo* realizados no ano de 2010 com examinação

da distribuição de PICALM no tecido cerebral de cérebros com a DA e controlo, mostraram que o gene PICALM no tecido cerebral humano encontra-se, predominantemente, nas células endoteliais, com reduzida expressão em neurónios e células da glia. A expressão de PICALM foi maior no córtex frontal de cérebros com a DA, no entanto este resultado não é claro, sendo expectável uma diminuição. Uma possibilidade pode ser um aumento em resposta aos elevados níveis de A $\beta$ , no entanto ao colocar-se esta possibilidade uma mudança na proporção destes dois parâmetros poderia resultar num sinal de *feedback* negativo com consequente redução dos níveis de PICALM. Assim, torna-se imprescindível continuar a investigar a associação deste gene com a DA (BAIG *et al.*, 2010).



**Figura 3** – Fatores de risco genéticos da FAD e SAD (LAMBERT *et al.*, 2009).

## ii. Fatores de Risco não genéticos

Os fatores de riscos não genéticos, envolvidos essencialmente na SAD podem classificar-se em modificáveis e não modificáveis. Dentro dos fatores de risco não modificáveis destacam-se: a idade e o género feminino. Alguns autores defendem que este facto se deve à maior longevidade do sexo feminino, outros a fatores hormonais (MASTERS *et al.*, 2015).

Fatores de risco potencialmente modificáveis foram descritos como tendo implicação no desenvolvimento da DA. Destacam-se as doenças vasculares (que resultam da hipercolesterolemia, hipertensão arterial, aterosclerose e doença coronária), distúrbios metabólicos, Diabetes *Mellitus* tipo II (DM2), depressão, tabagismo, consumo excessivo de álcool, obesidade, infeções sistémicas, traumatismos cranianos e neuroinflamação. Estudos recentes mostram que os maus hábitos alimentares e a falta de atividade física e mental possam contribuir para esta patogénese. A maioria destes fatores envolve a ativação do sistema imunológico inato (MASTERS *et al.*, 2015).

O facto de a neuroinflamação poder ser uma possível causa da DA, uma consequência desta ou até uma resposta benéfica do cérebro à doença tem sido tema de discussão na comunidade científica (KRSTIC, KNUESEL, 2013).

- Neuroinflamação como consequência do início da cascata  $\beta$ -amiloide

Os recetores que integram a imunidade inata presentes na microglia e nos astrócitos reconhecem os oligómeros e agregados do A $\beta$  e por meio da sua ativação ocorre a fagocitose destes compostos. A toxicidade destes agregados é mediada pela ativação crónica da microglia, ocorrendo a libertação de quimiocinas, ROS, e de citocinas pró-inflamatórias, em que algumas são fatores protetores, pois auxiliam a depuração dos depósitos e outras como a interleucina – 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor alfa*, TNF- $\alpha$ ) comprometem a função neuronal e a neurogénese (QUERFURTH, LAFERLA, 2010). Apesar da ativação persistente da microglia, dos astrócitos e da resposta imunológica, estes não eliminam eficazmente os peptídeos  $\beta$ -amiloide, culminando na libertação em excesso dos mediadores inflamatórios que provocam uma resposta imunológica descontrolada e exacerbada que contribui para uma neuroinflamação crónica que provoca degeneração neuronal, disfunção sináptica e conseqüentemente declínio da função cerebral (HENEKA, 2017; KRSTIC, KNUESEL, 2013).

- Neuroinflamação como possível causa da DA

O papel crucial da inflamação sistémica na etiologia da DA foi fornecido por uma meta-análise de dezassete estudos epidemiológicos que indicavam que os fármacos pertencentes ao grupo dos Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINES) poderiam diminuir a probabilidade de diagnóstico de doença (KRSTIC, KNUESEL, 2013). Ensaio clínico, prospetivos, randomizados, demonstraram que o tratamento prolongado de indivíduos assintomáticos com o naproxeno reduzia a incidência de DA, apoiando o efeito benéfico dos anti-inflamatórios apenas quando administrados em fases precoces e assintomáticas da doença (BREITNER *et al.*, 2011).

A observação de mediadores inflamatórios em áreas cerebrais e no plasma de doentes com a DA levou alguns autores a reconhecê-los como fatores de risco implicados nas alterações da imunidade inata que podem estar na etiologia da doença de início tardio, e não apenas como resultado da reação à neuropatologia relacionada com A $\beta$ . A idade é o fator, não modificável, mais preponderante desta patogénese e que está no centro de explicação da neuroinflamação como causa da DA (KRSTIC, KNUESEL, 2013).

Cerca de 1/3 da população mundial com 85 anos de idade é diagnosticada com DA (STEINER *et al.*, 2018). Com o envelhecimento há um aumento do *stress* oxidativo celular – consequência esta que pode advir da disfunção mitocondrial-, observam-se alterações nas modificações pós – tradução das proteínas no retículo endoplasmático e começa a existir uma depuração deficiente mediada pelo proteossoma e pela autofagia de proteínas danificadas, o que poderá contribuir para o aumento da acumulação de proteínas amiloides e de p-tau (MASTERS *et al.*, 2015). Apesar de ocorrerem alterações com o envelhecimento fisiológico, em que o cérebro apresenta mecanismos que lhe permitem neutralizar estas ações, no estado patológico da DA essas alterações deverão ser mais exacerbadas ou os mecanismos que as permitem controlar estão em déficit (MATTSON, MAGNUS, 2006).

Também as doenças inflamatórias crónicas e as condições humanas anteriormente mencionadas como fatores de risco modificáveis, podem exacerbar a neuroinflamação, por meio de reações neuroinflamatórias secundárias, e consequentemente contribuir para a patogénese da DA (HENEKA, 2017; KRSTIC, KNUESEL, 2013).

A DA poderá surgir quando o cérebro “responde” a certas ameaças ambientais que se tornam crónicas, múltiplas, constantes e intensas, sendo que os mecanismos que deveriam ser protetores acabam por causar dano (BREDESEN, 2018).

Como resultado dos processos acima mencionados, nos cérebros de indivíduos idosos, a elevada produção de citocinas pró-inflamatórias poderá prejudicar ou inibir a atividade do proteossoma em neurónios envelhecidos, acumulando proteínas mal dobradas no meio intracelular. Em contrapartida, sabe-se que numerosos estímulos inflamatórios induzem um aumento da síntese proteica. Estudos em culturas primárias de neurónios, bem como em cérebros de murganhos com lipopolissacarídeo – endotoxina bacteriana- ou com aplicação direta de IL-1 $\beta$  resultaram num aumento da síntese de APP. Estudos adicionais, referiram que traumatismos cranianos em roedores e humanos podem resultar na elevação significativa dos níveis de APP, bem como na geração de A $\beta$  e, conseqüente deposição de placa amiloide (GRIFFIN *et al.*, 1994; ITOH *et al.*, 2012). A APP demonstrou ser necessária para a manutenção das conexões sináticas, e por essa razão o aumento da sua síntese- até agora apenas associado como o impulso para a produção exacerbada de peptídeos neurotóxicos- pode ser uma reação fisiológica dos neurónios para garantir a estabilização das suas sinapses sob condições de *stress*. Começa o efeito “bola de neve”, com a produção de APP para estabilizar as sinapses, havendo um desvio para a via amiloidogénica, com conseqüente produção de A $\beta$ , que por sua vez não é eliminado corretamente pela via do proteossoma porque este está comprometida (KRSTIC, KNUESEL, 2013).

Assim, se os neurónios envelhecidos experimentarem eventos de inflamação crónica, isso pode induzir a hiperfosforilação da tau e a sua agregação o que prejudica o transporte axonal. Por conseguinte, a APP induzida por *stress* acumula-se em compartimentos axonais e a inflamação crónica estimula a microglia e subsequentes efeitos imunológicos. Assim, desequilíbrios na neurotransmissão excitatória - inibitória e no ambiente pró-inflamatório neurotóxico iniciam a patologia em áreas interconectadas do cérebro (KRSTIC, KNUESSEL, 2013).

- Hipertensão arterial e hipercolesterolemia

A via biológica que relaciona a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia à DA pode ser mediada por lesões ateroscleróticas e outras alterações vasculares que levam à hipoperfusão cerebral crónica podendo iniciar ou acelerar os processos neurodegenerativos no cérebro envelhecido. A hipercolesterolemia pode aumentar a síntese de A $\beta$ 42 por modelação do padrão de clivagem de APP ou por interferir com o transporte e metabolismo do peptídeo (ALVES *et al.*, 2012).

- Obesidade

A obesidade também parece aumentar a suscetibilidade para a DA, não só pelas consequências que tem ao nível de disfunções vasculares, ou pelo facto de aumentar a propensão dos indivíduos a infeções bacterianas e virais provocando um aumento direto de inflamações sistémicas, como também pelos efeitos das hormonas secretadas pelo tecido adiposo. O próprio tecido adiposo branco contém elevada percentagem de macrófagos ativadas, que secretam constantemente citocinas pró-inflamatórias, estando o organismo de um indivíduo obeso em constante inflamação, o que contribui para a diminuição da resposta imunológica ao longo do tempo (ALVES *et al.*, 2012; HOLMES, 2017).

