



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Maria Inês Albuquerque Pereira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer: *Old drugs, new tricks*” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. André Paiva Loureiro e da Professora Doutora Sónia Silva Santos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2020

1 2 9 0



UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

Maria Inês Albuquerque Pereira

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer: *Old drugs, new tricks*”  
referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação do Dr. André Paiva Loureiro e da  
Professora Doutora Sónia Silva Santos apresentados à Faculdade de Farmácia da  
Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado  
Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Maria Inês Albuquerque Pereira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014214241, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer: *Old drugs, new tricks*” 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, 2 de setembro de 2020.

Maria Inês Albuquerque Pereira

(Maria Inês Albuquerque Pereira)

## **AGRADECIMENTOS**

*Aos meus pais, pelos princípios e valores que me inculcaram, por me mostrarem o mundo e por serem o meu porto seguro.*

*Ao meu irmão, o meu melhor amigo, pelo companheirismo de sempre e pelo apoio incondicional.*

*À minha avó e ao meu avô que orgulhosos do meu percurso sempre me apoiaram.*

*À minha tia Teresa, que mesmo estando longe, está sempre perto.*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todos os professores com quem me cruzei, a Coimbra e aos amigos que lá fiz.*

*O meu sincero obrigada.*

# ÍNDICE

<b>PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária</b> .....	7
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	8
<b>1. Introdução</b> .....	9
<b>2. Apresentação da Farmácia</b> .....	10
<b>3. Análise SWOT</b> .....	11
3.1 Pontos Fortes .....	11
3.2 Pontos Fracos.....	15
3.3 Oportunidades .....	16
3.4 Ameaças.....	20
<b>4. Casos Práticos</b> .....	21
<b>5. Considerações Finais</b> .....	24
<b>Bibliografia</b> .....	25
<b>Anexo I</b> .....	26
<b>Anexo 2</b> .....	27
<b>PARTE II - Monografia “Doença de Alzheimer: Old drugs, new tricks”</b> .....	41
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	42
<b>Resumo</b> .....	43
<b>Abstract</b> .....	45
<b>1. Doença de Alzheimer</b> .....	46
1.1 Epidemiologia.....	47
1.2 Fatores de risco .....	47
1.3 Manifestações clínicas .....	48
1.4 Diagnóstico .....	48
<b>2. Fisiopatologia</b> .....	50
2.1 Hipótese da Cascata Amilóide.....	50
2.1.1 Via não-amiloidogénica .....	51
2.2.2 Via amiloidogénica.....	51
2.2 Hipótese da Patologia tau .....	53
<b>3. Tratamento Farmacológico</b> .....	54
<b>4. Drug Repurposing</b> .....	55
<b>5. Drug Repurposing de fármacos antiasmáticos na DA</b> .....	56
5.1 Via dos leucotrienos .....	56
5.2 Síntese dos CysLTs através do metabolismo do AA.....	57

5.3	Recetores dos CysLTs.....	57
5.4	Biossíntese transcelular dos CysLTs .....	58
5.5	Papel da 5-LOX na DA.....	58
5.6	CysLTs e ativação de marcadores neuroinflamatórios .....	59
5.7	Papel dos CysLTs nos astrócitos e microglia na DA.....	61
5.8	Abordagens farmacológicas da via dos CysLTs na DA .....	61
5.8.1	Inibição da síntese dos leucotrienos.....	61
5.8.2	Antagonismo dos CysLTRs.....	62
<b>6.</b>	<b><i>Drug Repurposing</i> de fármacos antiepiléticos na DA.....</b>	<b>64</b>
6.1	Epilepsia e DA .....	65
6.2	Fatores genéticos partilhados na epilepsia e DA.....	66
6.3	Sistema neurotransmissor GABAérgico.....	67
6.4	Síntese do neurotransmissor GABA.....	68
6.5	Desequilíbrio excitatório/inibitório .....	69
6.6	Alterações do sistema GABAérgico na DA.....	70
6.7	Reposicionamento de fármacos antiepiléticos .....	70
<b>7.</b>	<b>Conclusões.....</b>	<b>72</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>74</b>

# **PARTE I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**



Farmácia Estádio

Orientado pelo Dr. André Paiva Loureiro

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**ANF** - Associação Nacional das Farmácias

**ARSC** - Administração Regional de Saúde do Centro

**COVID-19** - Co – Corona; VI – vírus; D – doença -19

**DCI** - Designação Comum Internacional

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas

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

**MSRM** - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**PIM** - Preparação Individualizada da Medicação

**PNV** - Plano Nacional de Vacinação

**SARS-Cov-2** - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

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

**VIH** - Vírus da Imunodeficiência Humana

## I. INTRODUÇÃO

Na sociedade atual, o papel do farmacêutico comunitário, no que toca à prestação de cuidados de saúde, é cada vez mais relevante. Além de especialista do medicamento, o farmacêutico é fundamental no aconselhamento e no acompanhamento farmacoterapêutico dos utentes. A advertência para interações medicamentosas, contraindicações, reações adversas, seleção do medicamento mais adequado às necessidades de cada pessoa, administração de medicamentos, determinação de parâmetros físicos e bioquímicos, identificação de pessoas em risco, promoção de estilos de vida saudáveis e o contacto com o médico prescriptor fazem, cada vez mais, parte da atividade diária do farmacêutico comunitário, enquanto profissional de saúde próximo da população.<sup>1,2</sup> Facilmente se percebe que os serviços prestados pelos farmacêuticos nas Farmácias Comunitárias não se resumem à dispensa do medicamento, mas sim à garantia da saúde e do bem-estar do doente, através da promoção de um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui no seu plano de estudos, a realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária cujo objetivo é relacionar e aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de 5 anos de formação ao contexto da realidade profissional.

O presente relatório diz respeito ao estágio realizado na Farmácia Estádio, em Coimbra, sob orientação do Dr. André Paiva Loureiro e que decorreu do dia 6 de janeiro ao dia 14 de julho de 2020, com a duração total de 810 horas de estágio.

O relatório apresenta-se de acordo com as Normas Orientadoras da Unidade Curricular “Estágio” 2019/2020, encontrando-se na forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*). O objetivo é fazer a avaliação crítica do meu estágio, relativamente à frequência do mesmo, integração da aprendizagem teórica e em contexto simulado na prática profissional e adequação do MICF à realidade da Farmácia Comunitária. A avaliação será feita a dois níveis, sendo que a nível interno pretendo abordar os pontos fortes e fracos (*Strengths* e *Weaknesses*) do meu estágio e a nível externo abordarei as oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*).

## 2. APRESENTAÇÃO DA FARMÁCIA

A Farmácia Estádio localiza-se no Estádio Cidade de Coimbra, na rua Rua D. João III, nº 11, 3030-349 e é propriedade da Dra. Ana Isabel Costa Neves Rebelo, que assume também a sua direção técnica.

A Farmácia Estádio encontra-se no bairro Solum, zona privilegiada da cidade de Coimbra, rodeada de Clínicas de Saúde com diferentes especialidades, como a Clínica Montes Claros, Clínicas Leite, Hospital da Luz clínica de Coimbra, Consultórios Dentários e uma Clínica de Medicina Integrativa. Na proximidade da farmácia existem ainda, escolas primárias e secundárias, um centro comercial, ginásios, uma escola de línguas, restauração e uma vasta zona residencial. Desta forma, a farmácia serve uma população muito heterogénea e de diferentes faixas etárias.

A farmácia dispõe de diversos serviços como a Medição de Parâmetros Bioquímicos e Pressão Arterial, Consultas de Nutrição e Podologia, Administração de Injetáveis e Vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), Realização e Interpretação de Testes de Gravidez; Preparações de Medicamentos Manipulados; Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e Diagnóstico diferencial de infeções (serviço de deteção de *Staphylococcus aureus*). Procede ainda à recolha de medicamentos fora do prazo de validade, através do VALORMED e é aderente do Programa de Troca de Seringas, cujo objetivo é a prevenção de infeções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e pelos vírus das Hepatites B e C nos utilizadores de drogas injetáveis.<sup>3</sup> A farmácia colabora ainda com diversas instituições sociais e lares de idosos.

A Farmácia Estádio apresenta um horário de funcionamento alargado que visa responder às necessidades da população, encontrando-se em funcionamento das 8h30 às 21h nos dias úteis e das 9h as 19h aos sábados. Efetua, ainda, o serviço permanente definido pela Administração Regional de Saúde do Centro, I.P. (ARSC).

### 3. ANÁLISE SWOT

Na Tabela I, apresentada em seguida, encontram-se reunidos os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças que identifiquei ao longo do estágio. Esta avaliação corresponde à minha análise, enquanto estagiária, dos conhecimentos adquiridos na faculdade e da sua aplicabilidade na farmácia, assim como da minha experiência durante este período.

**TABELA I |** Análise SWOT - principais pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

Análise interna	Análise externa
<b>PONTOS FORTES</b>	<b>OPORTUNIDADES</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Localização da farmácia e horário de atendimento</li><li>▪ Instalações e <i>Robot</i></li><li>▪ Equipa Técnica</li><li>▪ Aprendizagem por etapas</li><li>▪ Distinção pela cor da bata</li><li>▪ Prestação de Serviços Farmacêuticos</li><li>▪ Preparação de Medicamentos Manipulados</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Integração de conhecimentos adquiridos no MICF</li><li>▪ Participação em formações</li><li>▪ Colaboração com Instituições</li><li>▪ Realização do estágio durante uma Pandemia</li></ul>
<b>PONTOS FRACOS</b>	<b>AMEAÇAS</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Receitas Manuais</li><li>▪ Associação entre DCI e nome comercial</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Concorrência dos Estabelecimentos de venda de MNSRM</li><li>▪ Alteração do preço dos medicamentos</li><li>▪ Medicamentos esgotados</li></ul>

#### 3.1 PONTOS FORTES

##### Localização da farmácia e horário de atendimento

Devido à localização da Farmácia Estádio, referida anteriormente, os utentes que a frequentam são bastante heterogêneos, com diferentes graus de literacia e condições socioeconómicas. Este fator, simultaneamente com o horário de atendimento mais alargado, permitiu-me contactar com um leque variado de utentes com diferentes necessidades e patologias e assim tornar-me mais flexível durante o atendimento, adequando o discurso aos diferentes níveis de compreensão dos utentes.

### Instalações e Robot

A Farmácia Estádio apresenta excelentes instalações, tanto para os utentes como para a equipa técnica. Possui uma sala de atendimento ampla e convidativa com lineares bem organizados e com grande diversidade de produtos; uma área de receção e gestão de encomendas; dois gabinetes de atendimento personalizado, onde se realizam as Medições de Parâmetros Bioquímicos e Pressão Arterial e Consultas de Nutrição e Podologia, assim como, alguns atendimentos no caso de o utente desejar maior privacidade; apresenta um Laboratório completamente equipado para a Preparação de Medicamentos Manipulados e preparações extemporâneas, como por exemplo antibióticos; uma área de armazenamento de medicamentos, uma sala para a Preparação Individualizada da Medicação; Gabinete da Direção Técnica; Gabinete de Contabilidade, uma zona de arrumos, copa e instalações sanitárias.

Durante o estágio pude observar que a existência de um *robot* é uma mais-valia para a farmácia, uma vez que facilita a arrumação de um grande número de medicamentos de forma mais eficiente e organizada. Também durante o atendimento, pude constatar que o facto do medicamento solicitado ser cedido pelo *robot*, dá ao farmacêutico mais tempo para se concentrar nos utentes que está a atender, permitindo escutar as suas preocupações, fazer os devidos aconselhamentos e criar maior empatia com os mesmos.

### Equipa Técnica

A Farmácia Estádio apresenta uma equipa técnica (Anexo I) jovem e dinâmica que procura fazer sempre mais e melhor em prol dos seus utentes. Destaco a simpatia e a boa disposição de toda a equipa, assim como a disponibilidade para me ensinar e partilhar conhecimentos. Desde sempre demonstraram total confiança nas minhas capacidades, incentivando-me a fazer mais e melhor e colocando-me sempre à vontade para expor as minhas dúvidas. O ambiente de entreaajuda, o espírito de equipa e a boa disposição facilitaram, sem dúvida, a minha integração na farmácia, fazendo-me sentir parte da equipa.

### Aprendizagem por etapas

O trabalho numa farmácia vai muito além do atendimento ao público, e durante o período de estágio tive a oportunidade de realizar uma série de atividades de *backoffice* igualmente importantes e essenciais à farmácia, que me permitiram familiarizar com todas as etapas do circuito do medicamento.

Numa fase inicial, as minhas tarefas concentraram-se no *backoffice*. Durante quatro semanas procedi à receção de encomendas diárias, instantâneas, e provenientes diretamente de laboratórios familiarizando-me com as particularidades de cada uma. A receção de encomendas é um processo muito relevante para a farmácia, sendo importante confirmar as quantidades, validades e preços dos produtos recebidos. A realização desta atividade permitiu-me contactar diariamente com medicamentos de diferentes laboratórios, facilitar a associação dos nomes comerciais e Designação Comum Internacional (DCI) reconhecer as embalagens secundárias e ainda estabelecer um primeiro contacto com o *software* Sifarma 2000®. Paralelamente, efetuei a gestão de reservas e devoluções, organização de lineares, reposição dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos nas prateleiras e gavetas respetivas, efetuei os procedimentos necessários ao envio de contentores do VALORMED, fiz o controlo de validades, tive a oportunidade de assistir à preparação de alguns Medicamentos Manipulados e preparar outros, realizei a determinação de Parâmetros Bioquímicos (glicémia, colesterol total e triglicéridos) e Pressão Arterial e fiz a PIM a alguns utentes da farmácia assim como, para lares de idosos e instituições.

No final deste período de adaptação, iniciei o contacto com o público. Numa primeira fase, assisti aos atendimentos, prestando especial atenção aos procedimentos a realizar, do ponto de vista informático, no Sifarma 2000®, e do ponto de vista do aconselhamento, nomeadamente, a adequação da linguagem ao utente, questões colocadas e respetivo aconselhamento. Nesta fase, tive o primeiro contacto com o receituário, tendo-me sido explicados os diferentes regimes de comparticipação e todos os aspetos a que deveria estar atenta nas receitas manuais. Tive também o primeiro contacto com o módulo de atendimento do Sifarma 2000® e com as receitas eletrónicas através da regularização de créditos/receitas dos utentes das instituições servidas pela farmácia. De seguida, iniciei o atendimento ao público, inicialmente com a supervisão de um elemento da equipa, e, mais tarde, já com conhecimento do sistema informático e da localização dos produtos na farmácia, autonomamente. A divisão do período de estágio em diferentes etapas permitiu-me, mais facilmente, perceber o circuito do medicamento na farmácia e compreender a importância das diferentes atividades que realizei.

#### Distinção pela cor da bata

Na Farmácia Estádio, os estagiários utilizam uma bata específica de cor verde, diferente da restante equipa técnica. Para mim, a utilização de uma bata de cor diferente que me identificava como estagiária foi um ponto positivo, uma vez que permitia ao utente distinguir

facilmente os estagiários, tornando-se mais tolerante e compreensivo por perceber que estava a ser atendido por um estagiário, que naturalmente seria mais inexperiente e demoraria mais tempo no atendimento.