- Traumatismos cranianos

Como referenciado anteriormente, vários estudos identificam os traumatismos cranianos como um fator de risco da demência. Experimentalmente, estes episódios mostram que a ativação microglial pode persistir durante meses e anos após o evento. Mais uma vez, há uma resposta inflamatória crónica subsequente, sendo que se observou que há libertação de citocinas que aumentam os níveis de BACE-1, deslocando o processamento de APP para a via amiloidogénica (HOLMES, 2017). Têm sido realizados diversos estudos que mostram que os traumatismos cranianos que os jogadores de futebol americano (e de outros desportos violentos) sofrem repetidamente ao longo do tempo contribuem para doenças neurodegenerativas com uma componente de demência (CHEN *et al.*, 2018).

- Doença de Alzheimer – diabetes tipo 3?

Os estudos que descrevem a DA de início tardio como um tipo III de diabetes surgiram em 2005 quando anomalias no eixo hipotalâmico-hipofisário foram detetadas, através da examinação de tecido cerebral de doentes de Alzheimer em diferentes estádios da doença, onde se verificou que a expressão da insulina era inversamente proporcional ao estágio em que se encontravam. Adicionalmente, também se verificou que há uma diminuição de cerca de 80% nos Recetores de Insulina (RI) comparativamente a controlos saudáveis (STEEN *et al.*, 2005).

A insulina, os peptídeos *Insulin-Like Growth Factor* IGF-I e IGF-II e os RI são expressos no cérebro, nomeadamente em áreas como o hipocampo e córtex entorrinal. Apesar dos neurónios não serem insulino-dependentes, as vias de sinalização tanto da insulina como dos IGF medeiam processos de sobrevivência neuronal e de manutenção/regulação da função cognitiva. Assim sendo, constatou-se que as anomalias quer nos níveis de insulina ou IGF quer nas suas respetivas vias de sinalização no SNC afetam a cognição contribuindo para processos neurodegenerativos. (KRONER, 2009; PERLMUTTER, 2017; STEEN *et al.*, 2005).

Em doentes com a DA, observam-se reduções marcantes na expressão do ácido ribonucleico (*Ribonucleic Acid*, RNA) mensageiro da insulina, dos peptídeos *Insulin-Like Growth Factor* IGF-I e IGF-II e dos RI (STEEN *et al.*, 2005). Pesquisas revelaram que muitos dos componentes importantes da neurodegeneração do SNC que ocorrem na DA são mediados pela insulino-resistência no cérebro ao mesmo tempo que se observa diminuição da sua produção, surgindo a designação de DT3 (Diabetes Tipo 3) (KRONER, 2009). Um grupo de investigadores correlacionou a resistência à insulina, a hiperinsulinémia, a DM2 e a enzima que degrada a insulina (*Insulin Degrading Enzyme*, IDE) com a patogénese da DA, nomeadamente com lesões no citoesqueleto neuronal e com os depósitos A $\beta$  no cérebro (KRONER, 2009; PERLMUTTER, 2017; STEEN *et al.*, 2005). A hiperinsulinémia pode levar a uma diminuição da entrada de insulina na BHE devido à saturação dos níveis fisiológicos, contribuindo para a diminuição da insulina no cérebro com consequente diminuição da ativação dos RI causando insulino-resistência no tecido cerebral que se traduz na diminuição do volume do hipocampo e da *performance* cognitiva (COLE *et al.*, 2007).

A IDE é uma metaloprotease secretada pelas células da microglia que degrada não só a insulina como também peptídeos  $\beta$ - amiloide monoméricos, existindo competição entre estes dois substratos para a enzima. Em doentes com a DA os níveis de IDE estão diminuídos, essencialmente no hipocampo, uma vez que a diminuição da insulina no cérebro regula

negativamente a expressão da enzima que também é responsável na degradação destes peptídeos, contribuindo para a sua agregação e deposição em placas amióides (LUCHSINGER, 2008; SIMS-ROBINSON, *et al.*, 2011).

A diminuição dos níveis de insulina no cérebro e a insulinoresistência associada aumentam a ativação da cascata de sinalização mediada pela enzima glicogénio sintetase cinase 3 (*Glycogen Synthase Kinase 3*, GSK-3 $\beta$ ), que em circunstâncias normais está inibida. A GSK-3 $\beta$  é crucial na síntese do glicogénio, mostrando ser fundamental na regulação da glicose no sangue. Esta está envolvida na via de sinalização insulina /fosfatidilinositol 3-cinase/proteína cinase B (*Insulin/ Phosphatidylinositol 3-Kinase/ Protein Kinase B*, insulina/PI3K/Akt), que regula o metabolismo da glicose no cérebro, para além de que é uma das cinases que participa na fosforilação da tau. Assim, o aumento da atividade desta enzima pode levar a uma hiperfosforilação da tau, com conseqüente formação das tranças neurofibrilares que provocam neurotoxicidade, acabando por danificar o cérebro e afetar a função cognitiva. Em última análise, a GSK-3 $\beta$  é considerada uma cinase comum na transdução da sinalização da insulina e na fosforilação da proteína tau, por isso existem evidências suficientes que levam a crer que a GSK-3 $\beta$  é um potencial parâmetro de correlação entre o DM2 e a DA (KANDIMALLA *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2018).

## **VI. Diagnóstico Precoce e Biomarcadores**

Os sintomas da DA são, em muitos casos, confundidos pelos cuidadores, familiares e amigos com o envelhecimento normal, o que contribuiu para um diagnóstico tardio da doença. Além deste facto, mesmo por parte dos especialistas há falhas no diagnóstico desta patologia. Hoje em dia, existem técnicas que em combinação com estudos bioquímicos *in vivo* permitem o conhecimento da função cerebral. No entanto, o único método que estabelece o diagnóstico definitivo da DA é a análise histológica em co-relação com a natureza bioquímica de estudos *post mortem*. Atualmente, um indivíduo que suspeita sofrer de DA pode ser diagnosticado clinicamente com uma precisão de 90% (ALBERDI *et al.*, 2016; MASTERS *et al.*, 2015).

Em 1984, foram propostos critérios de diagnóstico clínico da DA pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) e pela *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA), que em vários estudos clínicos patológicos, apresentaram uma sensibilidade e especificidade de 80 e 70%, respetivamente. No ano de 1999, identificou-se o défice cognitivo ligeiro (MCI), definido como um estado intermediário entre a cognição normal e a demência, mostrando ser útil para definir pessoas que estão em



risco de desenvolver a DA. Com a caracterização da fase pré-clínica e de MCI dos processos fisiopatológicos da DA, estes critérios foram revistos e atualizados (REITZ, MAYEUX, 2014). Estes critérios, os mais utilizados atualmente, combinam padrões clínicos e neuropatológicos, onde abordam questões da história clínica do doente, do exame físico, de testes neuropsicológicos e testes laboratoriais (incluindo técnicas de neuroimagem) que permitem formular diagnósticos de “DA provável”, “DA possível” e “DA provável com evidência do processo fisiopatológico”, sendo que este último conceito está mais direcionado para a investigação (**Anexo I**) (MCKHANN *et al.*, 2012).

A revisão dos critérios originais deveu-se ao facto de não existir distinção clara com outros tipos de demências que ocorrem na população envelhecida, de não estarem incluídos resultados de avaliações morfológicas cerebrais e exames do LCR na tomada de decisão e a falta de conhecimento sobre a informação genética implicada na DA (MCKHANN *et al.*, 2011). Por conseguinte, o diagnóstico preciso da DA tem sido um dos temas de maior investigação nos últimos anos (ALVES *et al.*, 2012).

Hoje em dia tem-se conhecimento que é possível realizar testes genéticos que permitem a genotipagem das mutações dominantes autossómicas que são marcadores biológicos definitivos da doença (APP, PSEN1 e PSEN2) e a genotipagem da APOE. Os biomarcadores adicionais que foram identificados incluem biomarcadores de LCR, que com o auxílio da neuroimagem contribuem para aumentar a especificidade do diagnóstico, permitindo avaliar danos cerebrais. Nos últimos anos, estudos neuropatológicos observaram alterações patológicas que normalmente são encontradas na DA em indivíduos assintomáticos e, por esse motivo, o processo fisiopatológico da DA pode ser identificado, através do uso de biomarcadores, tanto em indivíduos assintomáticos como em doentes com a demência já instalada (ALBERDI *et al.*, 2016; ALVES *et al.*, 2012).