### Prestação de Serviços Farmacêuticos

Durante o estágio curricular tive a oportunidade de realizar, frequentemente, medições de Parâmetros Bioquímicos e Pressão arterial. A medição era realizada num gabinete próprio, sendo fornecido ao utente um cartão de registo com os respetivos valores medidos, permitindo monitorizar a sua condição. Esta atividade, constituiu o primeiro contacto que tive com o público, onde pude perceber que havia utentes habituais da farmácia que realizavam este tipo de medições, a título pessoal, ou por indicação médica. Permitiu-me contactar com o público, criar empatia com alguns utentes, escutar as suas preocupações e realizar os primeiros aconselhamentos de melhoria da saúde através de medidas não farmacológicas como alimentação saudável e prática de exercício físico.

### Preparação de medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade do farmacêutico”.<sup>4</sup> Contrariamente às minhas expectativas de que os medicamentos manipulados estariam em desuso e raramente seriam preparados, apercebi-me que a Farmácia Estádio prepara um grande número de medicamentos manipulados.

No decorrer do estágio tive a oportunidade de assistir e preparar alguns medicamentos manipulados, pondo em prática conceitos aprendidos na cadeira de Farmácia Galénica. Fiz a preparação de cápsulas e suspensões orais assim como, preparações semissólidas como vaselina com enxofre para o tratamento da escabiose, vulgarmente conhecida como sarna. Tive ainda a possibilidade de auxiliar no preenchimento da Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado identificando as matérias-primas, etapas da preparação, materiais utilizados, condições de armazenamento e prazo de validade, assim como no cálculo de preço e respetiva rotulagem.

## 3.2 PONTOS FRACOS

### Receitas Manuais

Atualmente, a maioria das prescrições é realizada por via eletrónica, contudo determinadas situações como falência do sistema informático; inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional; prescrição ao domicílio e outras situações e até um máximo de quarenta receitas médicas por mês,<sup>5</sup> permitem que a receita seja prescrita manualmente. Para que uma receita manual possa ser dispensada é necessário prestar atenção a vários pormenores, tais como prazo de validade da receita; nome, número de utente/beneficiário e a entidade responsável; assinatura do prescriptor e vinheta bem como a justificação que levou à prescrição em receita manual.

Durante o período de estágio e sobretudo nos primeiros atendimentos, a validação das receitas manuais foi onde senti maiores dificuldades. Por um lado, era difícil, na maioria das vezes, compreender a caligrafia do médico prescriptor o que conseqüentemente, comprometia a identificação do princípio ativo, dose e posologia do medicamento, obrigando-me sempre a fazer uma dupla confirmação com um elemento da equipa técnica de forma a garantir a dispensa do medicamento correto. Por outro, a existência de inúmeros planos de comparticipação, assim como a necessidade de não esquecer a impressão no verso da receita e a assinatura do utente conduziu a algumas situações de nervosismo e insegurança nos atendimentos iniciais, rapidamente ultrapassadas com o tempo.

### Associação entre DCI e nome comercial

Uma outra dificuldade que senti durante o período de estágio foi a associação entre a DCI e o nome comercial do medicamento. No caso dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) a prescrição eletrónica é feita por DCI, no entanto o utente solicita muitas vezes o medicamento através do nome comercial. Para uma estagiária, ainda com pouca experiência, tornou-se difícil fazer essa associação, agravada pelo facto de muitos utentes não pronunciarem corretamente o nome dos medicamentos, o que provocou algum constrangimento inicial e dificuldade na resposta. O *software* Sifarma 2000® foi uma ferramenta essencial para ultrapassar esta dificuldade, uma vez que no caso de se tratar de um utente com ficha na farmácia era possível aceder a esta e identificar o medicamento habitualmente utilizado, fazendo a correspondência entre DCI e nome comercial.

### 3.3 OPORTUNIDADES

#### Integração de conhecimentos adquiridos no MICF

O MICF é um curso abrangente, multidisciplinar e com um plano de estudos muito completo que procura preparar os estudantes para a realidade profissional. Na farmácia pude pôr em prática muitos conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de formação. A cadeira de Farmácia Galénica foi importante para a preparação de Medicamentos Manipulados e para o correto manuseamento dos materiais de laboratório e respetivo equipamento. As cadeiras de Organização e Gestão Farmacêutica assim como, Comunicação e *Marketing* Farmacêutico ajudaram-me a perceber alguns conceitos de gestão e *marketing* essenciais ao trabalho da farmácia. As cadeiras de Farmacologia I e II foram igualmente importantes no estudo de doenças, medicamentos e mecanismos de ação e nas cadeiras de Farmacoterapia e Farmácia Clínica fui confrontada com casos clínicos e aprendi conceitos de “revisão da medicação”, “acompanhamento farmacoterapêutico” que se revelaram importantes durante a PIM que tive oportunidade de realizar no decorrer do estágio, onde pude avaliar de forma crítica os planos de medicação dos diferentes utentes. Também a cadeira de Indicação Farmacêutica foi fundamental, uma vez que nesta foram abordados alguns temas comuns da prática na farmácia comunitária, como proteção solar, pediculose, doença gastrointestinal (obstipação, diarreia, náuseas e vômitos, azia), alimentação infantil, com os quais tive a oportunidade de contactar durante o estágio.

#### Participação em formações

O Farmacêutico deve manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas, com vista a melhorar e aperfeiçoar a sua atividade enquanto profissional e agente de saúde pública.<sup>6</sup>

Durante o estágio tive oportunidade de assistir a algumas formações levadas a cabo por delegados de informação médica e farmacêutica, que se revelam essenciais para a formação contínua do farmacêutico comunitário. Na Farmácia Estádio assisti a duas formações, a primeira relativa à marca Filorga<sup>®</sup> onde pude conhecer a filosofia da marca, assim como os seus produtos e ainda à marca ISDIN<sup>®</sup> relativamente aos cuidados “pele do bebé” e “saúde da mulher”. Tive ainda oportunidade de assistir a outras formações fora da farmácia, nomeadamente a Ação de Formação “Vamos acordar para o sono” que decorreu na Delegação do Centro da Associação Nacional das Farmácias (ANF) e “Nutrição Clínica - como tratar a desnutrição” e marca Fresubin<sup>®</sup> no Hotel Vila Galé em Coimbra. Participei no Curso Geral BIODERMA<sup>®</sup> realizado no Hotel Porto Palácio, no Porto que me permitiu conhecer

toda a gama da marca e ainda numa Ação de Formação "Coronavírus 2019-nCov - Ameaça sem Fronteiras" que decorreu no Auditório da Plural - Cooperativa Farmacêutica, em Coimbra. Considero que a participação nestas formações foi de extrema importância uma vez que me deu a oportunidade de adquirir novos conhecimentos e assim, favorecer a prestação de um aconselhamento mais seguro e informado.

### Colaboração com Instituições

A Farmácia Estádio colabora com várias instituições e lares de idosos da região de Coimbra. Muitas destas instituições solicitavam os medicamentos à farmácia, principalmente via *e-mail*, através do envio das receitas que eram posteriormente dispensadas e entregues ao domicílio.

Uma das principais prioridades do farmacêutico é assegurar a utilização correta, segura e efetiva do medicamento e promover uma melhor adesão à terapêutica. Desde o início do estágio, tive a oportunidade de participar na PIM dos utentes das várias instituições e lares de idosos com os quais a farmácia colabora. Realizei PIM na farmácia, numa sala própria para o efeito, e de três em três semanas (uma vez que a atividade era rotativa entre os três estagiários) acompanhava uma farmacêutica às instalações de uma das instituições e a um lar de idosos onde, durante um dia e uma manhã, respetivamente, realizávamos a PIM. Sendo os utentes das instituições, séniores com múltiplas comorbilidades e polimedicados é de extrema importância fazer a gestão correta da sua medicação, melhorando a adesão à terapêutica e a segurança na toma dos medicamentos, evitando erros de dosagem, sobredosagem ou esquecimento de tomas.

A oportunidade de participar nesta atividade foi das tarefas que mais gostei na farmácia uma vez que pude perceber o impacto que o farmacêutico pode ter na promoção da toma segura do medicamento certo, no dia e hora certos. Durante esta atividade, pude contactar com os planos terapêuticos dos utentes e familiarizar-me com as embalagens dos medicamentos assim como, facilitar a associação entre a DCI e o nome comercial.

### Realização do estágio durante uma Pandemia

Entre 13 de março de 2020 e 3 de maio de 2020 vi o meu período de estágio temporariamente interrompido, por ter sido decretado Estado de Emergência Nacional, em Portugal, devido à Pandemia de COVID-19.

Em dezembro de 2019 foi detetado na China um conjunto de casos de pneumonia provocados por um vírus desconhecido, num conjunto de pessoas que tinham frequentado um mercado de marisco e animais vivos em Wuhan. Este vírus foi designado, taxonomicamente, como SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) e a doença associada como COVID-19 (Co- corona; VI – vírus; D – doença).<sup>7</sup> A transmissão pessoa a pessoa ocorre por via respiratória, através das secreções respiratórias eliminadas por quem está infetado (quando tosse ou espirra) e é mais frequente em contactos próximos.<sup>7</sup> A sintomatologia mais frequente é febre, tosse e dificuldades respiratórias. A 30 de janeiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde (OMS) declara Emergência Global de Saúde Pública e, mais tarde, a 11 de março declara a COVID-19 como Pandemia Internacional.<sup>7</sup>

A existência de uma pandemia no decorrer do meu estágio foi uma experiência única que me permitiu experienciar a atividade da farmácia comunitária num período pré-Pandemia e no decorrer desta.

No final de fevereiro e início de março, altura em que se tomou conhecimento do surto de SARS-CoV-2 em Wuhan e no continente asiático foram muitos os utentes de nacionalidade chinesa que se dirigiam à farmácia à procura de máscaras para enviarem aos seus familiares que se encontravam na China, onde já existia rutura de *stocks*. Mais tarde, à medida que o vírus ia afetando diferentes países, nomeadamente da Europa, verificou-se uma procura desmedida de máscaras e soluções antissépticas de base alcoólica a que, numa fase inicial, as farmácias não conseguiam dar resposta. Na última semana que estive na farmácia, antes da interrupção temporária do estágio vivi momentos de grande *stress* dada a enorme e atípica afluência de utentes à Farmácia à procura de máscaras, álcool a 70% e álcool a 96%, soluções de álcool-gel, paracetamol 1000 mg e ibuprofeno 400 mg. Sendo uma situação nova e com enorme difusão por parte da comunicação social, o receio da falta de medicamentos, nomeadamente de medicação crónica (diabetes, hipertensão), levou muitos utentes a dirigirem-se à farmácia com o objetivo de levantar o maior número possível de unidades da sua medicação habitual.

Quando regresssei a 4 de maio, a situação estava mais calma, mas diferente, uma vez que tinham sido implementadas todas as medidas de segurança necessárias à proteção dos utentes e, também da equipa técnica. Houve alterações na sala de atendimento, nomeadamente a existência de marcações no chão que permitiam estabelecer uma distância de segurança entre o utente e o farmacêutico, assim como proteções de acrílico nos balcões de atendimento que protegiam da transmissão de gotículas respiratórias, passaram a existir fitas de contenção de forma a limitar a circulação no interior da farmácia, assim como o fácil

acesso aos produtos (dermofarmácia, bucodentários, puericultura e alimentação infantil) permitindo que estes apenas pudessem ser acedidos pelos colaboradores, o número de utentes no interior da farmácia passou a ser limitado, deixaram de existir gôndolas de forma a facilitar o distanciamento social entre os utentes e a impedir que os produtos expostos se tornassem numa fonte de contaminação, passaram a estar disponíveis soluções desinfetantes para os utentes e equipa técnica e as consultas de Nutrição e Podologia assim como, os serviços de medição de Parâmetros Bioquímicos e Pressão Arterial foram temporariamente suspensos. Passámos a trabalhar de máscaras, a higienização das mãos passou a ser frequente, foi também incentivada a adesão dos utentes ao serviço de entregas ao domicílio de forma a evitar deslocações desnecessárias à farmácia. Durante este período pude aconselhar os utentes sobre os diferentes tipos de máscaras e respiradores (FFP1, FFP2, FFP3), sobre a importância da etiqueta respiratória e da correta lavagem das mãos.

Estagiar durante uma Pandemia foi sem dúvida uma experiência que constituiu uma oportunidade de aprendizagem enorme. Na fase crítica, que antecedeu o Estado de Emergência, dada a afluência atípica de utentes à farmácia tive a oportunidade de realizar inúmeros atendimentos, o facto de os elementos da equipa técnica estarem também muito ocupados, tornou-me mais célere e autónoma no atendimento. Tive a oportunidade de contactar com diferentes receitas e tipos de comparticipação, efetuar reservas de produtos, melhorar a comunicação com os utentes e incentivar à calma, ao bom-senso e ainda aos cuidados que deveriam ser tidos em conta. Dadas as circunstâncias, o enorme fluxo de utentes na farmácia, os medos e a ansiedade destes, o quererem ser atendidos rapidamente e terem acesso aos seus medicamentos, obrigou-me a saber lidar com situações de *stress* e a aprender a manter a calma, de forma a puder ajudar os utentes e a equipa técnica da melhor forma possível. Simultaneamente, pude constatar a importância que a Farmácia tem na vida dos cidadãos, assim como a disponibilidade incansável da equipa técnica para ajudar a solucionar os seus problemas.

Durante o estágio, tive ainda a oportunidade de desenvolver um trabalho sobre a “Adaptação da Farmácia Estádio à COVID-19” (Anexo 2) onde procurei descrever todas as ações implementadas pela farmácia com o intuito de diminuir a probabilidade de contágio dos utentes e equipa técnica.

### **3.4 AMEAÇAS**

#### Concorrência dos Estabelecimentos de venda de MNSRM

Os MNSRM passaram a poder ser vendidos ao público fora das farmácias, em locais autorizados pelo INFARMED que cumpram os requisitos legais e regulamentares.<sup>8</sup>

Os estabelecimentos de venda de MNSRM são uma ameaça para as farmácias e para a própria profissão. O facto destes estabelecimentos conseguirem adquirir MNSRM, produtos de higiene e cosméticos a um preço mais baixo permite-lhes, na maioria das vezes, venderem-nos a um preço também mais baixo. O utente, apercebendo-se destas discrepâncias, opta naturalmente, por adquirir estes produtos fora da farmácia. Uma vez que estes estabelecimentos não têm a obrigatoriedade de ter um farmacêutico, o aconselhamento e o uso racional do medicamento podem ficar comprometidos. Da mesma forma, o fácil acesso a MNSRM e suplementos alimentares nestes estabelecimentos pode transparecer de forma errada a ideia da sua inocuidade, podendo representar um risco para a saúde do utente. Durante o estágio apercebi-me da importância do farmacêutico no aconselhamento ao utente, assim como na promoção do uso racional do medicamento.

#### Alteração do preço dos medicamentos

No decorrer do estágio apercebi-me que, por vezes, o preço de venda ao público dos MSRM sofria alterações, aprovadas pelo Estado e controladas pelas autoridades competentes - Direcção-Geral de Atividades Económicas e INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Esta situação gerava desconfiança por parte de alguns utentes que assumiam que essas alterações eram da responsabilidade da farmácia, que por sua iniciativa tinha decidido aumentar o preço dos medicamentos. Nestas situações foi fundamental manter a calma e explicar ao utente que se tratava de uma situação alheia à farmácia, tendo sempre presente a preocupação de adequar o discurso ao utente que tinha à minha frente.

#### Medicamentos esgotados

Durante o estágio pude constatar que muitos medicamentos ficaram esgotados por tempo indeterminado, no armazenista ou até no próprio laboratório. Alguns deles foram: Cloxam<sup>®</sup> 2 mg, Victan<sup>®</sup> 2 mg, Lasix<sup>®</sup> 40 mg e Trajenta<sup>®</sup> 5 mg.

Na farmácia, eram criadas listas que incluíam todos os medicamentos esgotados e a equipa técnica procurava contactar os armazenistas ou os próprios laboratórios com o intuito de saber se estes tinham alguma embalagem que pudessem dispensar ou qual seria a previsão de restabelecimento do fornecimento. Por várias vezes desempenhei esta tarefa, e pude aperceber-me que para alguns medicamentos esgotados as previsões de chegada eram de vários meses, o que, naturalmente, era prejudicial para os utentes. No caso do medicamento esgotado ter um genérico, era possível a sua substituição, no entanto muitos utentes mostravam-se reticentes a esta mudança uma vez que estavam habituados ao medicamento original e acreditavam que o genérico não seria tão eficaz. Nestas situações foi importante explicar-lhes que um medicamento genérico tem o mesmo princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica e indicação terapêutica que o medicamento que lhe deu origem e que por isso, é igualmente eficaz. As situações mais complicadas surgiam quando o medicamento esgotado não tinha alternativa terapêutica, nestas situações foi necessário reencaminhar o utente para o médico, para que este lhe pudesse indicar uma alternativa terapêutica adaptada ao seu caso. Esta situação revelou-se uma ameaça ao meu estágio, sobretudo no ato da dispensa, uma vez que me impediu de satisfazer as necessidades dos utentes. A falta constante de medicamentos, a sua maioria indicados para o tratamento de doenças crónicas, é extremamente prejudicial para o utente, por comprometer o tratamento e pôr em risco a saúde pública.

#### **4. CASOS PRÁTICOS**

##### **Caso I**

MB, uma senhora de 38 anos, dirige-se à farmácia e solicita um produto para o tratamento de fungos nas unhas. Em primeiro lugar procurei perceber se o tratamento para os fungos seria para as unhas dos pés ou das mãos assim como, quais os sinais que a unha apresentava. MB disse-me que a unha de um dos pés apresentava uma pequena mancha na extremidade e que a unha estava mais amarelada e baça do que o normal. Depois de perceber que se tratava de uma onicomicose (infecção fúngica nas unhas) aconselhei-lhe Amorolfina Schollmed®, um verniz antifúngico de aplicação local. A escolha deste medicamento residiu no facto de este ir ao encontro das necessidades da utente e ao mesmo tempo da farmácia, por ser aconselhado pelo grupo.

Seguidamente expliquei-lhe que deveria aplicar o produto na unha do pé afetada, uma vez por semana, reforçando que o tratamento deveria ser continuado sem interrupções até à regeneração completa da unha e cura das áreas afetadas. Uma vez que as unhas dos pés têm

um crescimento mais lento do que as das mãos o tratamento não poderia ser inferior a 9-12 meses. Expliquei-lhe que a primeira etapa era limar a área afetada da unha, tanto quanto possível, utilizando a lima descartável que se encontrava na embalagem, seguidamente deveria utilizar a compressa embebida em álcool, fornecida nas saquetas para limpar a unha e finalmente, aplicar o verniz na totalidade da superfície da unha afetada com uma das espátulas fornecidas. Deveria deixar secar o produto cerca e 3-5 minutos.

Paralelamente, reforcei a importância de uma higiene dos pés cuidada e a importância de os secar bem após a lavagem, trocar de meias diariamente ou sempre que sentisse os pés transpirados assim como, evitar utilizar calçado muito apertado uma vez que a humidade é propícia ao desenvolvimento de fungos. Reforcei ainda a importância de evitar a utilização de verniz ou de unhas falsas uma vez que estas podem levar à acumulação de humidade, para além de poderem camuflar o fungo, pois, como a unha está coberta de verniz, pode mascarar a aparência alterada da unha.

## **Caso 2**

JF, um senhor de 45 anos, queixa-se de alguma tosse que sente há dois dias, e solicita Bissoltussin<sup>®</sup> já que um amigo lhe tinha falado muito bem deste medicamento.

Perante esta situação procurei saber quais os sintomas deste senhor, que quando questionado acerca do tipo de tosse afirmou tratar-se de uma “tosse seca e irritativa, mas por vezes acompanhada de alguma expectoração”. No decorrer da conversa percebi que para além da tosse apresentava secreções nasais, mas não apresentava dores de garganta ou no corpo, nem febre. Questionado quanto à medicação diária, afirmou não tomar nada.

Tentei explicar-lhe que neste caso o Bissoltussin<sup>®</sup> não seria a melhor opção, uma vez que se trata de um medicamento antitussígeno indicado para o tratamento sintomático da tosse seca e irritativa, o que não era o seu caso já que para além da tosse seca apresentava alguma expectoração. Optei por aconselhar Bronchodual<sup>®</sup> solução oral que se caracteriza por ter uma ação dupla de alívio da tosse seca e da tosse com expectoração sendo que, a dose recomendada era de 15 ml a cada 3 a 4 horas, 4 vezes por dia. Alertei para a importância de uma boa hidratação para facilitar a eliminação da expectoração. Para eliminar as secreções nasais aconselhei o utente a fazer limpeza das cavidades nasais com soro fisiológico ou água do mar isotónica. Dei ainda a conhecer um suplemento alimentar imunoestimulante Vitacê<sup>®</sup>, formulado com Vitamina C, Zinco e equinácea, que contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário ajudando a reforçar as defesas naturais e aumentando as resistências do

organismo. (É importante referir que este caso ocorreu em fevereiro de 2020, e por isso num período pré-COVID-19.)

### **Caso 3**

RF, um senhor de 72 anos, dirige-se à farmácia com queixas de “prisão de ventre” que persistia há já alguns dias e, solicita Dulcolax<sup>®</sup> (bisacodilo).

Em conversa com o utente, percebi que se tratava de uma situação recorrente, e que só conseguia resolver com recurso a este medicamento. Posto isto, expliquei-lhe que a obstipação é um problema muito comum em pessoas com mais idade, e que está frequentemente associado a uma dieta pobre em fibras, falta de exercício físico e uso de alguns medicamentos. Expliquei-lhe que embora a obstipação possa ser tratada com recurso a laxantes (como é o caso do bisacodilo), estes apenas devem ser utilizados em situações pontuais. Reforcei que o uso sistemático e contínuo destes medicamentos poderia causar habituação e eventualmente desidratação (por perda aumentada de água em resultado do seu mecanismo de ação). Expliquei-lhe a importância de aumentar a ingestão de alimentos ricos em fibras como fruta, legumes e cereais, (já que estes aumentam o volume das fezes, tornando-as mais macias, facilitando a sua progressão pelo intestino), de beber mais água e praticar alguma atividade física, como por exemplo caminhadas. Reforcei a importância da reeducação dos intestinos através da criação de hábitos de defecação (ir à casa de banho com tempo, preferencialmente de manhã, após o pequeno-almoço e nunca ignorar a vontade de defecar). Para além destas medidas não farmacológicas, sugeri que levasse o Laevolac<sup>®</sup> Ameixa (lactulose), que por ser um laxante osmótico é menos irritativo para a mucosa intestinal. A dose recomendada é de 30 ml de xarope por dia em duas tomas, uma antes do pequeno-almoço e outra antes do almoço. Alertei ainda o utente para o facto dos efeitos só se fazerem notar ao fim de 2-3 dias de tratamento (período de latência).

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Terminado o estágio curricular na Farmácia Estádio, só posso fazer um balanço positivo deste período, que me fez crescer, tanto a nível profissional, como pessoal.

Foi sem dúvida uma experiência enriquecedora, mas também desafiante, existindo a necessidade constante de consolidar e adquirir novos conhecimentos. Durante estes seis meses de estágio estive envolvida nas diferentes atividades que fazem parte do dia-a-dia do farmacêutico comunitário. Fiquei a conhecer o circuito do medicamento na farmácia, desde a chegada do armazenista até ao ato de dispensa, participei, por diversas vezes na PIM tendo oportunidade de a realizar na farmácia e em instituições, pus em prática os conhecimentos adquiridos no MICF e contactei com diversos utentes tentando aconselhá-los da melhor forma possível, através de uma linguagem simples e adequada ao seu entendimento. Foi extremamente gratificante sentir que estava a ajudar, e que os utentes escutavam os meus conselhos e recomendações e confiavam em mim para lhes esclarecer as suas dúvidas.

Realizar o estágio durante a Pandemia de COVID-19 foi sem dúvida um grande desafio que, inevitavelmente, veio alterar a dinâmica da farmácia. Depois do receio, ansiedade e angústia das consequências que esta nova doença compreendia, surgiu a adaptação a uma nova realidade de máscaras e soluções desinfetantes. O facto de ter estagiado durante este período deu-me ferramentas para saber lidar melhor com situações de maior *stress* e reforçou a admiração que eu já sentia pela profissão de farmacêutico na garantia da saúde e bem-estar dos utentes.

Por fim, resta-me agradecer à Dra. Ana Isabel Costa Neves Rebelo e ao Dr. André Paiva Loureiro pela orientação, assim como, a toda a equipa da Farmácia Estádio, pela forma como me receberam, pela boa disposição que facilitou a minha integração e por se mostrarem sempre disponíveis para me ajudar e me porem à vontade para colocar as minhas dúvidas.

Termino esta etapa, com o sentimento de dever cumprido, mais segura e confiante dos meus conhecimentos, e com vontade de iniciar o meu percurso profissional.

## BIBLIOGRAFIA

1. APEF. - Farmácia Comunitária. <http://apef.pt/farmacia-comunitaria/>
2. Farmacêuticos, O. dos. A Farmácia Comunitária. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. Saúde, D. G. da. DGS - Programa Troca de Seringas. <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/12/05/programa-troca-de-seringas-2/>
4. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004. *Diário da República* 3441–3445 (2004).
5. INFARMED I.P. Portaria n.º 224/2015 - regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde. *Legis. Farm. Compil.* 1, 15 (2015).
6. Ministério da Saúde. - Decreto-Lei n.º 288/2001. *Diário da República* 261, 7150–7165 (2001).
7. Documento, - D. O. COVID-19 FARMÁCIA COVID-19. (2020).
8. Ministério da Saúde. - Decreto-Lei n.º 134/2005 de 16 de Agosto. *Diário da República* 1ª Série, 4763–4765 (2005).

## ANEXOS

### Anexo I

**TABELA 2|** Recursos Humanos da Farmácia Estádio.

<b>Gerência e Direção Técnica</b>	Ana Isabel Rebelo Paulo Barradas Rebelo
<b>Farmacêuticos</b>	André P. Loureiro (Farmacêutico Substituto) Mónica Gomes Luís Cavaleiro Ana Caldeira
<b>Técnicos Auxiliares de Farmácia</b>	Edite Dinis Dina Rodrigues
<b>Caixeiro</b>	João Pedro Roxo
<b>Contabilidade</b>	Maria João Domingues Carolina Cordeiro Rute Silva



**ADAPTAÇÃO DA  
FARMÁCIA ÉSTÁDIO À  
COVID-19**

MARIA INÊS ALBUQUERQUE PEREIRA

## 1. Introdução

O presente trabalho tem por objetivo abordar as medidas e estratégias adotadas pela Farmácia Estádio para responder à Pandemia de COVID-19.

## 2. Boas práticas e estratégias adotadas pela Farmácia Estádio

As farmácias, pela sua ampla distribuição geográfica e acessibilidade, constituem muitas vezes a primeira linha de contacto com a população.<sup>1</sup> Desta forma e tendo em consideração a situação pandémica atual, as farmácias estão particularmente expostas a questões sobre a COVID-19, assumindo assim uma elevada responsabilidade perante a população em geral e os seus utentes.<sup>1</sup>

As farmácias não tiveram período de adaptação à pandemia de COVID-19, e adaptaram o seu modo operacional em pleno Estado de Emergência. Nesse sentido, a Farmácia Estádio, à semelhança de outras farmácias do país, adotou uma série de medidas com o intuito de mitigar os riscos e minimizar o impacto económico-financeiro desencadeado pela pandemia de COVID-19.<sup>2</sup> Face à situação pandémica atual foi recomendada a adaptação dos processos e espaço da farmácia. Assim, a Farmácia Estádio atuou a 4 níveis: Equipa, Negócio, Sustentabilidade Financeira e Adaptação do Espaço.

Equipa	Negócio	Sustentabilidade Financeira	Adaptação do Espaço
<ul style="list-style-type: none"><li>•Segurança das pessoas e redução do risco de contágio</li><li>•Gestão de processos de quarentena e contágio de colaboradores</li><li>•Motivação e gestão do <i>stress</i> da equipa</li><li>•Organização do tempo de trabalho e cumprimento dos requisitos legais</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Preservar vendas e consolidar a relação com os clientes</li><li>•Adaptação da relação com fornecedores e outros <i>stakeholders</i></li><li>•Análise do mercado e das oportunidades emergentes</li><li>•Adaptação do modelo da operação: atendimento e aprovisionamento</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Revisão do orçamento, previsão de <i>cash-flow</i></li><li>•Análise de endividamento e compromissos assumidos</li><li>•Gestão de tesouraria</li><li>•Verificar elegibilidade e acionar apoios institucionais</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Criar condições de desconfinamento seguro: clientes e a equipa</li><li>•Novos hábitos de consumo e comportamento comercial no <i>front office</i></li><li>•Serviços prestados nos gabinetes de atendimento personalizado da Farmácia</li><li>•Novos desafios de organização do <i>back office</i></li></ul>

**Figura 1 |** Níveis de atuação: Equipa, Negócio, Sustentabilidade Financeira e Adaptação do Espaço. Adaptado de *Pharmacy Next Normal | Practical Tools & Insights*. (2020).<sup>2</sup>

## **2.1 EQUIPA**

### **2.1.1 Segurança das pessoas e redução do risco de contágio**

- 1) Formação da equipa e implementação do plano de contingência da Associação Nacional de Farmácias (ANF) para as farmácias;
- 2) Adoção de medidas de proteção individual dos colaboradores: máscaras, luvas e soluções desinfetantes;
- 3) Mudança de bata (dos colaboradores) com mais frequência, sendo esta lavada diariamente;
- 4) Estabelecimento de procedimentos de limpeza dos espaços, com definição das zonas limpas e zonas sujas;
- 5) Adoção do trabalho à distância, quando possível, por acesso remoto ao Sifarma® 2000;
- 6) Implementação de medidas de proteção dos clientes no espaço da Farmácia e no processo de atendimento (*abordadas no ponto 2.4*);
- 7) Manutenção dos mecanismos de segurança e mitigação de risco de contágio;
- 8) Organização da equipa por turnos dinâmicos e rotativos de forma a assegurar a sustentabilidade anímica dos colaboradores. Divisão da equipa em 2 turnos (um de manhã e um à tarde), com encerramento da farmácia entre eles (período de 30 minutos), para desinfeção de todo o espaço, evitando o cruzamento entre os elementos de cada turno;
- 9) Renovação de mecanismos de *lay-off* e ativação de processos junto da segurança social.

### **2.1.2 Gestão de processos de quarentena e contágio de colaboradores**

- 1) Implementação de um modelo de gestão da equipa por turnos, reduzindo o risco de encerramento por contágio;
- 2) Apoio aos colaboradores no acionamento de benefícios previstos para os infetados;
- 3) Acompanhamento da evolução do processo com os colaboradores infetados ou em quarentena.