Um diagnóstico precoce da DA torna-se extremamente útil para os doentes, uma vez que lhes possibilita terem acesso a eventuais tratamentos que possam atrasar alguns dos sintomas, recorrer a programas de apoio e, além disso, permite-lhes participar na decisão do seu futuro, nomeadamente acerca dos seus cuidadores e da sua vida quotidiana. Adicionalmente, o diagnóstico precoce pode ajudar a melhorar a taxa de sobrevivência desta patologia. Assim, torna-se necessário o desenvolvimento de tecnologia que possa ajudar na deteção precoce da DA com base em mudanças subtis comportamentais e fisiológicas (ALBERDI *et al.*, 2016).

A imagiologia cerebral, para além de avaliar a atividade funcional do cérebro, ajuda a detetar alterações morfológicas que possam ocorrer aquando situações patológicas. Assim sendo, o cérebro pode ser examinado na sua função cognitiva (usando testes neuropsicológicos) e na sua morfologia, através de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) que deteta alterações do volume cerebral, nomeadamente a perda de tecido cerebral ao nível das áreas mais afetadas na DA (hipocampo e córtex entorrinal). Além disto, pode-se avaliar o seu metabolismo, através da Tomografia de Emissão de Positrões (*Positron Emission Tomography*, PET) e da Tomografia Computorizada por emissão de fóton único (*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT), que usam moléculas radioativas que avaliam a atividade metabólica dos neurónios. O composto B de Pittsburgh ( $^{11}\text{C}$ - PiB), molécula marcada com um isótopo radioativo do carbono, atravessa a BHE, tendo elevada afinidade para o A $\beta$ , permitindo não só o diagnóstico como também avaliar a progressão da DA. O composto  $^{18}\text{F}$ -FDG (Fluorodesoxiglicose) mede o consumo de glicose pelas células da glia e neurónios, o que é importante uma vez que existe hipometabolismo na DA. Por outro lado, o eletroencefalograma (EEG) é um exame que avalia a atividade elétrica cerebral (ALBERDI et al., 2016; ALVES et al., 2012; MASTERS et al., 2015).

- Biomarcadores

Os biomarcadores são parâmetros imprescindíveis para o diagnóstico precoce da DA. Os biomarcadores de diagnóstico, como o próprio nome indica permitem detetar a demência, quando esta já se encontra instalada. Por sua vez, os biomarcadores de previsão, embora não se encontrem ainda em uso clínico, são cada vez mais pesquisados, uma vez que permitem antever o início da doença, podendo ajudar na prevenção do seu desenvolvimento (MASTERS et al., 2015).

As proteínas circulam livremente entre o parênquima cerebral e o LCR, sendo possível detetar biomarcadores que refletem os processos metabólicos do cérebro neste fluido e que podem ser usados no auxílio do diagnóstico da DA em estádios iniciais. Por essa razão, a patologia amiloide deteta-se pela medição dos níveis de A $\beta$  (forma 40 e 42) e a patologia tau através dos níveis de t-tau -todas as isoformas- e p-tau no LCR. Na DA ou MCI os níveis de A $\beta$ 42 no LCR estão diminuídos, enquanto a t-tau e a p-tau estão aumentadas em comparação com indivíduos saudáveis. A avaliação combinada de A $\beta$ 37, A $\beta$ 38, A $\beta$ 39, A $\beta$ 40 e A $\beta$ 42 pode aumentar a sensibilidade e especificidade na previsão de progressão de MCI para DA. Através de estudos validados em indivíduos portadores de mutações autossómicas dominantes da DA, os níveis de A $\beta$ 42 no LCR podem estar elevados, pelo menos 30 anos antes dos sintomas,

sendo que posteriormente diminuem e pseudo-normalizam 20 anos antes da fase clínica. Estas alterações são acompanhadas por aumentos de t-tau no LCR, que atravessam o limiar “normal” 15 anos antes do início dos sintomas. Alterações estruturais que refletem a perda sináptica, como a atrofia no hipocampo, avaliadas por RMN iniciam-se cerca de 5 anos antes do início dos sintomas (ALBERT *et al.*, 2018). O facto de não haver concordância a nível dos estudos pode ser devido aos diversos fatores que influenciam os níveis de tau e A $\beta$  no LCR. Por exemplo, o facto de um indivíduo ser portador do APOE  $\epsilon$ 4 ou o próprio envelhecimento, têm tendência a experimentar uma aceleração da deposição de A $\beta$ 42 no cérebro e uma diminuição deste no LCR (ALBERDI *et al.*, 2016; ALVES *et al.*, 2012).

Diversos estudos demonstraram que, a combinação destes três biomarcadores do LCR (A $\beta$ 42, t-tau e p-tau) permite realizar um diagnóstico diferencial entre doentes de Alzheimer e controlos saudáveis, podendo mesmo ser usados em fases precoces, permitindo a definição das fases pré-clínicas (ALVES *et al.*, 2012). O aumento da intensidade da doença e uma progressão mais rápida desta mostrou relacionar-se com níveis elevados de t-tau e p-tau (JACK *et al.*, 2010).

Resumindo, apesar das técnicas de diagnóstico estarem em constante evolução, hoje em dia os principais biomarcadores de diagnóstico da DA estão relacionados com o processo de deposição amiloide no cérebro, o que se traduz, essencialmente, na diminuição dos níveis de A $\beta$ 42 no LCR e na imagiologia amiloide positiva através do exame PET-PiB. Por outro lado, há biomarcadores que estão relacionados com a degeneração ou lesão neuronal, nomeadamente os níveis elevados de t-tau e p-tau no LCR, a diminuição do metabolismo de glicose no cérebro detetado pelo exame <sup>18</sup>F-DG-PET nas regiões temporal e parietal, e a atrofia cerebral observada pela RMN no lobo temporal lateral, medial e basal e no córtex medial-parietal (ALVES *et al.*, 2012).

Os biomarcadores do LCR são os que mais se utilizam na prática clínica, no entanto é um método invasivo, dispendioso e de difícil recolha. Biomarcadores que pudessem ser avaliados através de fluidos como o sangue e a saliva têm sido alvo de investigação. No entanto, ao contrário destes últimos fluidos, o LCR continua a ser um fluido sem grande influência de componentes de matriz, o que o torna mais preciso (GLEERUP *et al.*, 2019).

No processo normal de envelhecimento ocorre a fragilização da BHE, assim a composição do sangue tende a aproximar-se da composição cerebral. Supondo que este fenómeno ocorre de forma precoce na DA, o sangue (mais propriamente o plasma) poderá contribuir com biomarcadores para o diagnóstico (GLEERUP *et al.*, 2019). Os possíveis

biomarcadores plasmáticos da DA compreendem pequenas proteínas ou proteínas lipofílicas e proteínas capazes de atravessar com a ajuda de transportadores a BHE. Em indivíduos saudáveis os níveis de A $\beta$  no plasma mantêm-se constantes, por sua vez, em indivíduos com a DA, onde há deposição deste em placas amiloides, a relação entre o parênquima cerebral e os níveis de A $\beta$  no plasma, não estão bem esclarecidos. No entanto, na FAD e no Síndrome de Down, níveis totais deste peptídeo e os níveis de A $\beta$ 42 no plasma encontram-se elevados. Há evidências de que o nível elevado de A $\beta$ 42 funciona como fator de risco (ou seja, como biomarcador de previsão) para a SAD, enquanto níveis decrescentes da relação A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 indicam o início da doença (ALVES *et al.*, 2012). De várias outras moléculas que foram identificadas como possíveis biomarcadores plasmáticos de previsão para a DA, destacam-se o colesterol elevado, a homocisteína ou proteínas relacionadas com a inflamação, como a proteína C-reativa, IL-1 $\beta$ , TNF e IL-6 (ALVES *et al.*, 2012). O aminoácido metionina está presente em diversos alimentos, como frutos secos, carne de vaca, de borrego, queijo, peru, carne de porco, marisco, soja, ovos, laticínios ou feijões. Este aminoácido é convertido, no organismo, em homocisteína, que por sua vez, é novamente convertido em metionina ou cisteína. No entanto esta conversão requer vitamina B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, ácido fólico e aminoácido betaína. Se os níveis destes compostos nos indivíduos não estiverem nos limites saudáveis, há uma acumulação de homocisteína que danifica os vasos sanguíneos e o tecido cerebral. Qualquer valor acima dos 6  $\mu$ m/L pode constituir um fator de risco. No entanto, estas moléculas estão envolvidas em vários processos fisiológicas, carecendo de mais estudos para as poder especificar para concluir sobre a previsão do desenvolvimento da DA (BREDESEN, 2018).