### **2.1.3 Motivação e gestão do stress da equipa**

- 1) Manutenção de rotinas de comunicação diária com as equipas;
- 2) Motivação da equipa celebrando os sucessos do dia-a-dia e envolvimento dos 2 turnos da equipa nas decisões;
- 3) Manutenção da equipa informada quanto a informação científica e operacional relativa à COVID-19;

- 4) Adoção, sempre que possível, de mecanismos de gestão de desempenho ajustados ao contexto;
- 5) Partilha de boas-práticas científicas e comerciais e ajuste dos planos de formação às tendências e necessidades emergentes;
- 6) Reativação dos modelos de gestão de desempenho considerando a perspetiva comercial.

#### **2.1.4 Organização do tempo de trabalho e cumprimento dos requisitos legais**

- 1) Ajuste do horário e dos turnos de trabalho de acordo com o contexto (horário dos dias úteis: 9h às 14h e das 14h30 às 19h30; ao sábado: das 9h às 14h e das 14h30 às 19h - *minuta de comunicação de alteração do horário em ANEXO*; um turno no horário da manhã e outro no da tarde);
- 2) Acionamento de mecanismo de *lay-off* quando se justificar;
- 3) Otimização do recurso a benefícios de acordo com o quadro de pessoal;
- 4) Cumprimento das orientações emanadas pelo Ministério da Saúde (INFARMED e Direção Geral da Saúde), Ordem dos Farmacêuticos e ANF;
- 5) Atribuição de funções contemplando a possibilidade de teletrabalho em algumas atividades;
- 6) Aferição dos recursos humanos disponíveis – fim de apoio familiar, confinamento forçado, entre outros.

## **2.2 NEGÓCIO**

### **2.2.1 Preservar as vendas e consolidar a relação com os clientes**

- 1) Dinamização das vendas à distância (produtos e serviços);
- 2) Adoção, como prática, dos contactos pós-venda;
- 3) Reforço da solução Med180 (programa de Segurança na Dispensa e Toma de Medicamentos) para estimular a intervenção farmacêutica à distância;
- 4) Ajuste do *layout* do espaço e portfólio às novas necessidades;
- 5) Implementação de um plano de comunicação;
- 6) Comunicação da retoma a 1 de junho de 2020 - reposição do horário da Farmácia (dias úteis: 8:30h às 21h e sábado: 9h às 19h), campanhas, disponibilidade de serviços;
- 7) Uso das proteções acrílicas como suporte de comunicação - conteúdos dos laboratórios ou da própria Farmácia;
- 8) Promoção de novas oportunidades de *cross-selling* criando um *script* de atendimento normalizado;

- 9) Associação do cartão das Farmácias Portuguesas às fichas de cliente no sistema informático - evitando o contato direto com o cartão.

### **2.2.2 Adaptar a relação com fornecedores e com outros stakeholders**

- 1) Avaliação das condições comerciais, financeiras e de logística com os fornecedores;
- 2) Promoção dos fluxos de comunicação entre Médico e Farmacêutico - em benefício da melhor gestão do doente;
- 3) Avaliação das novas soluções operacionais, tecnológicas e de serviços emergentes no mercado no âmbito da pandemia COVID-19;
- 4) Redefinição do portfólio de produtos – para potenciar novas categorias em articulação com os parceiros.

### **2.2.3 Analisar o mercado e as oportunidades emergentes**

- 1) Análise do mercado por segmento (Informação diária ANFOnline, Safety, Sifarma.Gest e Pharmacy Watch);
- 2) Redefinição do Portfólio – para potenciar novas categorias (ex: higiene pessoal);
- 3) Adaptação ao mercado *online*;
- 4) Adaptação da comunicação: clientes, comunidade e *Stakeholders*;
- 5) Ajuste das categorias ao espaço e novos fluxos de circulação dos clientes no *front office*;
- 6) Criação de *packs* de produtos de necessidades do momento - *kit* regresso ao trabalho, *kit* desinfeção, *kit* proteção infantil;
- 7) Exploração do mercado *online* e das entregas ao domicílio com intervenção farmacêutica - MedI80, *e-mail*, carta, telefone;
- 8) Reforço da exposição direta ao balcão, física ou virtual – produtos sazonais, promoções, excessos de *stock* da Farmácia.

### **2.2.4 Adaptação do modelo de operação: Atendimento e Aprovisionamento**

- 1) Adaptação do processo de atendimento: - Cliente no interior da farmácia - Cliente no exterior da farmácia - Cliente à distância;
- 2) Adaptação do Processo de aprovisionamento: - Gestão de Encomendas - Definição de zonas limpas/zonas sujas;
- 3) Implementação de um plano Integrado de limpeza e desinfeção dos espaços;
- 4) Promoção de meios alternativos de pagamento, ou cartões com *contactless*.

## **2.3 SUSTENTABILIDADE FINANCEIRA**

### **2.3.1 Revisão do orçamento, previsão de *cash-flow***

- 1) Perceção dos impactos das vendas no orçamento;
- 2) Análise da possibilidade de redução de custos após identificação dos mesmos (ex: *lay-off*, renegociação de contratos com fornecedores, senhorios e outros);
- 3) Controlo rigoroso de *stocks*, créditos concedidos e vendas suspensas;
- 4) Análise dos impactos nos meios libertos futuros;
- 5) Elaboração do orçamento retificativo, contemplando efeitos extraordinários – Vendas, Custos de Mercadorias, Pessoal, Financiamentos e apoios;
- 6) Reajuste de *stocks* face ao novo portfólio.

### **2.3.2 Análise de endividamento e compromissos assumidos**

- 1) Averiguação do valor do endividamento existente e as suas características (prazos, montantes de capital, *spread* e outras condições) junto de: - Banca e similares - Fornecedores - Outros credores;
- 2) Restruturação da dívida para otimização de custos financeiros, assim como potencial antecipação de pagamentos aos fornecedores.

### **2.3.3 Gestão de tesouraria**

- 1) Implementação de um mapa de tesouraria;
- 2) Averiguação de défices de tesouraria futuros. Para colmatar estes défices foi feita avaliação da:
  - Possibilidade de injetar capital próprio na farmácia;
  - Renegociar contratos (fornecedores, senhorios e outros);
  - Necessidade de apoios adicionais junto da Banca (ex: Linha Capitalizar ou linhas Finanfarma).
- 3) Previsão dos impactos nos meios libertos do atual contexto - apoios financeiros governamentais, linhas de crédito e moratórias;
- 4) Implementação de um plano de ação para controlo e recuperação de crédito concedido e vendas suspensas.

### **2.3.4 Verificar elegibilidade e acionar apoios institucionais**

- 1) Verificação da elegibilidade para os apoios governamentais, do setor e da zona geográfica onde a farmácia de insere;
- 2) Pedido da moratória do reembolso dos empréstimos (capital, juros);
- 3) Diferimento do pagamento dos impostos e responsabilidade junto da segurança social;

- 4) Subscrição e acionamento do seguro de perdas de exploração, quando aplicável;
- 5) Recurso aos sistemas de incentivos governamentais para adaptação da atividade empresarial ao contexto COVID19 - programa ADAPTAR;
- 6) Acionamento e validação da efetivação das moratórias de reembolso dos empréstimos - capital e/ou juros.

## **2.4 ADAPTAÇÃO DO ESPAÇO**

### **2.4.1 Front Office**

- 1) Afixação de sinaléticas com regras de funcionamento da farmácia – desinfecção das mãos e uso de máscara;
- 2) Procurou dar-se aos clientes visibilidade sobre os momentos e registos de limpeza;
- 3) Privilegiou-se o uso de sistemas de gestão de fila de espera promovendo a circulação dos clientes no interior do espaço;
- 4) Disponibilização de álcool gel ao longo de toda a zona de atendimento e nos lineares gerando confiança nos clientes para manusearem os produtos em segurança (imagens 1 e 2 - Anexos);

*Durante a pandemia de COVID-19 a afluência à Farmácia aumentou, desta forma foram tomadas medidas, na zona de atendimento, de forma a minimizar o contacto entre os utentes e os colaboradores da Farmácia, minimizando um possível foco de contágio. Paralelamente, foram recomendadas medidas baseadas no Plano de Contingência COVID-19 para as Farmácias Comunitárias<sup>1</sup> disponibilizado pela Ordem dos Farmacêuticos, a nível do balcão de atendimento (principal ponto de contacto com os utentes que procuram ajuda na farmácia), de forma a garantir a segurança e a proteção de todos.*

#### **Na zona de atendimento<sup>1</sup>:**

- Limitação do número de utentes em simultâneo no interior da Farmácia, permitindo seis pessoas nos balcões de atendimento e duas em espera (imagem 3 - Anexos);
- Assegurar a distância de, pelo menos, 1 a 2 metros entre colaboradores da farmácia e utentes, através da marcação no chão da zona que o utente não deve ultrapassar;
- Colocação de desinfetantes em locais estratégicos da farmácia, nomeadamente à entrada (junto à máquina das senhas);

- Colocação de fitas de contenção nos locais de fácil acesso aos produtos, permitindo o acesso exclusivo pelos colaboradores, evitando assim que os utentes lhes mexessem (na zona de produtos de dermofarmácia, puericultura e alimentação infantil);
- Colocação, à entrada da farmácia de um aviso com as principais recomendações a adotar pelos utentes antes de entrarem na farmácia, assim como informação sobre o limite máximo de pessoas permitidas na Farmácia:
  - Desinfetar as mãos antes de tirar a senha;
  - Garantir uma distância de 1 a 2 metros entre os utentes e colaboradores da farmácia;
  - Não ultrapassar as marcações no chão;
  - Se espirrar ou tossir, tapar o nariz e a boca com um lenço (que deve descartar num contentor adequado e não o reutilizar) ou com o antebraço;
  - Evitar cumprimentos e contactos diretos durante o tempo de permanência na farmácia;
  - Preparar antecipadamente as receitas que necessita de levantar: no caso de receita eletrónica no telemóvel, pode preparar a mensagem para que seja mais rápido dizer os códigos ao colaborador. No caso de receitas em papel, estas devem ser devidamente organizadas, para que sejam dispensadas mais facilmente.

#### **No balcão de atendimento<sup>1</sup>:**

- Foi alocado um posto de trabalho por colaborador evitando-se trocas;
- Apenas os objetos estritamente necessários ao processamento do atendimento permaneciam no balcão;
- Foi garantida a limpeza do balcão entre cada atendimento e sempre que a situação o exija;
- Disponibilização aos colaboradores uma solução antisséptica de base alcoólica (no balcão) para desinfeção das mãos entre cada atendimento;
- Foram evitados cumprimentos e contactos diretos com os utentes (apertos de mão e observação próxima de um eventual problema de pele que o utente nos quisesse mostrar, e/ou contacto direto com estas lesões);
- Evitou-se tocar no telemóvel do utente e pediu-se-lhe para que dissesse os códigos da receita eletrónica. Na sua impossibilidade, este procedimento era seguido da higienização das mãos com uma solução alcoólica, bem como das superfícies onde o utente colocou o telemóvel;

- Em casos de dispensa de receitas em papel e, sempre que se considerou necessário, houve desinfeção das mãos, posteriormente, e também das superfícies;
- Com o intuito de evitar o manuseamento de moedas e notas, sugeriu-se o pagamento por multibanco, sendo a limpeza e desinfeção asseguradas com a frequência considerada necessária;
- O encerramento da farmácia, por 30 minutos, à hora de almoço, foi aproveitado para higienização de todos os balcões.

#### **2.4.2 Gabinete de Atendimento personalizado (GAP)**

- 1) Foi retomada a prestação de serviços farmacêuticos e de saúde assegurando as necessárias condições de segurança;
- 2) Afixação na entrada do GAP a sinalética específica com as regras a respeitar na prestação dos serviços e evidenciar os registos de limpeza;
- 3) Implementação de medidas de segurança e proteção adicionais para os colaboradores, designadamente através do recurso a barreiras físicas;
- 4) Colocação das cadeiras do GAP de forma a evitar a proximidade frente a frente com o utente, sempre que possível, garantindo uma distância de segurança de pelo menos 1,5 m.

#### **2.4.3 Back Office**

- 1) Criação de uma zona de *Check-in/Check-out* para colaboradores, pessoas externas e mercadorias;
- 2) Disponibilização de soluções desinfetantes em todas as áreas comuns - copa, wc, armazém;
- 3) Afixação *standard* de procedimentos de segurança em cada uma das zonas do *back office*;
- 4) Criação de zona de quarentena como alternativa à desinfeção para entrada de mercadorias não urgentes;
- 5) Criação de zona normalizada para reservas, *Pick&Go* e expedição das encomendas para entrega ao domicílio;
- 6) Foi privilegiada a limpeza em período de funcionamento com respetivo procedimento e registo afixado.

### 3. PHARMACY NEXT NORMAL

Uma vez que os comportamentos dos consumidores estão a mudar, irá, inevitavelmente, acentuar-se um novo padrão de consumo multicanal. Com este, surgirão novos desafios operacionais que obrigarão a uma nova organização do espaço da Farmácia, de forma a que esta consiga responder à nova realidade que enfrentamos de forma eficiente e competitiva.<sup>2</sup>

O conceito de **Pharmacy Safe Store** ajudará as Farmácias a enfrentarem estes novos desafios.<sup>2</sup> No fundo, este novo conceito pretende desenvolver fluxos adaptados ao comportamento dos consumidores, parceiros logísticos e colaboradores, promovendo uma experiência de compra e de trabalho seguras, respetivamente.<sup>2</sup>



Figuras 2 e 3| Pharmacy Next Normal – Front office e os consumidores e Back office e as novas tendências. Adaptado de Pharmacy Next Normal | Practical Tools & Insights. (2020).<sup>2</sup>

	CLIENTE	FARMACÊUTICO/PRESTADOR
<b>CHECK-IN</b>	Desinfetar as mãos antes de entrar no GAP; Colocar a máscara (de preferência cirúrgica).	Desinfetar as mãos antes de entrar no GAP; Colocar a máscara, proteção ocular e luvas.
<b>GAP RULES</b>	Colocar os pertences/roupa em local segregado para o efeito (bengaleiro); Deve ter ao dispor álcool gel.	Sempre que possível e que o serviço em causa o permita, deve evitar-se a proximidade frente a frente com o cliente.
<b>CHECK-OUT</b>	Desinfetar as mãos ao sair do GAP; Manter a máscara colocada até sair da farmácia.	Limpar/desinfetar o espaço e as superfícies; Retirar luvas e restante material descartável, colocando-o em contentor específico.

**Figura 4|** *Pharmacy Next Normal – O GAP e as pessoas. Adaptado de Pharmacy Next Normal | Practical Tools & Insights. (2020).*<sup>2</sup>

#### 4. Conclusão

Através da realização deste trabalho, pode concluir-se que, face à situação pandémica inesperada que assolou o mundo, a Farmácia Estádio soube adaptar-se de forma a garantir o atendimento dos seus utentes com segurança.