Uma amostra de saliva poderia ser uma alternativa válida para o LCR ou para o sangue, uma vez que recolher uma amostra deste fluido torna-se fácil, barato e não invasivo. Assim, um biomarcador de saliva válido e reproduzível seria preferível a outros biomarcadores atuais que requerem técnicas invasivas para o seu doseamento. Para isso, a ciência têm-se debruçado sobre este assunto. Estudos relatam que as proteínas do SNC são excretadas na saliva. Na DA o sistema nervoso autónomo (SNA) está comprometido, uma vez que diversas estruturas do SNC afetadas pela doença estão implicadas na regulação do SNA. Foi levantada a hipótese de que o défice na função colinérgica central observada na DA provavelmente levaria à disfunção autossómica (FEMMINELLA *et al.*, 2014). Estudos referenciam que a DA degenera terminais nervosos no sistema colinérgico que regula, para além do sistema cardiovascular, o SNA, podendo essas alterações serem observadas na fase pré-clínica. Uma vez que o SNA, através da inervação colinérgica, controla a secreção de saliva por parte das glândulas salivares, qualquer perturbação do seu normal funcionamento, como visto na DA, poderá afetar a

produção e consequente composição da saliva. Estas alterações poderão espelhar alterações patológicas do SNC. Estudos adicionais mostraram que a maioria dos biomarcadores sanguíneos também poderão ser encontrados na saliva, uma vez que as proteínas do sangue podem passar para a saliva. Alguns autores também sugerem que certos biomarcadores da DA, como o A $\beta$ 42, são expressos ou produzidos nas glândulas salivares (GLEERUP *et al.*, 2019). É importante ressaltar que o reconhecimento da disautonomia, além de possível biomarcador de diagnóstico precoce, ajudaria a prevenir as complicações incapacitantes que aumentam o risco de morbidade, institucionalização e mortalidade nesses indivíduos (FEMMINELLA *et al.*, 2014).

## **VII. Fatores Protetores**

Atualmente ainda não existe nenhuma intervenção farmacológica que possa prevenir a DA, porém pensa-se que um efeito protetor possa advir da melhoria do estilo de vida, nomeadamente através de uma alimentação cuidada e prática regular de exercício físico (CORREIA *et al.*, 2015).

### **i. Dieta**

Estudos realizados em indivíduos cognitivamente saudáveis, sem DM2, demonstraram que níveis constantemente mais elevados de glicose em jejum do que aqueles recomendados pela Organização Mundial de Saúde (70-110 mg/dL) estavam associados a uma diminuição do volume cerebral. Essas evidências foram conseguidas por observação de que estes níveis aumentados estão associados a um aumento da inflamação sistémica, que se pode tornar crónica acabando por causar atrofia cerebral, uma vez que contribui para a neurodenervação. Adicionalmente, níveis de glicose não regulados no plasma, podem potenciar processos inflamatórios por aumento da função da coagulação, elevando o risco de trombose, microembolia, derrames clínicos e subclínicos que consequentemente contribuem para o envelhecimento cerebral, e em particular, para o comprometimento da integridade do hipocampo, uma vez ser a área cerebral mais sensível a situações de hipoperfusão e a fatores ambientais causadores de stress (CHERBUIN *et al.*, 2012).

A glicose é uma fonte de energia essencial para o metabolismo cerebral, no entanto, em pessoas idosas um padrão alimentar rico em Hidratos de Carbono (HC) e açúcares simples pode interromper o metabolismo da própria glicose e da insulina. Estas alterações poderão conduzir ao desenvolvimento de DM2, possível DM3 e estarem implicadas no desenvolvimento de MCI e consequente DA (CHERBUIN *et al.*, 2012; ROBERTS *et al.*, 2012).

Por outro lado, a elevada ingestão calórica (determinada pelas calorias fornecidas pelos macronutrientes) tem sido associada a um risco aumentado de comprometimento cognitivo. Ao invés, a restrição calórica tem-se associado com a diminuição da deposição  $\beta$ - amiloide no parênquima cerebral. Dada a co-relação dos macronutrientes com o metabolismo da glicose, com a integridade neuronal e com a função cognitiva, é possível estabelecer que a ingestão relativa destes possa ter um papel na etiologia ou ser um marcador de comprometimento cognitivo tardio (ROBERTS *et al.*, 2012).

De facto, foi realizado um estudo de coorte (n = 937) prospetivo que investigou a associação entre a percentagem de energia diária (calorias) proveniente dos macronutrientes e a incidência de MCI ou demência em participantes idosos (idade mediana de 79,5 anos) que foram seguidos durante uma mediana de 3,7 anos. Os participantes selecionados apresentavam outras comorbidades como hipertensão, DM2, sintomas depressivos, doenças coronárias ou já tinham sofrido algum AVC. No início do estudo e a cada 15 meses, os participantes foram avaliados através de uma avaliação neurológica, usando a escala de avaliação de demência clínica, e de testes neuropsicológicos para um possível diagnóstico de MCI, tendo sido selecionados apenas indivíduos com cognição dita normal. Foi realizada a computorização da percentagem total de energia proveniente da proteína, dos HC e da gordura total da dieta. Entre os 937 indivíduos que se apresentavam como cognitivamente saudáveis no início do estudo de coorte, 200 desenvolveram MCI. O risco de desenvolver MCI ou demência foi elevado em indivíduos com alta ingestão de HC e mostrou-se reduzido em indivíduos com alta percentagem de proteína e gordura (ROBERTS *et al.*, 2012).

Assim, pode-se concluir que um padrão alimentar com ingestão calórica relativamente alta de HC e baixa ingestão calórica de gordura e proteínas pode aumentar o risco de MCI ou demência em pessoas idosas. Em contrapartida, proporções equilibradas de calorias diárias derivadas dos macronutrientes mantêm a integridade neuronal e função cognitiva ideal em idosos (ROBERTS *et al.*, 2012).

Recentemente, identificou-se o glúten, uma proteína dietética presente, essencialmente, no trigo (fundamental para o processo de fermentação), introduzida na alimentação humana há cerca de 10 mil anos, como causador de patologias não só a nível do intestino, como também na pele e sistema nervoso. Qualquer pessoa que seja intolerante ao glúten desencadeia reações que levam a processos inflamatórios, sendo que existem indivíduos com queixas gastrointestinais e outros que não apresentam qualquer tipo de sintoma. Assim, o sistema imunológico pode continuar a libertar mediadores inflamatórios de uma forma “silenciosa”, podendo tornar a parede do intestino vulnerável desencadeando uma condição

designada de “síndrome do intestino irritável”, o que torna o indivíduo ainda mais suscetível de desenvolver mais intolerâncias alimentares. Atualmente pensa-se que a inflamação intestinal está associada a muitas doenças cerebrais. A intolerância ao glúten, especificamente, caracteriza-se pela produção de anticorpos anti-gliadina – um componente desta proteína. A ligação do anticorpo à proteína contribui para a exacerbação da cascata inflamatória. Além do mais, identificou-se que estes anticorpos podem ligar-se a proteínas específicas presentes no cérebro que se assemelham à gliadina (PERLMUTTER, 2017).

O professor Marios Hadjivassiliou, um dos maiores investigadores desta área científica, mostrou que a intolerância ao glúten é bastante comum em doentes com doenças neurológicas de causa idiopática, tendo demonstrado que doentes com DA têm maior prevalência sérica de anticorpos anti-gliadina em comparação com indivíduos saudáveis ou com distúrbios neurológicos de etiologia conhecida. O professor também afirmou, com base em estudos que realizou, que as manifestações neurológicas da sensibilidade a esta proteína podem ocorrer sem o envolvimento prévio do intestino, ou seja as pessoas intolerantes ao glúten podem ter problemas a nível cerebral sem qualquer tipo de problema gastrointestinal. Demonstrou que apenas um terço de todos os doentes, em estudo, com distúrbios neurológicos associados à sensibilidade ao glúten apresentavam, após realização de biópsia, alterações histológicas a nível das vilosidades duodenais, inferindo que existem casos de doentes em que o distúrbio imunológico é essencialmente direcionado ao sistema nervoso com pouco ou nenhum dano no intestino (HADJIVASSILIOU *et al.*, 2002). Uma vez que o glúten está muito presente na maioria dos alimentos processados, e que o seu consumo é em demasia, as pessoas que não estejam diagnosticadas com intolerância devem, também, reduzir o seu consumo, uma vez que com a idade as intolerâncias alimentares tendem a aparecer, e com elas inflamações crónicas (PERLMUTTER, 2017).

Um dos fatores com importância evidente para o normal funcionamento dos neurónios é o fornecimento de nutrientes adequados. Uma dieta de estilo mediterrânico, caracterizada por uma alta ingestão de frutas, vegetais, peixe, com o azeite como fonte primária de gordura monoinsaturada, e um baixo consumo de carne vermelha e de aves, laticínios, enchidos e gorduras com alto teor de ácidos gordos saturados tem sido relatada como tendo efeitos benéficos no que toca à incidência do declínio cognitivo (REITZ, MAYEUX, 2014).

Diversos estudos epidemiológicos têm vindo a demonstrar os benefícios neuroprotetores de nutrientes presentes na dieta mediterrânica, dos quais se destacam os ácidos gordos polinsaturados ómega 3, *Eicosapentaenoic Acid* (EPA) e *Docosahexaenoic Acid* (DHA), presentes no peixe, envolvidos na plasticidade neuronal e os micronutrientes como

as vitaminas do complexo B, vitamina D e antioxidantes (vitaminas E e C, bastante presentes na fruta e vegetais) sobre os neurónios, essencialmente no decorrer do envelhecimento. Para além de alguns compostos do SNC serem dependentes destes nutrientes essenciais, a deficiência destes, acelera o envelhecimento, o desenvolvimento de cancro e a degeneração neuronal, causando potencial declínio do normal funcionamento do cérebro com o avanço da idade (MOHAJERI *et al.*, 2015; REITZ, MAYEUX, 2014). No entanto, há evidências de que a proteção fornecida pelos ácidos gordos ómega 3 só teria efeito em indivíduos não portadores do alelo APOE  $\epsilon$ 4 (REITZ, MAYEUX, 2014).

O cérebro é o órgão do corpo humano mais rico em ácidos gordos, nomeadamente o ácido araquidónico (ómega 6) -presente em todos os frutos oleaginosos- e DHA e EPA (ómega 3). Contudo, este não os sintetiza na quantidade suficiente, e por isso é necessário que sejam ingeridos diariamente na dieta. Para que ocorra um equilíbrio é necessário que sejam consumidos numa proporção ideal de ómega 6/ ómega 3 de 4:1. Se concentração de DHA sérica for baixa, este funciona como fator de risco para o declínio cognitivo em adultos idosos saudáveis. A maior ingestão de DHA é inversamente correlacionada com o risco relativo de DA. Este facto foi revelado através de um estudo que relatou que a suplementação com DHA num grupo de indivíduos idosos saudáveis (sem DA), apenas com diagnóstico de declínio cognitivo relacionado com a idade, mostrou ter benefícios na melhoria das funções cognitivas em comparação com o grupo placebo, ao fim de 24 semanas (YURKO-MAURO *et al.*, 2010). Mesmo em estudos com animais foi demonstrado que a administração de ácidos gordos polinsaturados tem impacto em diversas vias intracelulares implicadas na patogénese da DA, por exemplo na modelação do processamento proteolítico da APP, diminuindo a produção do peptídeo A $\beta$  sobretudo no hipocampo, diminuindo, por conseguinte, a sua acumulação (COLE *et al.*, 2009).

Como já foi referido, o stress oxidativo (através do aumento de produção de ROS) parece estar envolvido na patogénese da DA e por essa razão a ingestão de ácidos gordos deve ser complementada com a ingestão de antioxidantes (vitamina C e vitamina E) para potenciar os efeitos benéficos na cognição e flexibilidade das membranas celulares, ajudando tanto na prevenção como no retardamento da progressão da doença (REITZ, MAYEUX, 2014). Apesar de estudos epidemiológicos prospetivos mostrarem que os antioxidantes parecem ter um papel central na prevenção do desenvolvimento de demências, os ensaios clínicos com suplementação isolada ou com combinação de vitamina E e C,  $\alpha$ -tocoferol e  $\beta$ -caroteno ainda são controversos, por não terem sido observados benefícios relevantes. Ainda



assim, é recomendável fazer uma ingestão adequada destes micronutrientes através da dieta (CORREIA *et al.*, 2015).

É igualmente importante a ingestão, quer seja através da dieta ou da suplementação de vitaminas do complexo B, ácido fólico e vitamina D. Os recetores de vitamina D são comuns no tecido cerebral e constatou-se que a forma biologicamente ativa da vitamina D (colecalfiferol) tem efeitos neuroprotetores, nomeadamente na depuração da placa amiloide. Da mesma forma, verificou-se, por meio de estudos observacionais, que o risco de comprometimento cognitivo foi até quatro vezes superior em indivíduos idosos com níveis sanguíneos baixos desta vitamina (<25 nmol/L) em comparação com indivíduos com níveis normais ( $\geq 75$  nmol/L). No entanto, estudos e ensaios clínicos randomizados são necessários para esclarecer as relações temporais e causais entre a vitamina D e a demência (SONI *et al.*, 2012).

## ii. Exercício Físico

A literatura epidemiológica fornece evidências de que o aumento da prática de exercício físico está associado a um menor risco de desenvolver demência no final da vida. Além destes factos, ensaios randomizados utilizando métodos de neuroimagem sugerem que a atividade física pode reduzir o risco de comprometimento cognitivo, uma vez que promove o aumento das áreas cerebrais do córtex pré-frontal e do hipocampo, envolvidas na formação de memória, o que poderá aumentar a atividade funcional do cérebro nestas regiões. Estudos longitudinais adicionais, mostraram que estas evidências são melhor observadas em indivíduos que iniciaram a prática regular de exercício físico mais cedo (ERICKSON *et al.*, 2012).

Adicionalmente, estudos observacionais demonstram que indivíduos que pratiquem uma atividade física regular têm um menor risco para a DA, assim sendo, indivíduos que se exercitem na vida adulta estão menos propensos a desenvolver demência depois dos 65 anos, em comparação com pessoas sedentárias (REITZ, MAYEUX, 2014).

Conclui-se que a prática de exercício físico durante a adolescência e, em menor grau, ao longo de toda a vida, traz benefícios no que diz respeito a melhorias da *performance* cognitiva. Ao contrário, a inatividade física na adolescência contribui para comorbidades futuras, como obesidade e DM2, que por sua vez são fatores de risco para a DA (SOLOMON *et al.*, 2012).

Estudos de coorte prospetivos comprovaram que a prática de exercícios aeróbicos como 40 minutos de caminhada rápida, realizada três vezes por semana, reduzem a atrofia cerebral e melhoram funções cognitivas, entre elas a memória (DEFINA *et al.*, 2013).

No entanto, existem muitas questões por responder e por isso estudos futuros devem abordar a relação dose-resposta com a atividade física necessária para modificar os níveis de aptidão cognitiva contribuindo para recomendações de saúde pública para a prevenção da demência (DEFINA *et al.*, 2013).

## VIII. Alvos terapêuticos na DA

Sendo a etiologia da DA multifatorial e a fisiopatologia bastante complexa torna-se um grande desafio para a ciência a descoberta de terapêuticas eficazes (ANAND *et al.*, 2014).

Atualmente, os fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a DA apenas atuam na melhoria parcial e temporária dos sintomas cognitivos. Assim, estas focam-se na disfunção colinérgica e glutamatérgica. Consequentemente, são os Inibidores da Acetilcolinesterase (*Acetylcholinesterase Inhibitor*, IACHEs) e os antagonistas de recetores do glutamato do tipo NMDA as duas classes de fármacos aprovadas para controlar os sintomas de DA. Os objetivos clínicos do tratamento da DA passam não só por aliviar os sintomas cognitivos, comportamentais e neuropsicológicos, como também diminuir a progressão da doença. No entanto, estes fármacos não conseguem prevenir, interromper ou reverter a doença (ANAND *et al.*, 2014; HUANG, MUCKE, 2012).

A enzima acetilcolinesterase, libertada pelos terminais pré-sinápticos promove a hidrólise da ACh (neurotransmissor importante nos processos de memória) na fenda sináptica. Os IACHEs são fármacos aprovados para a DA leve a moderada, uma vez que, na prática clínica, mostraram ter efeito benéfico ao nível do défice cognitivo, pois impedem a degradação da ACh, aumentando a sua disponibilidade na fenda sináptica, com o conseqüente aumento da estimulação pós-sináptica dos recetores colinérgicos. Estes fármacos também mostraram melhorar os sintomas comportamentais do foro neuropsiquiátrico, como a apatia, irritabilidade e ansiedade. Em relação aos seus efeitos adversos mais comuns destacam-se a disfunção gastrointestinal, anorexia e distúrbios do sono. A bradicardia e a síncope são os efeitos secundários que mais preocupam os clínicos, sendo aconselhável avaliar a bradicardia pré-existente, a condução cardíaca com eletrocardiograma e monitorizar a pressão arterial. O donepezilo, a galantamina e a rivastigmina são os três fármacos disponíveis nesta classe, por via oral. A rivastigmina também existe na forma de adesivo transdérmico, possuindo menos efeitos adversos em comparação com a sua forma oral (ALVES *et al.*, 2012; MASSOUD *et al.*, 2010).

Estudos demonstraram que o aumento dos efeitos excitatórios do neurotransmissor glutamato, devido a uma sobre-estimulação dos recetores NMDA, pode ter um papel na

patogênese da DA. A memantina funciona como antagonista não-competitivo destes recetores e está aprovada para a DA moderada a grave onde também mostrou ter efeitos benéficos no desempenho cognitivo, uma vez que protege os neurónios da excitotoxicidade sem impedir a ativação fisiológica do recetor NMDA, importante para a função cognitiva (ALVES *et al.*, 2012). Ensaio clínico comprovaram o efeito adicional da memantina em pacientes com DA moderada a grave ao administrar, concomitantemente, doses estáveis de donepezilo. O donepezilo é bem absorvido por administração oral e, normalmente bem tolerado, sendo que as reações adversas são pouco frequentes, no entanto as mais comuns incluem tonturas, cefaleias, sonolência e confusão (ALVES *et al.*, 2012; MASSOUD *et al.*, 2010).