## 5. ANEXOS

---



Exmo. Senhor  
Presidente do Conselho Diretivo do  
INFARMED I.P.  
Parque de Saúde de Lisboa, Avenida do Brasil, n.º 53  
1749-004 Lisboa

Coimbra, 29 de março de 2020

**Portal de licenciamento +**

**Assunto:** Comunicação do novo horário de funcionamento da Farmácia Estádio

Exmo. Senhor Presidente,

Importa comunicar a V. Exa. que, por necessária e exigente implementação do plano de contingência de prevenção e combate ao COVID-19, a Farmácia Estádio passará a observar o seguinte horário de funcionamento:

- **Segunda-feira a Sexta-feira – das 9h às 14h e das 14h30 às 19h30;**
- **Sábado – das 9h às 14h e das 14h30 às 19h;**
- **Serviços de permanência de acordo com a escala da ARS Centro - Coimbra;**
- **Encerramento aos domingos e feriados.**

O predito horário encontra-se devidamente comunicado e afixado em local visível para informação dos Utentes.

Sem mais, creia-nos disponíveis para qualquer esclarecimento julgado necessário.

Pela Farmácia Estádio,

---

*Ana Isabel da Silva da Costa Neves Oliveira Rebelo*

**Documento I | Minuta de comunicação de alteração do horário da Farmácia Estádio.**

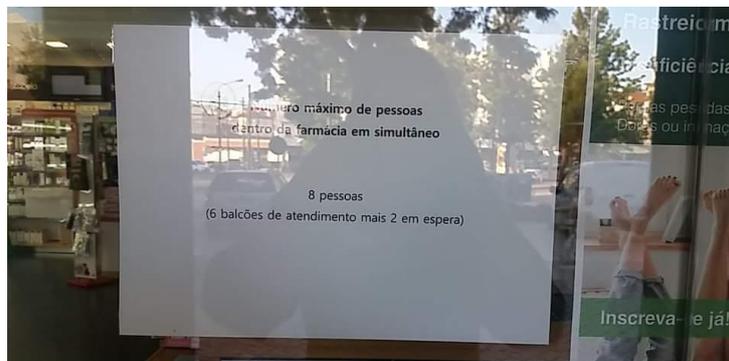


**Imagem 1**



**Imagem 2**

**Imagem 1 e 2** | Disponibilização de álcool gel em todos os lineares gerando confiança nos clientes para manusearem os produtos em segurança.



**Imagem 3** | Número máximo de pessoas dentro da Farmácia Estádio em simultâneo – afixado no exterior das instalações.

## **6. Bibliografia**

1. Medicamentos, C. C. de I. de. *Plano de Contingência Covid-19 - Farmácia*.
2. Adjustt by Glintt. *COVID-19 - Pharmacy Next Normal | Practical Tools & Insights*. (2020).

# **PARTE II**

## **Monografia**

### **“Doença de Alzheimer: *Old drugs, new tricks*”**

Orientada pela Professora Doutora Sónia Silva Santos

## LISTA DE ABREVIATURAS

**5-HPETE** - Ácido 5-hidroperoxi-eicosatetraenóico (*5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid*)

**5-LOX** - 5-lipoxigenase

**AA** - Ácido Araquidónico

**ACh** - Acetilcolina

**AChE** - Acetilcolinesterase

**AChEIs** - Inibidores da acetilcolinesterase (*Acetylcholinesterase Inhibitors*)

**ADASCog** - *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive*

**AEDS** - Fármacos antiepiléticos (*Anti-epileptic drugs*)

**APOE** - Apolipoproteína E

**APOE4** - Alelo 4 da apolipoproteína E

**APP** - Proteína Precursora Amilóide (*Amyloid precursor protein*)

**A $\beta$**  -  $\beta$ -amilóide (*Amyloid beta*)

**BACE I** - Enzima I de clivagem proteolítica da APP no sítio  $\beta$

**BHE** - Barreira Hematoencefálica

**Cdk5** - *Cyclin-dependent kinase 5*

**cPLA2** - Enzima citosólica fosfolipase A2 (*Cytosolic phospholipase A2*)

**CysLT1R** - Recetores do Tipo 1 dos Cistenil-leucotrienos

**CysLT2R** - Recetores do Tipo 2 dos Cistenil-leucotrienos

**CysLTs** - Cistenil-leucotrienos (*Cysteinyl-leukotrienes*)

**DA** - Doença de Alzheimer

**DR** - *Drug Repurposing*

**E/I** - Excitatório/Inibitório

**FAD** - Doença de Alzheimer Familiar (*Familial Alzheimer's Disease*)

**FLAP** - Proteína ativadora da 5-LOX (*5-lipoxygenase activating protein*)

**GABA** - Ácido  $\gamma$ -aminobutírico (*Gamma-AminoButyric Acid*)

**GABA<sub>A</sub>R** - Recetor GABA<sub>A</sub>

**GABA<sub>B</sub>R** - Recetor GABA<sub>B</sub>

**GABA-T** - GABA transaminase

**GAD** - Enzima ácido glutâmico descarboxilase (*Glutamic acid decarboxylase*)

**GATs** - Transportadores de GABA (*GABA transporters*)

**GPRI7** - Recetor 17 acoplado à proteína G

**I&D** - Investigação e Desenvolvimento

**IF** - Indústria Farmacêutica

**LCR** - Líquido Cefalorraquideo

**LOX** - Lipoxigenase

**LTA4** - Leucotrieno A4

**LTB4** - Leucotrieno B4

**LTC4** - Leucotrieno C4

**LTD4** - Leucotrieno D4

**LTE4** - Leucotrieno E4

**LTs** - Leucotrienos

**MAPT** - Gene da proteína-tau associada a microtúbulos (*Microtubule-associated protein tau*)

**MMSE** - *MiniMental State Examination*

**NFTs** - Tranças neurofibrilares (*Neurofibrillary Tangles*)

**NMDA** - Recetor N-metil-D-aspartato

**PET** - Tomografia de Emissão de Positrões (*Positron Emission Tomography*)

**PSENI** - Presenilina-1

**PSEN2** - Presenilina-2

**p-tau** - Tau fosforilada (*phosphorylated-tau*)

**RM** - Ressonância Magnética

**ROS** - Espécies Reativas de Oxigénio (*Reactive Oxygen Species*)

**SD** - Síndrome de Down

**sAAP $\alpha$**  - Proteína Percursora Amilóide solúvel  $\alpha$  (*Soluble amyloid precursor protein  $\alpha$* )

**sAPP $\beta$**  - Proteína Percursora Amilóide solúvel  $\beta$  (*Soluble amyloid precursor protein  $\beta$* )

**SNC** - Sistema Nervoso Central

**SWDs** - *Spike wave discharges*

**TLE** - Epilepsia do lobo temporal (*Temporal lobe epilepsy*)

**vGAT** - Transportador vesicular do GABA (*vesicular GABA transporter*)

## RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que se caracteriza pela deterioração global, progressiva e irreversível das funções cognitivas tais como, memória, linguagem e pensamento. A DA apresenta duas características neuropatológicas importantes: acumulação de agregados insolúveis de peptídeo  $\beta$ -amilóide (*Amyloid beta*, A $\beta$ ) e a agregação da proteína tau em tranças neurofibrilares (*Neurofibrillary Tangles*, NFTs). Estes agregados danificam as conexões existentes entre os neurónios impossibilitando a sua comunicação e conduzindo à sua morte. As hipóteses globalmente aceites para explicar a patologia subjacente à DA, são a hipótese da cascata amilóide e da patologia tau.

Apesar da investigação crescente na área da DA não existe, até ao momento, um tratamento farmacológico capaz de alterar o curso da doença. Desta forma, é evidente a necessidade premente de explorar novos alvos terapêuticos de forma a encontrar uma terapia segura e eficaz que permita atrasar ou reverter a progressão da doença. Assim, o *drug repurposing* (DR), o processo de pesquisa de novas indicações terapêuticas para fármacos já aprovados, é uma hipótese a considerar.

A descoberta de um eventual papel da via dos leucotrienos na neuroinflamação crónica associada à DA e da sua contribuição para as marcas patológicas da doença despertou o interesse sobre o reposicionamento de fármacos antiasmáticos que atuam nesta via.

Por outro lado, a DA e a epilepsia partilham características fisiopatológicas comuns, tais como défice de aprendizagem e memória, neurodegeneração e morte celular. Existem igualmente evidências de que a atividade epileptiforme acelera o declínio cognitivo através de crises silenciosas e aumenta a formação do peptídeo A $\beta$  e da proteína tau, o que suscitou o interesse sobre o possível reposicionamento de fármacos antiepiléticos.

A evidência de que “fármacos antigos” podem ser a chave para o tratamento da DA, faz do DR uma hipótese a considerar no futuro.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, *Drug Repurposing*, antiasmáticos, epilepsia, antiepiléticos.

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that is characterized by global, progressive and irreversible deterioration of cognitive functions such as memory, language and thinking. AD has two important neuropathological characteristics: accumulation of insoluble aggregates of  $\beta$ -amyloid peptide ( $A\beta$ ) and the aggregation of tau protein in neurofibrillary tangles (NFTs). These aggregates damage the existing connections between neurons, making communication impossible and leading to their death. The globally accepted hypothesis to explain the pathology underlying AD is the amyloid cascade and tau pathology.

Despite the growing research in the field of AD, there is, to date, no pharmacological treatment capable of altering the course of the disease. Thus, there is an evident need to explore new therapeutic targets in order to find a safe and effective therapy that allows to delay or reverse the progression of the disease. Thus, drug repurposing (DR), the process of discovering new therapeutic uses for drugs already approved for other clinical indications, is a hypothesis to consider.

The discovery of an eventual role of the leukotriene pathway in chronic neuroinflammation associated with AD and its contribution to the pathological marks of the disease aroused interest in the repositioning of antiasthmatic drugs that act in this pathway.

On the other hand, AD and epilepsy share common pathophysiological characteristics, such as learning and memory deficit, neurodegeneration and cell death. There is also evidence that epileptiform activity accelerates cognitive decline through silent crises and increases the formation of  $A\beta$  peptide and tau protein, which has raised interest about the possible repositioning of antiepileptic drugs.

The evidence that “old drugs” may be the key to the treatment of AD, makes DR a hypothesis to consider in the future.

**Keywords:** Alzheimer's Disease, Drug Repurposing, antiasthmatic drugs, epilepsy, antiepileptic drugs.

## I. DOENÇA DE ALZHEIMER

As doenças neurodegenerativas representam uma grande ameaça à saúde pública, tendo a sua prevalência aumentado nos últimos anos, em grande parte devido ao aumento da esperança média de vida.<sup>1</sup>

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que se caracteriza pela deterioração global, progressiva e irreversível das funções cognitivas tais como, memória, atenção, concentração, linguagem e pensamento. Com a doença, surgem alterações no comportamento, personalidade e capacidade funcional dos indivíduos, que dificultam a realização das suas atividades diárias.<sup>2</sup> O processo neurodegenerativo origina disfunção sináptica e danos neuronais no córtex cerebral e hipocampo, áreas fundamentais para os processos cognitivos.<sup>3,4</sup>

A DA é a forma mais comum de todas as demências e apresenta um elevado impacto médico, social e económico sendo considerada um dos grandes desafios de saúde do século XXI.<sup>5,6</sup>

A DA apresenta duas características neuropatológicas importantes: acumulação de agregados insolúveis de peptídeo  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ ) no espaço extracelular e a agregação da proteína tau em tranças neurofibrilares (NFTs) intracelulares.<sup>3,4</sup> Estes agregados danificam as conexões existentes entre os neurónios impossibilitando a sua comunicação e conduzindo à sua morte.<sup>2</sup>

Consideram-se dois subgrupos da DA, uma forma esporádica da doença, mais comum, caracterizada por um aparecimento tardio (após os 65 anos) denominada DA esporádica de início tardio e a forma Familiar da Doença de Alzheimer (*Familial Alzheimer's Disease*, FAD), que apresenta uma componente genética e se caracteriza por um aparecimento precoce (entre os 40 e 60 anos).<sup>2,4</sup> Estas duas formas de DA são idênticas, com aspetos clínicos e taxas da progressão comparáveis.<sup>7</sup>

O nome desta doença deve-se a Alois Alzheimer, médico alemão, que em 1907 a descreveu pela primeira vez numa doente chamada Auguste Deter que apresentava perda progressiva das funções cognitivas, tais como a compreensão e memória.<sup>7</sup> Foi Alzheimer que identificou, posteriormente, duas das marcas histopatológicas características da doença.<sup>8</sup>

A DA pode ser subdividida em três estádios, cujas características se encontram descritas na Tabela I.<sup>9</sup>

**TABELA 1** | Estádios da DA. Adaptado de [www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures](http://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures) (2016)<sup>9</sup>

ESTÁDIOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER	
<b>Fase Pré-Clínica</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Início do desenvolvimento de alterações neurológicas;</li><li>▪ Deteção de alguns biomarcadores da doença no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no sangue;</li><li>▪ Ausência de sintomatologia característica da doença.</li></ul>
<b>Fase de Défice Cognitivo Ligeiro</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ligeiro declínio das funções cognitivas tais como pensamento, memória e linguagem, detetáveis pelo próprio e/ou por familiares/amigos próximos;</li><li>▪ Declínio significativamente superior ao expectável para uma situação de envelhecimento normal;</li><li>▪ Não coloca em causa a capacidade de realização das atividades diárias.</li></ul>
<b>Demência</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Alterações significativas ao nível da memória, pensamento e comportamento.</li></ul>

## 1.1 EPIDEMIOLOGIA

Na última década, foram feitos esforços para uma melhor compreensão epidemiológica da DA, incluindo a sua ocorrência e fatores de risco.<sup>10</sup> Contudo, a complexidade do seu diagnóstico e as comorbilidades que a caracterizam dificultam este processo.<sup>4</sup>

A DA é a forma mais comum de demência definida como uma síndrome clínica caracterizada por declínio progressivo em dois ou mais domínios cognitivos, incluindo memória, linguagem, personalidade e comportamento, dificultando a realização das atividades básicas diárias,<sup>10</sup> constituindo cerca de 50% a 70% de todos os casos.<sup>2</sup>

Sendo o distúrbio neurocognitivo mais comum, a DA apresenta uma prevalência na população mundial de 46,8 milhões, sendo expectável que esse número aumente e atinja 131,5 milhões de pessoas em 2050.<sup>11</sup>

A DA, assim como outras demências, afeta, de igual forma, homens e mulheres, contudo, verifica-se uma prevalência superior nas mulheres, uma vez que estas apresentam, em média, uma maior esperança média de vida.<sup>12</sup>

## 1.2 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para a DA podem classificar-se em dois tipos: modificáveis e não modificáveis.<sup>6</sup>

Os fatores de risco modificáveis estão, sobretudo, associados a fatores de risco cardiovascular, tais como Diabetes *Mellitus* tipo 2 (uma vez que a hiperinsulinémia interfere com a *clearance* de A $\beta$ , competindo pela enzima degradadora de insulina), hipertensão e obesidade. Também um estilo de vida pouco saudável, com inatividade física, tabagismo e uma dieta desequilibrada, pode aumentar a suscetibilidade para a DA. Um baixo nível educacional e traumatismos cranianos severos podem potenciar, de igual forma, o desenvolvimento da doença.<sup>6</sup>

Relativamente aos fatores de risco não modificáveis, a idade assume um papel de destaque, sendo o principal fator de risco da doença. Uma vez que a esperança média de vida tem aumentado nos últimos anos, é expectável que a prevalência da doença aumente em conformidade.<sup>13</sup> Por outro lado, sabe-se que mutações autossómicas dominantes nos genes da proteína precursora amilóide (*Amyloid precursor protein*, APP), presenilina-1 (PSEN1) ou presenilina-2 (PSEN2) estão envolvidas na via amiloidogénica da DA. Também indivíduos com Síndrome de Down (SD) (caracterizada pela presença de um terceiro alelo do cromossoma 21, cromossoma esse que contém o gene da APP), ou que apresentam o alelo 4 da apolipoproteína E (APOE) (que influencia negativamente o processo de *clearance* do peptídeo A $\beta$ ) têm maior risco de desenvolver DA.<sup>12,13</sup> A influência destes fatores será explicada com maior detalhe.