Tanto os fármacos colinérgicos como a memantina promovem a estabilização da cognição ao fim de 6 meses após o início do tratamento (ALVES *et al.*, 2012).

Para além destes fármacos que atuam, essencialmente, a nível da diminuição da severidade dos sintomas da DA, proporcionando uma melhoria temporária no comprometimento da cognição, são, muitas vezes, utilizados, em simultâneo, fármacos antipsicóticos, antidepressivos e benzodiazepinas de modo a melhorarem sintomas comportamentais associadas a este tipo de demência (ALVES *et al.*, 2012).

No entanto, ao longo das últimas décadas, a evolução do conhecimento sobre os mecanismos moleculares e celulares da DA proporcionou um aumento significativo na compreensão desta patogênese. Assim, têm sido desenvolvidas diversas estratégias que visam modificar a progressão da doença. Os principais desenvolvimentos focam-se em terapias direcionadas às enzimas secretases, dada a sua implicação no processamento proteolítico da APP e consequente, geração de A $\beta$  (ANAND *et al.*, 2014).

A  $\alpha$ -secretase cliva a APP dentro da região da formação do peptídeo A $\beta$ , não conduzindo, portanto, à formação de placas amiloides, sugerindo que um aumento da atividade de enzimas com esta atividade possa levar a uma diminuição de A $\beta$ . Pelo contrário a  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretase têm um papel central na produção deste peptídeo, e por essa razão a inibição ou modulação destas duas enzimas pode levar à redução das concentrações de A $\beta$  no parênquima cerebral (STROOPER *et al.*, 2010).

Os inibidores da  $\beta$ -secretase, também conhecida como BACE I, a enzima que inicia a produção de A $\beta$  por clivagem do domínio extracelular de APP, representam um potencial alvo primordial não só na diminuição das concentrações cerebrais de A $\beta$ , como na prevenção e tratamento da DA. Apesar de vários inibidores promissores da BACE I estarem já ser testados

em ensaios clínicos em humanos, há diversas questões por responder acerca destes fármacos, nomeadamente a sua segurança, o nível ótimo de inibição da enzima de modo a alcançar eficácia sem efeitos adversos significativos e qual o estágio da doença em que estes apresentam maior potencial terapêutico (YAN, VASSAR, 2014).

## **IX. Conclusão**

Em modo de conclusão, e tendo em conta todos os aspetos referidos nesta monografia, a investigação no âmbito da DA é visível, não só pelo foco no desenvolvimento de métodos de diagnóstico precoce, como em identificação de potenciais alvos terapêuticos. No entanto, ainda não estão totalmente esclarecidos todos os mecanismos patológicos envolvidos na doença. Enquanto a própria etiologia permanecer com lacunas, existirá sempre uma condicionante em eventuais desenvolvimentos de novas terapias e novos métodos de diagnóstico.

Tem sido demonstrado ao longo dos anos, que não basta ter o componente genético para o desenvolvimento da doença. Existe uma variedade de fatores modificáveis que podem prevenir ou atrasar o aparecimento desta doença. Infelizmente, o sedentarismo faz parte da sociedade do século XXI e com ele surgem cada vez mais patologias, nomeadamente doenças neurodegenerativas que levam à morte. Assim, torna-se imprescindível alertar toda a comunidade a adaptar estilos de vida saudáveis.

O farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, deve estar sempre a par de todos os avanços científicos. Este não se deve focar, apenas, no uso racional do medicamento, mas também na transmissão do seu conhecimento acerca de medidas preventivas contra a DA que possam ajudar a população a ficar mais alerta. O farmacêutico, pela relação tão próxima com os doentes, deve reconhecer os sintomas que possam despoletar o desenvolvimento de demência, assim como como informar os cuidadores de técnicas e cuidados para este reconhecimento.

Ainda assim, é crucial continuar a apostar na investigação científica da DA, para que num futuro próximo, possamos retardar a progressão desta patologia, assim como poder curar indivíduos em fases pré-clínicas assintomáticas da doença.

## X. Referências Bibliográficas

- 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.
- ALBERT, M.; ZHU, Y.; MOGHEKAR, A.; MORI, S.; MILLER, M., I.; SOLDAN, A.; PETIGREW, C.; SELNES, O.; LI, S.; WANG, M.-C. - **Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years.** *Brain*, 141: 3 (2018) 877–887.
- ALVES, L.; CORREIA, A. S.; MIGUEL, R.; ALEGRIA, P.; BUGALHO, P. - **Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review.** *Frontiers in Neurology*, 3: 63 (2012) 1–20.
- ALZHEIMER ASSOCIATION - **Stages of Alzheimer's Disease**, atual. (2015). [Acedido a 28 de junho 2019]. Disponível na Internet: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/stages>
- ANAND, R.; GILL, K. D; MAHDI, A. A. - **Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future.** *Neuropharmacology*, 76: PART A (2014) 27–50.
- 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*, 89:1 (2016) 5–21.
- BAIG, S.; Joseph, S. A.; TAYLER, H.; ABRAHAM, R.; OWEN, M. J.; WILLIAMS, J.; KEHOE, P. G.; LOVE, S. - **Distribution and Expression of Picalm in Alzheimer Disease.** *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 69:10 (2010) 1071–1077.
- BARAGE, S., H.; SONAWANE, K., D. - **Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease.** *Neuropeptides*, 52 (2015) 1–18.
- BEKRIS, L., M.; YU, C.-E.; BIRD, T.; TSUANG, D., W. - **Genetics of Alzheimer Disease.** *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 23:4 (2010) 213–227.
- BOHNEN, N. I.; GROTHE, M. J.; RAY, N. J.; MÜLLER, M. L. T. M.; TEIPEL, S J. - **Recent Advances in Cholinergic Imaging and Cognitive Decline—Revisiting the Cholinergic Hypothesis of Dementia.** *Current Geriatrics Reports*, 7:1 (2018) 1–11.
- BREDESE, D. - **Neuronal apoptosis: genetic and biochemical modulation.** In: **Apoptosis II: The Molecular Basis of Apoptosis in Disease.** Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, (1994) 397–421.
- BREDESEN, D. - **Apoptosis and Dependence Receptors: A Molecular Basis for Cellular Addiction.** *Physiological Reviews*, 84:2 (2004) 411–430.

- BREDESEN, D.- **The End of Alzheimer: The First Program to Prevent and Reverse Cognitive Decline.** 1ªEd. Alfragide: Lua de Papel, 2018. ISBN: 978-989-23-4225-2.
- BREITNER, J. C. S.; BAKER, L. D.; MONTINE, T. J.; MEINERT, C. L.; LYKETSOS, C. G.; ASHE, K. H.; BRANDT, J.; CRAFT, S.; EVANS, S. E.; GREEN, R. C.; SALEEM, I.; MARTIN, B.; MULLAN, M.; SABBAGH, M., TARIOT, P..N. - **Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial.** *Alzheimer's and Dementia*, 7:4 (2011) 402–411.
- CHEN, S. T.; SIDDARTH, P.; MERRILL, D. A.; MARTINEZ, J.; EMERSON, N. D.; LIU, J.; WONG, K. P.; SATYAMURTHY, N.; GIZA, C. C.; HUANG, S. C.; FITZSIMMONS, R. P.; BAILES, J.; OMALU, B.; BARRIO, J.R.; SMALL, G.W. - **FDDNP-PET Tau brain protein binding patterns in military personnel with suspected chronic traumatic encephalopathy.** *Journal of Alzheimer's Disease*, 65:1 (2018) 79–88.
- CHERBUIN, N.; SACHDEV, P.; ANSTEY, K. J. - **Higher normal Fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy the path study.** *Neurology*, 79:10 (2012) 1019–1026.
- CLINE, E. N.; BICCA, M. A.; VIOLA, K.L.; KLEIN, W.L. - **The Amyloid- $\beta$  Oligomer Hypothesis: Beginning of the Third Decade.** *Journal of Alzheimer's Disease*, 64:s1 (2018) S567–S610.
- COLE, A.; ASTELL, A.; GREEN, C.; SUTHERLAND, C. – **Molecular connexions between dementia and diabetes.** *Neuroscience Biobehavioral reviews*, 31:7 (2007) 1046–1063.
- COLE, G. M.; MA, Q. L.; FRAUTSCHY, S. A. - **Omega-3 fatty acids and dementia.** *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 81:2–3 (2009) 213–221.
- COLLOBY, S. J.; MCKEITH, I. G.; WYPER, D. J.; O'BRIEN, J. T.; TAYLOR, J. P. - **Regional covariance of muscarinic acetylcholine receptors in Alzheimer's disease using (R, R) [123I]-QNB SPECT.** *Journal of Neurology*, 262:9 (2015) 2144–2153.
- CORREIA, A.; FILIPE, J.; SANTOS, A; GRAÇA, P. – **Nutrição e Doença de Alzheimer.** Lisboa: Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável – Direção-Geral da Saúde, 2015. ISBN 978-972-675-229-5.
- COYLE, J. T.; PRICE, D. L.; DELONG, M. R. - **Alzheimer's Disease: A Disorder of Cortical Cholinergic Innervation .** *Science*, 219:4589 (1983) 1184–1190.
- CUMMINGS, J. L. - **Alzheimer's Disease.** *New England Journal of Medicine*, 351: 1 (2004) 56–67.

DEFINA, L. F., WILLIS, B. L., RADFORD, N. B., GAO, A., LEONARD, D., HASKELL, W. L., WEINER, M. F., BERRY, J. D. - **The Association Between Midlife Cardiorespiratory Fitness Levels and Later-Life Dementia.** *Annals of Internal Medicine*, 158:3 (2013) 162–168.

DEUTSCH, J. A. - **The Cholinergic Synapse and the Site of Memory.** *Science*, 174:4011 (2006) 788–794.

ERICKSON, K. I.; WEINSTEIN, A. M.; LOPEZ, O. L. - **Physical Activity, Brain Plasticity, and Alzheimer's Disease.** *Archives of Medical Research*, 43:8 (2012) 615–621.

FEMMINELLA, G., D.; RENGO, G., KOMICI, K.; IACOTUCCI, P.; PETRAGLIA, G.; DE LUCIA, C.; CANONICO, V.; BONADUCE, D.; LEOSCO, D.; FERRARA, N. - **Autonomic dysfunction in Alzheimer's disease: tools for assessment and review of the literature.** *Journal of Alzheimer's disease*, 42:2 (2014) 369–377.

FERREIRA, S.; WILLIAM, K. - **The A $\beta$  oligomer hypothesis for synapse failure and memory loss in Alzheimer's disease.** *Neurobiology of Learning and Memory*, 96:4 (2011) 529–543.

FERREIRA-VIEIRA, T. H.; GUIMARÃES, I. M.; SILVA, F.R.; RIBEIRO, F. M. - **Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System.** *Current Neuropharmacology*, 14:1 (2016) 101–115.

GALVAN, V.; GOROSTIZA, O., F.; BANWAIT, S.; ATAIE, M.; LOGVINOVA, A., V.; SITARAMAN, S.; CARLSON, E.; SAGI, S., A.; CHEVALLIER, N.; JIN, K.; GREENBERG, D., A.; BREDESEN, D. - **Reversal of Alzheimer's-like pathology and behavior in human APP transgenic mice by mutation of Asp664.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103:18 (2006) 7130–7135.

GANCY, S. - **The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease.** *Journal of Clinical Investigation*, 115:5 (2005) 1121–1129.

GLEERUP, H. S.; HASSELBALCH, S. G.; SIMONSEN, A. H. - **Biomarkers for Alzheimer's Disease in Saliva: A Systematic Review.** *Disease Markers*, (2019) 1–11.

GOLDSCHNEIDER, D., MEHLEN, P. - **Dependence receptors: a new paradigm in cell signaling and cancer therapy.** *Oncogene*, 29 (2010) 1865 – 1882.

GRIFFIN, W.; SHENG, J.; GENTLEMAN, S.; GRAHAM, D.; MRAK, R.; ROBERTS, G. - **Microglial interleukin-1 alpha expression in human head injury: correlations with**

**neuronal and neuritic fl-amyloid precursor protein expression.** Neuroscience Letters, 1:76 (1994) 133–136.

HADJIVASSILIOU, M.; GRÜNEWALD, R., A.; DAVIES-JONES, G., A., B. - **Gluten sensitivity as a neurological illness.** Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 72:5 (2002) 560–563.

HENEKA, M. T. - **Inflammasome activation and innate immunity in Alzheimer's disease.** Brain Pathology, 27:2 (2017) 220–222.

HOLMES, C. - **Inflammation in Alzheimer's disease.** Dementia. 4<sup>th</sup>Ed (2017) 508–518.

HUANG, Y.; MUCKE, L. - **Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies.** Cell, 148:6 (2012) 1204–1222.

ITOH, T.; IMANO, M.; NISHIDA, S.; TSUBAKI, M.; HASHIMOTO, S.; ITO A.; SATOU, T. - **Expression and Cerebral Function of Amyloid Precursor Protein After Rat Traumatic Brain Injury.** Alzheimer's Disease Pathogenesis-Core Concepts, Shifting Paradigms and Therapeutic Targets, 3:1 (2012) 103–109.

ITTNER, L. M.; GÖTZ, J. - **Amyloid- $\beta$  and tau--a toxic pas de deux in Alzheimer's disease.** Nature Reviews Neuroscience, 12:2 (2011) 65–72.

JACK, C.; KNOPMAN, D. S.; JAGUST, W. J.; SHAW, L. M.; AISEN, P. S.; WEINER, M. W.; PETERSEN, R. C.; TROJANOWSKI, J., Q. - **Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade.** The Lancet Neurology, 9:1 (2010) 119–128.

JAHN, M. D. – **Memory loss in Alzheimer's disease.** Dialogues in Clinical Neuroscience, 15:4 (2013) 445–451.

KANDIMALLA, R.; THIRUMALA, V.; REDDY, P. H. - **Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal.** Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease, 1863:5 (2017) 1078–1089.

KARRAN, E.; MERCKEN, M.; STROOPER, B. - **The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of therapeutics.** Nature Reviews Drug Discovery, 10:9 (2011) 698–712.

KOLAROVA, M.; GARCIA-SIERRA, F.; BARTOS, A.; RICNY, J.; RIPOVA, D. - **Structure and Pathology of Tau Protein in Alzheimer Disease.** International Journal Alzheimer's Disease, (2012) 1–13.



KRONER, Z. – **The relationship between Alzheimer’s disease and diabetes: Type 3 diabetes?**. *Alternative Medicine Review*, 14:4 (2009) 373–379.

KRSTIC, D.; KNUESEL, I. - **Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease**. *Nature Reviews Neurology*, 9:1 (2013) 25–34.

LAMBERT, J. C., HEATH, S., EVEN, G., CAMPION, D., SLEEGERS, K., BULLIDO, M. J. - **Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *CRI* associated with Alzheimer’s disease**. *Nature Genetics*, 41:10 (2009) 1094–1099.

LORENZO, A.; YUAN M.; ZHANG Z.; PAGANETI P. A.; STURCHLER-PIERRAT, C.; STAUFENBIEL, M.; MAUTINO, J.; VIGO, F., S.; SOMMER B.; YANKNER, B., A. **Amyloid  $\beta$  interacts with the amyloid precursor protein: a potential toxic mechanism in Alzheimer’s disease**. *Nature Neuroscience*, 3:5 (2000) 460–464.

LOURENÇO, F. C.; GALVAN, V.; FROMBONNE, J.; CORSET, V.; LLAMBI, F.; MÜLLER, U.; BREDESEN, D. E.; MEHLEN, P. - **Netrin-1 interacts with amyloid precursor protein and regulates amyloid- $\beta$  production**. *Cell Death and Differentiation*, 16:5 (2009) 655–663.

LUCHSINGER, J. A. - **Adiposity, hyperinsulinemia, diabetes and Alzheimer’s disease. An epidemiological perspective**. *European Journal of Pharmacology*, 585:1 (2008) 119–129.

MACGIL, M. - **Dementia: Symptoms, stages, and types**. *Medical News Today*, atual. (2017) [Acedido a 28 de junho 2019]. Disponível na Internet: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/142214.php>

MASSOUD, F.; GAUTHIER, S.- **Update on the Pharmacological Treatment of Alzheimers Disease**. *Current Neuropharmacology*, 8:1 (2010) 69–80.

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) 1–18.

MATTSON, M. P.; MAGNUS, T. - **Ageing and neuronal vulnerability**. *Nature Reviews Neuroscience*, 7:4 (2006) 278–294.

MCKHANN, G. M.; KNOPMAN, D.S.; CHERTKOW, H.; HYMAN, B. T.; JACK, C. R. J.; KAWAS, C. H.; KLUNK, W. E.; KOROSHETZ, W. J.; MANLY, J. J.; MAYEUX, R.; MOHS, R. C.; MORRIS, J. C.; ROSSOR, M. N.; SCHELTENS, P.; CARRILLO, M. C.; THIES, B.; WEINTRAUB, S.; PHELPS, C. H. - **The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s**

**Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.** *Alzheimer's and Dementia*, 7:3 (2011) 263–269.

MCKHANN, G.; DRACHMAN, D.; FOLSTEIN, M.; KATZMAN, R.; PRICE, D.; STADLAN, E. M. - **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group\*** under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34:7 (2012) 939–939.