### **1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS**

Numa fase inicial, os sintomas da DA são subtis e pouco específicos. Surgem lapsos de memória, especialmente de acontecimentos recentes, o discurso é vago, há perda de entusiasmo na realização de atividades anteriormente apreciadas, aumenta o tempo necessário para a realização de atividades de rotina. Numa fase mais avançada, há esquecimento de pessoas ou lugares conhecidos, incapacidade para compreender questões e instruções e imprevisibilidade emocional.<sup>2</sup>

### **1.4 DIAGNÓSTICO**

Uma das maiores dificuldades no diagnóstico da DA é o facto dos sintomas se manifestarem numa fase já avançada da doença, dificultando a sua deteção precoce. Atualmente, é possível obter um diagnóstico de DA com um grau de certeza de 90 %, no entanto, o diagnóstico definitivo requer uma avaliação histológica *post mortem*.<sup>14</sup>

O diagnóstico da DA inicia-se com a história clínica do doente e com informações relevantes percebidas por um familiar ou cuidador. Seguem-se os exames físicos e neurológicos, testes de avaliação da função cognitiva e testes laboratoriais.<sup>15</sup>

A imagiologia cerebral é uma técnica de diagnóstico que avalia a atividade funcional do cérebro e permite detetar alterações características de determinadas situações patológicas. A Ressonância Magnética (RM) é capaz de detetar a perda de tecido cerebral que caracteriza a DA e a Tomografia de Emissão de Positrões (*Positron Emission Tomography*, PET) avalia a atividade metabólica das células cerebrais através da utilização de substâncias radioativas.<sup>13</sup> No caso da PET, é utilizada uma molécula marcada com um isótopo radioativo (composto B de *Pittsburgh* - PiB) que é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). Este composto apresenta grande afinidade para as placas A $\beta$ , possibilitando o diagnóstico da DA.<sup>13</sup> Na DA verifica-se uma diminuição do consumo de glicose por parte dos neurónios e células da glia (insulinorresistência). A utilização do radionuclídeo <sup>18</sup>F-FDG (Fluorodesoxiglicose) permite medir esse consumo. A PET permite também detetar a neuroinflamação (gliose) que se verifica nesta doença.<sup>16</sup>

Durante a avaliação médica são utilizados testes breves de avaliação cognitiva, como o *MiniMental State Examination* (MMSE) ou *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive* (ADASCog) que permitem ao médico avaliar a função cognitiva através de uma escala de pontuações.<sup>13</sup>

Existem ainda biomarcadores que permitem a avaliação do progresso da DA. Uma vez que o processo fisiopatológico tem início décadas antes da manifestação clínica dos sintomas, estes podem auxiliar no diagnóstico precoce da doença.<sup>14</sup> Os biomarcadores característicos da DA no LCR são A $\beta_{1-42}$  e as formas total e fosforilada da proteína tau (tau e p-tau). Estudos indicam que um doente com DA apresenta uma redução nos níveis de A $\beta_{1-42}$  e apresenta níveis aumentados de tau e p-tau no LCR. Os baixos níveis de A $\beta_{1-42}$  refletem uma diminuição da *clearance* deste peptídeo e um conseqüente aumento da sua deposição a nível cerebral. Já os níveis elevados de tau e p-tau são sugestivos de neurodegeneração.<sup>17,18</sup>

A combinação de técnicas imagiológicas como a RM e a PET, em conjunto com avaliação do perfil de biomarcadores da DA no LCR, permite uma melhor diferenciação da DA de outras patologias cerebrais.<sup>14</sup>

## 2. FISIOPATOLOGIA

Foram propostos vários mecanismos para explicar a patologia subjacente à DA, sendo a hipótese da cascata amilóide e a patologia de tau os mais aceites.<sup>19</sup>

### 2.1 HIPÓTESE DA CASCATA AMILÓIDE

A hipótese da cascata amilóide sugere que um peptídeo designado  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) se acumula no cérebro formando placas amilóide e origina uma sucessão de eventos, tais como patologia de tau, disfunção sináptica, neuroinflamação, morte neuronal, e finalmente, demência que caracteriza a DA.<sup>13,19</sup> Pensa-se que a acumulação deste peptídeo é o acontecimento inicial da DA que começa cerca de 15 a 20 anos antes dos sintomas clínicos da doença se manifestarem, sendo a sua principal causa uma alteração da sua *clearance*.<sup>19</sup>

A proteína precursora amilóide (*Amyloid precursor protein*, APP) é uma proteína transmembranar do tipo I que é sintetizada no retículo endoplasmático.<sup>7</sup> A APP é expressa no Sistema Nervoso Central (SNC) por vários tipos de células, incluindo microglia, astrócitos e neurónios (isoforma APP<sub>695</sub>) e também nas células e tecidos periféricos, como glândula adrenal, rim, coração, fígado, baço, pâncreas, músculos, plaquetas, leucócitos e células endoteliais (isoformas APP<sub>751</sub> e APP<sub>770</sub>). É através da via secretória do aparelho de Golgi e de endossomas, que esta se desloca até à membrana celular.<sup>7,12</sup> A APP sofre clivagem em diferentes locais através da ação de enzimas proteolíticas denominadas de  $\alpha$ -secretase,  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase originando fragmentos solúveis e fragmentos ligados à membrana com diferentes funções biológicas.<sup>7</sup> Quando este processamento se torna aberrante, especialmente devido a mutações nas  $\beta$ -secretases e  $\gamma$ -secretases, pode existir uma produção anormal de  $A\beta$ .<sup>7</sup>

O peptídeo  $A\beta$ , resultante desta clivagem, pode apresentar diferentes comprimentos, incluindo a forma mais abundante, que consiste em 40 aminoácidos ( $A\beta_{1-40}$ ) e uma forma, menos solúvel e mais propensa à agregação, de 42 aminoácidos ( $A\beta_{1-42}$ ) que resulta de uma maior imprecisão no corte pela  $\gamma$ -secretase.<sup>8,13</sup>

O peptídeo  $A\beta_{1-42}$  é tóxico para os neurónios de inúmeras formas, uma vez que pode levar à formação de poros celulares originando perda de iões, interrupção do equilíbrio celular do cálcio e perda do potencial de membrana. Pode promover, simultaneamente, a apoptose celular e provocar perda sináptica.<sup>20</sup>

## 2.1.1 VIA NÃO-AMILOIDOGÉNICA

A clivagem da APP pode ocorrer através de uma protease extracelular designada  $\alpha$ -secretase resultando um fragmento extracelular solúvel denominado sAPP $\alpha$  (*Soluble amyloid precursor protein  $\alpha$* ) e um fragmento ligado à membrana com a porção C-terminal, designado  $\alpha$ CFT com 83 resíduos (C83).<sup>21</sup>

O sAPP $\alpha$  tem um papel importante na plasticidade e sobrevivência neuronal e é protetor contra a excitotoxicidade. Este fragmento regula também a proliferação de células-tronco neuronais e tem um papel importante no desenvolvimento inicial do SNC.<sup>22</sup>

Uma vez que a clivagem ocorre entre os resíduos 16 e 17 da região da APP a clivagem realizada pela  $\alpha$ -secretase não resulta na formação de A $\beta$ , impossibilitando a formação de agregados e placas amilóide. Desta forma, a atividade da  $\alpha$ -secretase é considerada como não-amiloidogénica (Figura 1).<sup>8,21</sup>

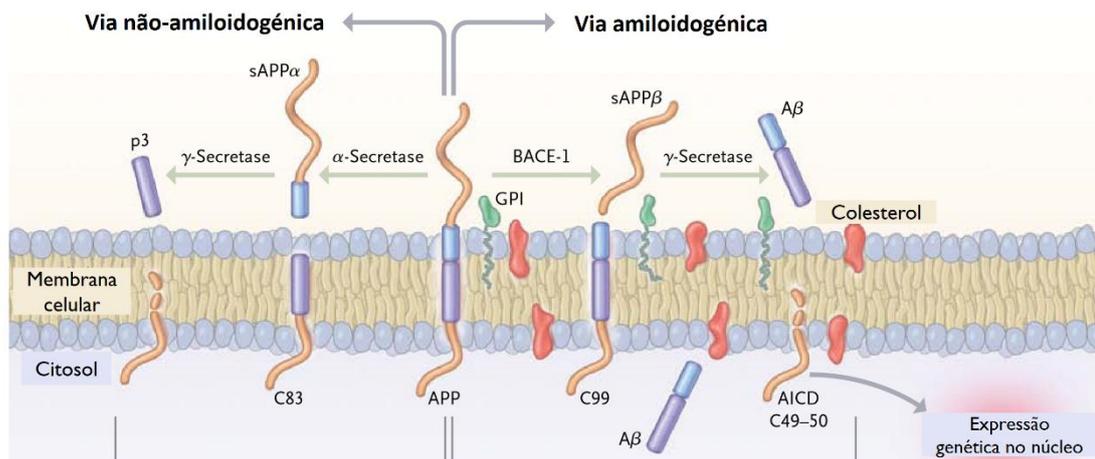
## 2.2.2 VIA AMILOIDOGÉNICA

Se a APP for clivada por uma  $\beta$ -secretase ou BACE I (Enzima I de clivagem proteolítica da APP no sítio  $\beta$ ) dará origem a um pequeno fragmento extracelular solúvel, sAPP $\beta$  (*Soluble amyloid precursor protein  $\beta$* ), e a um fragmento C terminal maior ( $\beta$ CFT ou C99). O primeiro resíduo do fragmento  $\beta$ CFT/C99 é o primeiro resíduo de A $\beta$  e por esta razão, a atividade da  $\beta$ -secretase é considerada de amiloidogénica (Figura 1).<sup>7,8</sup>

Os fragmentos C-terminal, designados por  $\alpha$ CFT (C83) e  $\beta$ CFT (C99), permanecem associados à membrana e serão posteriormente processados pela  $\gamma$ -secretase. A  $\gamma$ -secretase é um complexo enzimático de 4 proteínas (presenilina, nicastrina, *anterior pharynx-defective 1* e uma presenilina *enhancer 2*), sendo a presenilina a subunidade catalítica da enzima que pode ser codificada pelos genes presenilina-1 (PSEN1) ou presenilina-2 (PSEN2).<sup>8,21</sup>

A clivagem do fragmento  $\alpha$ CFT (C83) pela  $\gamma$ -secretase origina um peptídeo denominado de p3 e no caso do fragmento  $\beta$ CFT (C99) forma-se o peptídeo A $\beta$ . (Figura 1)<sup>8</sup>

Na DA verifica-se um desequilíbrio gradual e crónico entre a produção e a *clearance* dos fragmentos de A $\beta$ , provocando um aumento dos seus níveis no cérebro e originando oligómeros, protofibrilhas, fibrilhas e, finalmente, placas, que são uma das marcas patológicas da doença.<sup>19</sup>



**FIGURA 11** Processamento da APP – Via não-amiloidogénica e via amiloidogénica. Adaptado de Querfurth *et al.*, (2010).<sup>21</sup>

Esta hipótese foi fortemente apoiada pela descoberta de que a FAD, relativamente rara, e de início precoce, é causada por mutações autossómicas dominantes nos genes APP, PSEN1 ou PSEN2.<sup>19</sup> Algumas mutações presentes no gene da APP tornam o processo proteolítico da β-secretase mais eficiente, uma vez que transformam a APP num substrato com maior afinidade, aumentando assim, a produção de Aβ.<sup>21,8</sup> O aparecimento precoce do processo patológico da DA em indivíduos com SD (que apresentam uma cópia extra deste gene devido à trissomia) é outra evidência da implicação do gene da APP na DA.<sup>13</sup> Também mutações nos genes das PSEN1 e PSEN2 provocam um aumento da atividade catalítica das presenilinas levando a uma produção excessiva de Aβ.<sup>19,23</sup> Estas mutações alteram a produção do peptídeo Aβ, aumentando a razão Aβ<sub>1-42</sub>/Aβ<sub>1-40</sub>, favorecendo a sua agregação e deposição.<sup>19</sup>

Existe ainda um gene que está associado ao maior risco de desenvolver DA esporádica de início tardio, o alelo 4 da apolipoproteína (APOE4).<sup>2,22,24</sup> A Apolipoproteína E (APOE) é uma proteína que é predominantemente sintetizada no fígado, mas também é produzida pelas células da glia no cérebro e atua como uma proteína de ligação à lipoproteína mediando o metabolismo lipídico.<sup>23</sup> No SNC, a APOE é produzida principalmente por astrócitos e transporta o colesterol para os neurónios via recetores APOE. O gene APOE é polimórfico, com três alelos principais: APOE2, APOE3 e APOE4. O risco de desenvolver DA é até 15 vezes maior em pessoas com dois alelos APOE4, sendo que o alelo APOE2 pode conferir proteção contra a DA. O alelo APOE4 está associado à agregação anormal de Aβ e a sua presença aumenta o risco de desenvolver DA, contudo, a presença deste alelo não implica necessariamente o desenvolvimento da doença.<sup>13,19</sup>

Na DA, a deposição cerebral de A $\beta$  segue, normalmente, uma sequência específica na qual as várias regiões estão envolvidas hierarquicamente. Inicialmente, os depósitos deste peptídeo são encontrados em exclusivo no neocórtex. Numa segunda fase, as regiões allocorticais do cérebro, seguidas dos núcleos diencefálicos, estriado e núcleos colinérgicos do cérebro basal são afetadas. Finalmente, a deposição de A $\beta$  no cerebelo torna-se evidente.<sup>19</sup> Esse padrão regional progressivo de deposição do peptídeo A $\beta$  foi confirmado em estudos *in vivo* de imagem cerebral por PET.<sup>7</sup>

A hipótese da cascata amilóide é apoiada pela descoberta de mutações autossómicas dominantes responsáveis pela FAD, mas a evidência para a DA esporádica de início tardio é menos clara.<sup>22</sup>

## 2.2 HIPÓTESE DA PATOLOGIA TAU

A tau é uma proteína solúvel que em conjunto com a tubulina é responsável pela estabilização dos microtúbulos, componentes do citoesqueleto essenciais ao transporte axonal e tráfego intracelular entre o corpo celular e as terminações axonais.<sup>12</sup>

A tau está presente principalmente nos axónios e é expressa pela proteína-tau associada a microtúbulos (*Microtubule-associated protein tau*, MAPT). À semelhança do peptídeo A $\beta$ , a deposição da tau está implicada na DA e está relacionada com a progressão da doença.<sup>12</sup>

A fosforilação da proteína tau regula a estabilidade dos microtúbulos. Porém, na DA, a proteína tau é hiperfosforilada e acumula-se nos neurónios originando NFTs. A tau é fosforilada, principalmente, por duas proteínas cinase: GSK-3 (*Glycogen synthase kinase 3 $\beta$* ) e Cdk5 (*Cyclin-dependent kinase 5*). A sobreativação prolongada destas cinases contribui para a hiperfosforilação anormal da tau na DA.<sup>25</sup> A proteína tau hiperfosforilada perde a capacidade de se ligar aos microtúbulos tornando-os instáveis e, por consequência, origina alterações graves no citoesqueleto que levam ao transporte axonal anormal e provocam neurodegeneração.<sup>7</sup> As NFTs encontram-se em grande quantidade no cérebro e no LCR de indivíduos com DA.<sup>7</sup> A perda neuronal e a atrofia cerebral verificadas na DA estão relacionadas com a patologia de tau.<sup>13</sup>