MOHAJERI, M. H.; TROESCH, B.; WEBER, P. - **Inadequate supply of vitamins and DHA in the elderly: Implications for brain aging and Alzheimer-type dementia.** *Nutrition*, 31:2 (2015) 261–275.

PERLMUTTER, D.- **Grain Brain.** 8<sup>a</sup>Ed. Alfragide: Lua de Papel, 2017. ISBN: 978-989-23-2760-0.

QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. - **Alzheimer's Disease.** *The New England Journal of Medicine*, 262:4 (2010) 329–344.

RAO, A. T.; DEGNAN, A. J.; LEVY, L. M. - **Genetics of Alzheimer disease.** *American Journal of Neuroradiology*, 35:3 (2014) 457–458.

REITZ, C.; MAYEUX, R. - **Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers.** *Biochemical Pharmacology*, 8:4 (2014) 640–651.

ROBERTS, R. O.; ROBERTS, L. A.; GEDA, Y. E.; CHA, R. H.; PANKRATZ, V. S.; O'CONNOR, H. M.; KNOPMAN, D. S.; PETERSEN, R. C.. - **Relative intake of macronutrients impacts risk of mild cognitive impairment or dementia.** *Journal of Alzheimer's Disease*, 32:2 (2012) 329–339.

ROTH, M.; TOMLINSON, B. E.; BLESSED, G. - **Aspects of Psychiatry in the Elderly: The Relationship between Quantitative Measures of Dementia and of Degenerative Changes in the Cerebral Grey Matter of Elderly Subjects.** *Journal of the Royal Society of Medicine*, 60:3 (1967) 254–258.

SANTANA, I.; FARINHA, F.; FREITAS, A.; RODRIGUES, V.; CARVALHO, A.. - **The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Portugal: Estimations of Prevalence and Treatment-Costs.** *Acta medica portuguesa*, 28:2 (2015) 182–8.

SELKOE, D. J.; HARDY, J. - **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years.** *EMBO Molecular Medicine*, 8:6 (2016) 595–608.

- SIMS-ROBINSON, C.; KIM, B.; ROSKO, A.; FELDMAN, E. – **How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology?** *Nature Reviews - Neurology* 6:10 (2011) 551–559.
- SMALL, D. H.; CAPPAL, R. - **Alois Alzheimer and Alzheimer’s disease: A centennial perspective.** *Journal of Neurochemistry*, 99:3 (2006) 708–710.
- SOLOMON, A.; KIVIPELTO, M.; SOININEN, H. - **Prevention of Alzheimer’s disease: Moving backward through the lifespan.** *Advances in Alzheimer’s Disease*, 33:1 (2012) 465–469.
- SONI, M.; KOS, K.; LANG, I. A.; JONES, K.; MELZER, D.; LLEWELLYN D.J.. - **Vitamin D and cognitive function.** *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 72:243 (2012) 79–82.
- STEEN, E.; TERRY, B. M.; RIVERA, E. J.; CANNON, J. L.; NEELY, T. R.; TAVARES, R.; XU, X. J.; WANDS, J. R.; DE LA MONTE S. M. - **Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer’s disease - Is this type 3 diabetes?** *Journal of Alzheimer’s Disease*, 7:1 (2005) 63–80.
- STEINER, H.; FUKUMORI, A.; TAGAMI, S.; OKOCHI, M. - **Making the final cut: pathogenic amyloid- $\beta$  peptide generation by  $\gamma$ -secretase.** *Cell Stress*, 2:11 (2018) 292–310.
- STROOPER, B. D. E.; VASSAR, R.; GOLDE, T. - **The secretases: Enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease.** *Nature Reviews Neurology*, 6:2 (2010) 99–107.
- WANG, R.; REDDY, P. H. - **Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer’s Disease.** *Journal of Alzheimer’s Disease*, 57:4 (2017) 1041–1048.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines.** Geneva, (2019). [Acedido a 29 de junho 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31219687>
- YAN, R.; VASSAR, R. - **Targeting the  $\beta$  secretase BACE1 for Alzheimer’s disease therapy.** *The Lancet Neurology*, 13:3 (2014) 319–329.
- YURKO-MAURO, K.; MCCARTHY, D.; ROM, D.; NELSON, E. B.; RYAN, A. S.; BLACKWELL, A.; SALEM, N. J.; STEDMAN, M.. - **Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline.** *Alzheimer’s and Dementia*, 6:6 (2010) 456–464.

ZHANG, Y.; HUANG, N. Q.; YAN, F.; JIN, H.; ZHOU, S. Y.; SHI, J. S.; JIN, F. - **Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3 $\beta$  as a potential link.** Behavioural Brain Research, 26:339 (2018) 57–65.

ZHU, Y.; FENG, Y.; LIU, T.; WU, Y. C.- **Epigenetic Modification and Its Role in Alzheimer's Disease.** Integrative Medicine International, 2:1–2 (2015) 63–72.

## XI. Anexo I

*Summary Table. Criteria and Guidelines for Alzheimer's Disease*

		Clinical Use	Research Use
<i>Stage of Alzheimer's Disease</i>		<i>Tests/Criteria</i>	<i>Clinical or Research Use</i>
<i>Intro</i>	Introduction (Jack et al, 2011)	Notable differences from 1984 NINCDS-ADRDA criteria include formulation of 3 AD stages and inclusion of biomarkers.	Broad consensus that use of biomarkers must be validated and standardized before routine clinical application.
	<i>Dementia due to AD</i>		
	Dementia due to Alzheimer's Disease (McKhann et al, 2011)  Includes 3 sets of criteria:		
	1. Probable AD dementia	1. Probable AD dementia (core clinical criteria) – includes meeting the clinical criteria for all-cause dementia along with insidious onset; clear history of worsening of cognition by report or observation; and initial and most prominent cognitive deficits include amnesic presentation and/or deficits in language presentation, visuospatial presentation and executive function.	1. Probable AD dementia criteria retained the framework of the 1984 NINCDS-ADRDA criteria and can be used in the clinical setting.
	2. Possible AD dementia	2. Possible AD dementia – diagnosis for patients who meet core clinical criteria but exhibit an atypical course of cognitive decline or mixed etiological presentation.	2. Possible AD dementia criteria can be used in the clinical setting. Any patient with previous possible AD dementia per the 1984 NINCDS-ADRDA criteria should be reevaluated with the updated criteria.
	3. Probable AD dementia with evidence of AD pathophysiology	3. Probable AD dementia with evidence of AD pathophysiology – diagnosis for patients who meet the core clinical criteria and incorporate biomarkers, advanced imaging and evaluation of biochemical changes.	3. It is not recommended to use biomarker tests for routine AD diagnosis. If undertaken, biomarker evidence may increase the certainty that clinically assessed dementia is due to the AD pathological process.

**Summary Table. Criteria and Guidelines for Alzheimer's Disease (continued)**

		Clinical Use	Research Use
	<i>Stage of Alzheimer's Disease</i>	<i>Tests/Criteria</i>	<i>Clinical or Research Use</i>
<i>MCI due to AD</i>	Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease (Albert et al, 2011)	<p>1. Core clinical criteria - clinical and cognitive assessments that establish concern of change in cognition over time; impairment in 1 or more cognitive domain; preservation of independence in functional abilities; not demented, and etiology of MCI consistent with AD, including where relevant, AD genetic factors.</p> <p>2. Research criteria - incorporates biomarkers, advanced imaging and evaluation of biochemical changes with probabilistic framework for levels of certainty for MCI due to AD.</p>	1. Core clinical criteria can be used in clinical settings.
	Includes 2 sets of criteria:		2. Research criteria established solely for the purpose of research. Workgroup noted that prior to use in community settings, validation of biomarker criteria and standardization of biomarker analyses must occur.
<i>Preclinical</i>	<p>Preclinical (Sperling et al, 2011)</p> <p>A new conceptual phase to encompass individuals with pathophysiological changes in the brain but are cognitively normal (no evidence of dementia or mild cognitive impairment).</p>	<p>Preclinical criteria incorporates biomarkers /advanced imaging.</p> <p>Measure of A<math>\beta</math> accumulation (CSF A<math>\beta</math>42 and PET imaging with amyloid tracer).</p> <p>Measure of neuronal injury (CSF tau/p-tau, FDG-PET/fMRI, and sMRI).</p>	<p>Preclinical criteria established solely for the purpose of research.</p> <p>This is a conceptual model and is not meant to imply that all individuals with early AD pathology will progress to clinical AD dementia.</p>

Abbreviations: A $\beta$  = amyloid beta; AD = Alzheimer's disease; CSF = cerebral spinal fluid; FDG = fluorodeoxyglucose; fMRI = functional magnetic resonance imaging; MCI = mild cognitive impairment; MRI = magnetic resonance imaging; PET = positron emission tomography; NINCDS-ADRDA = criteria for the clinical diagnosis of AD published in 1984 by the National Institutes of Neurologic and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association workgroup; sMRI = structural magnetic resonance imaging