A toxicidade da tau e o seu papel na DA parecem estar indissociavelmente ligados ao peptídeo A $\beta$ . Contudo, o mecanismo subjacente ao aumento e agregação da tau ainda não é conhecido.<sup>13</sup> Tanto o peptídeo A $\beta$  como a proteína tau usam mecanismos diferentes para exercer toxicidade, contudo não está claro se a tau é um mediador ou co-fator da toxicidade do peptídeo A $\beta$ .<sup>12</sup>

### 3. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Apesar da investigação crescente na área da DA, não existe, até ao momento, um tratamento farmacológico capaz de alterar o curso da doença. Os objetivos clínicos do tratamento passam por atenuar os sintomas da doença, não tendo qualquer efeito na progressão da mesma.<sup>22</sup> A DA provoca danos, principalmente, nos neurónios produtores de acetilcolina (ACh) e glutamato e nas fendas sinápticas associadas. Sendo possível estabelecer uma correlação entre esses danos e os sintomas cognitivos iniciais da DA.<sup>22,15</sup>

#### Inibidores da acetilcolinesterase

O reconhecimento do papel da ACh na memória e na aprendizagem, levou ao desenvolvimento de estratégias que permitissem aumentar terapêuticamente a atividade colinérgica, cuja depleção é uma característica tardia da neurodegeneração.<sup>22</sup>

Acredita-se que os inibidores da acetilcolinesterase (*Acetilcolinesterase Inhibitors*, AChEIs) aumentam a transmissão colinérgica inibindo principalmente a enzima acetilcolinesterase (AChE), mas também a butirilcolinesterase, enzimas responsáveis pela degradação da ACh na fenda sináptica, potenciando assim, a transmissão colinérgica.<sup>22,15</sup> Os três AChEIs mais utilizados no tratamento da DA são o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina.<sup>22</sup>

#### Antagonista dos recetores NMDA

A excitotoxicidade, definida como a sobreexposição ao neurotransmissor glutamato ou sobrestimulação do seu recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), tem um papel importante na perda neuronal progressiva que caracteriza a DA.<sup>20,22</sup>

Nestas circunstâncias, a utilização de um antagonista dos recetores NMDA, como a memantina, poderá ser útil. A memantina bloqueia de forma não competitiva os recetores NMDA, é neuroprotetora, ajuda a restaurar a função dos neurónios danificados e repõe o equilíbrio dos recetores contribuindo para a melhoria dos sintomas característicos da DA.<sup>15,22</sup>

#### 4. DRUG REPURPOSING

O termo *drug repurposing* (DR), também designado por *drug repositioning*, *drug reprofiling*, *drug redirecting* e *drug rediscovery*, é utilizado para designar o processo de pesquisa de novas indicações terapêuticas para fármacos já aprovados.<sup>26</sup> Em português, uma das traduções possíveis para o termo DR, e já reconhecida no glossário de pesquisa bibliográfica internacional, é a expressão “reposicionamento de fármacos”.<sup>26</sup>

Apesar dos avanços tecnológicos e de um conhecimento mais alargado sobre as doenças humanas, os avanços farmacoterapêuticos em algumas áreas têm sido mais lentos do que o esperado.<sup>27</sup> A Indústria Farmacêutica (IF) não tem conseguido acompanhar o aumento da necessidade de novas opções farmacoterapêuticas e por essa razão, o DR revela-se como uma alternativa interessante que promete poupar tempo e dinheiro às indústrias. A importância deste modelo é particularmente evidente em áreas com menos opções terapêuticas tais como, oncologia, SNC, doenças raras, ou em pediatria, onde a IF não é capaz de antecipar facilmente o retorno do investimento feito no desenvolvimento.<sup>28,29</sup>

O desenvolvimento de um novo medicamento começa com a descoberta e síntese de uma nova molécula, segue-se a fase pré-clínica, onde são realizados testes *in vitro* e *in vivo* para avaliar a farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e toxicidade do fármaco, de seguida realizam-se os ensaios clínicos (de fase I, II e III) e finalmente, a farmacovigilância pós-comercialização (fase IV). A duração deste processo, dificilmente, será inferior a 10-15 anos.<sup>30</sup>

No caso do reposicionamento de fármacos, o processo é, à partida, mais simples e célere. Inicia-se com a pesquisa e identificação dos compostos alvo, segue-se a obtenção de autorização de uso do composto a reposicionar, a fase de desenvolvimento (que pode ter início com um teste pré-clínico ou diretamente na fase II de ensaios clínicos) e finalmente, a farmacovigilância pós-comercialização (fase IV). Normalmente, este processo não ultrapassa os 10 anos.<sup>30</sup>

O número crescente de artigos científicos nesta área, especialmente nos últimos dez anos, é revelador do interesse cada vez maior pelo DR.<sup>26</sup>

## 5. DRUG REPURPOSING DE FÁRMACOS ANTIASMÁTICOS NA DA

Estudos *in vitro* e *in vivo* recentes indicam que os processos neuroinflamatórios crônicos, caracterizados por níveis elevados de proteases inflamatórias (citocinas e quimiocinas), assim como o aumento do stress oxidativo parecem ter uma relação direta com o comprometimento da memória, déficit cognitivo e demência e desta forma podem contribuir para o desenvolvimento da DA.<sup>31</sup> A descoberta de um eventual papel da via dos leucotrienos na neuroinflamação crônica associada à DA e da sua contribuição para as marcas patológicas da doença despertou o interesse sobre o reposicionamento de fármacos antiasmáticos que atuam nesta via.

### 5.1 VIA DOS LEUCOTRIENOS

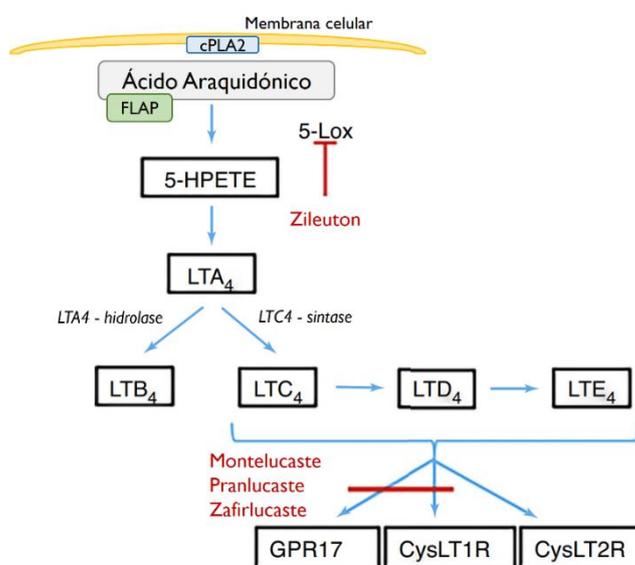
Novas evidências da literatura destacam o papel dos cistenil-leucotrienos (*Cysteinyl-leukotrienes*, CysLTs) como mediadores inflamatórios importantes em várias doenças do SNC, como a doença de Parkinson, epilepsia, esclerose múltipla, e particularmente a DA.<sup>31</sup>

Os CysLTs são um dos principais constituintes da família de lipídios eicosanóides que se formam no local da inflamação após a libertação de um componente ubíquo da membrana, o ácido araquidónico (AA), através da via da 5-lipoxigenase (5-LOX). Os CysLTs incluem o leucotrieno C4 (LTC4), leucotrieno D4 (LTD4) e leucotrieno E4 (LTE4), que são estruturalmente diferentes dos leucotrienos A4 (LTA4) e B4 (LTB4), designados simplesmente, como leucotrienos (LTs).<sup>31</sup>

Durante o processo inflamatório, os mastócitos, eosinófilos e leucócitos secretam os CysLTs que participam em diversas atividades biológicas como quimiotaxia de leucócitos, migração de células endoteliais e proliferação de células musculares lisas. No geral, a ligação dos LTs aos leucócitos aumenta a libertação de citocinas inflamatórias na periferia e os CysLTs têm efeitos vaso e broncoconstritores.<sup>32</sup> Desde a descoberta dos CysLTs como mediadores inflamatórios, que o seu contributo na fisiopatologia da asma e das doenças pulmonares alérgicas, assim como nas doenças cardiovasculares (incluindo inflamação vascular e aterosclerose) tem sido explorado. Contudo, nos últimos tempos, os CysLTs e os seus recetores têm despertado grande interesse na comunidade científica, uma vez que parecem estar envolvidos na fisiopatologia da inflamação crônica subjacente à DA.<sup>31</sup>

## 5.2 SÍNTESE DOS CysLTs ATRAVÉS DO METABOLISMO DO AA

Durante um evento inflamatório, o AA é libertado dos fosfolipídios da membrana celular pela enzima citosólica fosfolipase A2 (*Cytosolic phospholipase A2*, cPLA2). Os CysLTs são sintetizados a partir do AA pela via da lipoxigenase (LOX). Nesta via, o AA derivado da membrana, ligado à proteína ativadora da 5-LOX (*5-lipoxygenase activating protein*, FLAP), juntamente com o oxigénio molecular, é metabolizado pela enzima 5-LOX, resultando na formação do ácido 5-hidroperoxi-eicosatetraenóico (*5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid*, 5-HPETE) que é imediatamente desidratado no LTA<sub>4</sub> instável.<sup>31</sup> O LTA<sub>4</sub>, por sua vez, é rapidamente metabolizado por ação da LTA<sub>4</sub>-hidrolase para formar o LTB<sub>4</sub>, principalmente em neutrófilos, ou para formar LTC<sub>4</sub> pela LTC<sub>4</sub>-sintase, sobretudo em eosinófilos, basófilos, mastócitos e macrófagos alveolares. O LTC<sub>4</sub> formado é então transferido para o espaço extracelular onde uma  $\gamma$ -glutamil-transpeptidase cliva a fração de ácido glutâmico para formar LTD<sub>4</sub>, que por sua vez é transformado no LTE<sub>4</sub> (o mais estável) por clivagem da fração de glicina através da enzima dipeptidase (Figura 2).<sup>31,33</sup>



**FIGURA 2** | Síntese dos CysLTs pela via da LOX e os seus inibidores. Adaptado de Michael et al., (2019).<sup>32</sup>

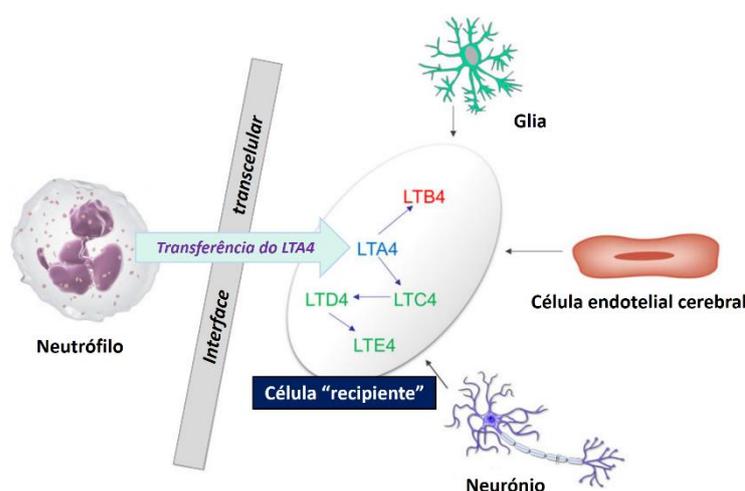
## 5.3 RECETORES DOS CysLTs

Os CysLTs podem ligar-se com diferentes afinidades aos Recetores do Tipo 1 e 2 dos CysLTs (CysLT1R e CysLT2R) e ao recetor 17 acoplado à proteína G (GPR17).<sup>32</sup>

A expressão dos 3 recetores dos CysLTs é induzida ou sobrerregulada nos neurónios após insulto e, posteriormente na microglia, sugerindo que a via dos LTs tem um papel importante quer na fase aguda, quer crónica da inflamação.<sup>32</sup>

## 5.4 BIOSÍNTESE TRANSCELULAR DOS CysLTs

A biossíntese de CysLTs no tecido cerebral tem origem nas plaquetas, células endoteliais vasculares e microglia.<sup>31</sup> Embora essas células não possuam as enzimas necessárias para produzir o LTA<sub>4</sub>, podem utilizar o LTA<sub>4</sub> dos neutrófilos circundantes e produzir o LTC<sub>4</sub>, através de uma via alternativa designada biossíntese transcelular.<sup>34</sup> Após lesão, os neutrófilos infiltram-se nos tecidos cerebrais lesionados e libertam o LTA<sub>4</sub>, que é posteriormente metabolizado por células endoteliais, células neuronais, astrócitos e microglia dando origem a diferentes CysLTs, como LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub> (Figura 3).<sup>31,34</sup> A biossíntese transcelular de CysLTs é de extrema relevância uma vez que, pode levar a um aumento significativo da concentração destes no cérebro e, eventualmente, contribuir para os eventos inflamatórios neuronais característicos da DA.<sup>31</sup>



**FIGURA 3** | Biossíntese transcelular dos CysLTs no cérebro. Adaptado de Ghosh et al., (2016).<sup>34</sup>

## 5.5 PAPEL DA 5-LOX NA DA

Vários estudos demonstram que a expressão cerebral da enzima 5-LOX e dos CysLTs aumenta com o envelhecimento e estudos *post mortem* verificaram que a expressão da proteína 5-LOX se encontra, significativamente, aumentada em indivíduos com DA.<sup>31</sup>

A superexpressão da 5-LOX, e consequentemente dos CysLTs, demonstrou regular a atividade da enzima BACE-1 e do complexo enzimático  $\gamma$ -secretase (sem afetar a atividade da enzima  $\alpha$ -secretase) levando à clivagem da APP e à formação e deposição do peptídeo  $A\beta_{1-42}$  no cérebro. Essas evidências foram confirmadas pela inibição farmacológica da 5-LOX e através de estudos genéticos de animais *knockout* da 5-LOX.<sup>31</sup> Verificou-se que a expressão do gene que codifica a 5-LOX, o ALOX5, aumentou significativamente em várias regiões do cérebro, como hipocampo e córtex, em modelos animais e em amostras de cérebro humano

de DA. Estudos *in vitro*, e posteriormente confirmados *in vivo*, indicaram que a ativação da 5-LOX leva a um aumento significativo da formação de A $\beta$ .<sup>31,32</sup>

A deposição de fragmentos patológicos A $\beta$  é significativamente reduzida no cérebro de animais *knockout* para 5-LOX.<sup>31</sup> Num murgancho transgênico com patologia amilóide, a deficiência na 5-LOX reduziu os níveis de A $\beta$ , assim como a sua deposição no cérebro. Ao mesmo tempo, a deleção do gene ALOX5 melhorou a memória, aumentou a integridade sináptica e reduziu a patologia A $\beta$  e tau em murganchos com DA. A administração de injeções com dexametasona, que aumenta a expressão da 5-LOX, nestes murganchos resultou num aumento significativo dos níveis de A $\beta_{1-40}$  e A $\beta_{1-42}$ .<sup>32</sup> Da mesma forma, a superexpressão da 5-LOX em murganchos triplo transgênicos (3xTg) com mutações na APP/KM670/671NL (*Swedish*), levou ao aumento da formação de placa amilóide e dos níveis de  $\gamma$ -secretase, tau e p-tau.<sup>32</sup>

A influência dos LTs na patologia tau é sustentada por estudos em dois modelos de taupatia: murganchos h-tau (modelo transgênico que apresenta o gene tau humano - *MAPT*) e murganchos PS19 (modelo que apresenta a mutação *MAPTP301S*). Em ambos os modelos, a superexpressão da 5-LOX levou ao aumento da atividade da cinase Cdk5, resultando numa maior fosforilação da tau.<sup>33</sup> Para além disso, ambos os modelos apresentaram um agravamento dos défices cognitivos nos testes comportamentais, provavelmente resultantes da disrupção da integridade sináptica e do aumento da neuroinflamação. Pelo contrário, o *knockout* do gene ALOX5 em murganchos PS19 reduziu os níveis de fosforilação da tau, tau insolúvel e p25/p35 (responsáveis pela desregulação da Cdk5 e consequente hiperfosforilação da tau<sup>35</sup>) e ao mesmo tempo melhorou os défices cognitivos, acompanhados pela preservação da integridade sináptica e diminuição da neuroinflamação.<sup>32</sup>

Os resultados dos estudos apresentados indicam, de forma clara, que os CysLTs presentes no cérebro (humano e animal) contribuem para a formação do peptídeo A $\beta$ , hiperfosforilação da proteína tau e inflamação que fazem parte da patogénese da DA.<sup>31</sup>

## 5.6 CysLTs E ATIVAÇÃO DE MARCADORES NEUROINFLAMATÓRIOS

Os processos neuroinflamatórios crónicos parecem estar envolvidos na fisiopatologia da DA, numa fase precoce da doença ou como consequência dos processos neurodegenerativos que ocorrem durante a progressão da mesma.<sup>31</sup>

A inflamação é um processo biológico complexo iniciado pelas células imunes como um mecanismo de defesa do hospedeiro contra uma variedade de estímulos (agentes

patogénicos nocivos, substâncias tóxicas e lesões celulares) no entanto, a inflamação crónica pode ser destrutiva, contribuindo para o agravamento da doença. Desta forma, a neuroinflamação crónica que se verifica na DA tornou-se um alvo de interesse para investigadores que procuram uma estratégia que permita reverter a doença.<sup>31,36</sup>

Os processos inflamatórios, que levam à ativação da glia e à libertação de citocinas, parecem estar fortemente associados à fisiopatologia da DA e à disfunção cognitiva. Foi demonstrado que os CysLTs e seus recetores participam na ativação da cascata inflamatória, particularmente durante a fase crónica da doença.<sup>31</sup>

Durante o processo inflamatório na DA, verifica-se um aumento da renovação fosfolipídica devido à superativação da enzima PLA2. Como consequência, as células neuronais, microglia e astrócitos são ativados e libertam citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) que, por sua vez, provocam a ativação excessiva da PLA2, levando à disseminação e exacerbação dos eventos inflamatórios que caracterizam a DA. Em estudos *in vitro* e *in vivo* verificou-se que a expressão e ativação neuronal da PLA2 é induzida por peptídeos A $\beta$ , conduzindo a uma libertação significativa de AA.<sup>36</sup> Esses processos inflamatórios são induzidos especificamente pela microglia próxima dos depósitos de A $\beta$  e NFTs, através da ativação das citocinas pró-inflamatórias já referidas e de outros mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, LTs e óxido nítrico.<sup>31</sup> Estudos demonstram que os níveis de citocinas pró-inflamatórias se encontram sobrerregulados no soro e no tecido cerebral de doentes com DA, comparativamente a indivíduos sem a doença.<sup>31</sup>

Sabe-se que o TNF- $\alpha$  pode aumentar a produção de A $\beta$  estimulando a expressão da BACE-1 e da  $\gamma$ -secretase. A inibição do TNF- $\alpha$  resultou numa diminuição da formação de A $\beta$ , da neuroinflamação e apoptose. Também a IL-1 $\beta$  foi considerada um fator de risco no desenvolvimento de DA, uma vez que se verificou, em estudos clínicos, que a sua superexpressão no hipocampo leva ao comprometimento da memória a longo prazo. Em modelos animais de murganhos verificou-se que os níveis de IL-1 $\beta$  aumentam proporcionalmente com a idade, e que a IL-1 $\beta$  também pode aumentar a produção de A $\beta$  e a hiperfosforilação da tau. Além disso, também pode modular a atividade da  $\gamma$ -secretase e o nível da sAPP nos neurónios.<sup>31</sup>

Verificou-se ainda que durante a fase crónica da DA, o A $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e LTD4 estimulam a expressão do fator nuclear NF- $\kappa$ B (*Nuclear factor- $\kappa$ B*), levando a um ciclo vicioso de rutura celular e neurotoxicidade.<sup>31</sup> Sabe-se que o NF- $\kappa$ B desempenha um papel muito importante na inflamação crónica que se verifica na DA, uma vez que a sua ativação

demonstrou regular a produção de citocinas e óxido nítrico na microglia.<sup>31</sup> Também a ativação do NF- $\kappa$ B regula positivamente a expressão da enzima BACE-1, aumentando a produção do peptídeo A $\beta$ .<sup>31,33</sup>

## **5.7 PAPEL DOS CysLTs NOS ASTRÓCITOS E MICROGLIA NA DA**

A ativação dos astrócitos (astroglíose reativa) pelos CysLTs origina um conjunto de acontecimentos fisiopatológicos característicos da DA e que potenciam a neuroinflamação. A astroglíose reativa origina (1) aumento do A $\beta$  levando à formação de placas senis, (2) hiperfosforilação da tau originando NFTs (3), aumento da produção de citocinas e quimiocinas levando à neuroinflamação, (4) alteração da permeabilidade da BHE e (5) aumento da libertação de glutamato, provocando excitotoxicidade das células nervosas.<sup>36</sup> Também se verificou que durante uma reação inflamatória os astrócitos libertam CysLTs e que os CysLT1R e CysLT2R se encontram sobrerregulados, aumentando assim sua expressão.<sup>36</sup>

O papel preciso da microglia durante a DA é incerto e controverso, mas vários estudos sugerem que existe uma desregulação da sua função durante a doença.<sup>36</sup> Durante a DA, a capacidade da microglia fagocitar e degradar o A $\beta$  fica comprometida, contudo o número destas células aumenta com o aumento da acumulação de placas amilóide. Tal, leva ao aumento da libertação de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo para a neuroinflamação e criando um ciclo vicioso que afeta a estabilidade neuronal.<sup>33,36</sup> A microglia é capaz de libertar CysLTs e expressar CysLT1R e CysLT2R, mesmo não ativada. A inibição da ativação da microglia demonstrou atenuar a neuroinflamação e, portanto, a neurotoxicidade.<sup>36</sup>

## **5.8 ABORDAGENS FARMACOLÓGICAS DA VIA DOS CysLTs NA DA**

A via dos CysLTs pode ser explorada farmacologicamente a 2 níveis: inibição da síntese de LTs (inibindo a enzima 5-LOX) e antagonismo dos CysLTRs.<sup>32</sup>

### **5.8.1 INIBIÇÃO DA SÍNTESE DOS LEUCOTRIENOS**

Um dos fármacos estudados para um eventual reposicionamento na DA é o zileuton que atua por inibição da enzima 5-LOX, inibindo a produção quer dos CysLTs, quer do LTB<sub>4</sub>.

O mecanismo subjacente à inibição da 5-LOX na DA é incerto, mas pensa-se que seja através da diminuição da expressão dos genes da PSEN-1 e da  $\gamma$ -secretase.<sup>36</sup> Os efeitos anti-inflamatórios do zileuton no hipocampo resultam da redução dos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ .<sup>36,31</sup>

Os estudos realizados até ao momento com o objetivo de avaliar o potencial deste fármaco na DA verificaram que: o zileuton reduziu os níveis de A $\beta$  e de deposição de placa amilóide em modelos animais Tg2576; demonstrou-se que esta ação foi mediada por uma diminuição na expressão do gene PSEN-1 e da  $\gamma$ -secretase;<sup>36</sup> e este fármaco foi também capaz de reduzir os níveis de proteína tau insolúvel e hiperfosforilada em modelos animais 3xTg com placas amilóide e NFTs.<sup>32</sup>

Num modelo de murgancho 3xTg de 12 meses, 3 meses de tratamento com zileuton resultaram numa diminuição significativa de placas amilóide comparativamente ao tratamento com placebo. Nos testes comportamentais de avaliação de função cognitiva, *Y-maze* e *fear-conditioning*, o zileuton não agravou a disfunção cognitiva, tendo os murganchos que receberam o placebo tido uma deterioração significativa.<sup>32</sup>

Em dois modelos animais de taupatia (h-tau e PS19), numa fase inicial da patologia (3 meses), 7 meses de tratamento com zileuton levaram a uma melhoria significativa da memória espacial, avaliada nos testes *Morris Water Maze* e *Y-maze* assim como, uma diminuição da fosforilação da proteína tau acompanhada por níveis reduzidos de co-ativadores da Cdk5 e aumento da integridade sináptica. Este efeito também foi observado quando o tratamento com zileuton teve início passados 12 meses da patologia estar instalada em murganchos h-tau.<sup>32</sup>

### 5.8.2 ANTAGONISMO DOS CysLTRs

Os antagonistas dos CysLTRs, montelukaste, zafirlucaste e pranlucaste, bloqueiam diretamente a ação dos CysLTs e, à semelhança do zileuton, demonstraram potencial para serem reposicionados na DA.

Os estudos, realizados até ao momento, com o objetivo de avaliar o potencial dos antagonistas dos CysLTRs na DA verificaram que: o tratamento oral com o pranlucaste melhorou os défices cognitivos induzidos por injeções intracerebroventriculares de A $\beta$ <sub>1-42</sub> em murganchos e a supressão da via NF-kB desencadeada pelo A $\beta$ ;<sup>32,36</sup> injeções intraperitoneais de zafirlucaste, durante 21 dias, melhoraram a aprendizagem em modelos de murganchos com DA, que foi induzida por injeção intracerebroventricular de A $\beta$ .<sup>32,36</sup>

Outro antagonista seletivo dos CysLTRs, o montelukaste, tem vindo a ser intensamente debatido como uma nova opção terapêutica para a DA e outras doenças neurodegenerativas, e é, entre os 3, o fármaco que apresenta maior potencial de reposicionamento.<sup>32</sup>

O montelucaste atua nas células que expressam os CysLTRs, sobretudo monócitos, eosinófilos, basófilos e mastócitos. Este fármaco é também capaz de prevenir a formação de Espécies Reativas de Oxigênio (*Reactive Oxygen Species*, ROS) e a produção de LTB<sub>4</sub> em neutrófilos humanos ativados. Em neurónios de murganhos o montelucaste bloqueou a morte celular induzida pelo A $\beta$ <sub>1-42</sub>, suprimiu a expressão de CysLTIR e reduziu a produção de citocinas pró-inflamatórias e a ativação da caspase-3 (molécula pró-apoptótica).<sup>32</sup>

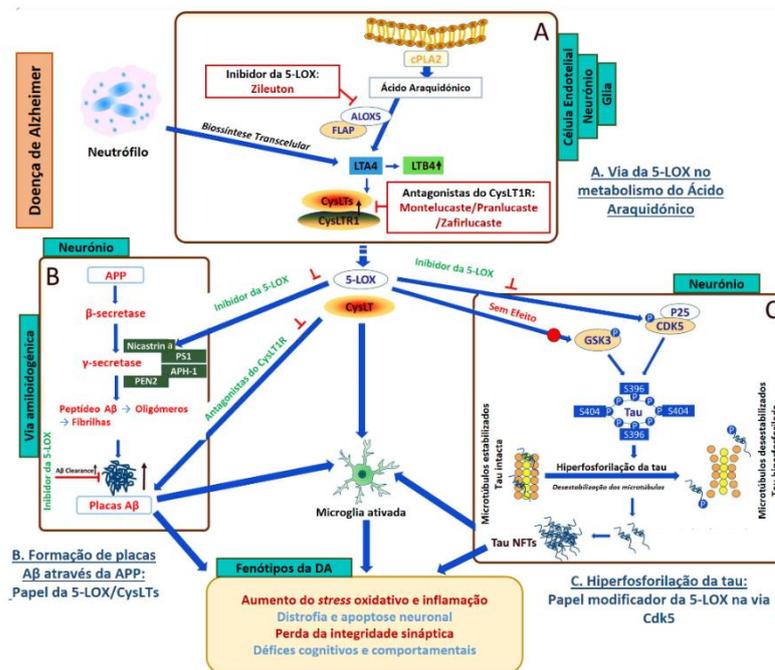
No contexto da DA, infusões intracerebroventriculares de peptídeo A $\beta$ <sub>1-42</sub> em murganhos originam défices de memória e aprendizagem, aumentam as citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e NF-kB) e as moléculas caspase-3. Num estudo, o tratamento de 4 semanas com montelucaste (1 a 2 mg/Kg/dia), após injeção de A $\beta$ <sub>1-42</sub>, melhorou a aprendizagem nos testes *Morris Water Maze* e *Y-maze*, reduziu a expressão induzida do CysLTIR no hipocampo e córtex, assim como os níveis de citocinas pró-inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  e reduziu ainda a via NF-kB ativada pela A $\beta$ <sub>1-42</sub>.<sup>32</sup> Também foi demonstrado que o montelucaste foi capaz de restaurar a função da aprendizagem e memória na demência associada à idade em murganhos.<sup>31</sup>

Por outro lado, o tratamento com o montelucaste em modelos animais atenuou significativamente a atividade da AChE, que se encontra aumentada na DA provocando uma redução ainda mais significativa da ACh, demonstrando o seu potencial terapêutico no tratamento da disfunção cognitiva na DA.<sup>31</sup>

Em estudos pré-clínicos, o montelucaste demonstrou aumentar a neurogénese no hipocampo, diminuir a neuroinflamação e melhorar a aprendizagem e memória. No entanto, este fármaco apresenta uma biodisponibilidade reduzida e nesse sentido, foi realizado um estudo clínico de fase I intitulado “*Safety, and Efficacy of a New Buccal Film of Montelukast in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease (BUENA)*” utilizando uma nova formulação (filme oral) com o intuito melhorar a sua biodisponibilidade.<sup>31</sup> O montelucaste foi considerado seguro e tolerável em indivíduos saudáveis, reduziu o efeito de primeira passagem e teve uma biodisponibilidade 52% maior no LCR em comparação com a formulação já conhecida.<sup>37</sup> Assim, o antagonista do CysLTIR montelucaste, com esta nova formulação poderá ser um medicamento efetivo e com potencial de ser reposicionado no tratamento da DA.<sup>31</sup>

Outros estudos que apoiam os efeitos benéficos do montelucaste na demência, recorreram a bases de dados, como a *Norwegian Prescription Database* (NorPD), e demonstraram que doentes com asma com mais de 50 anos aos quais foi prescrito montelucaste, comparativamente a outros medicamentos antiasmáticos, como

corticosteróides, tiveram uma menor probabilidade de necessitarem de um fármaco para a demência anos mais tarde, ou de necessitarem de ser institucionalizados. Este estudo sugere que o montelucaste poderá ter um efeito preventivo na progressão da DA.<sup>32</sup>



**FIGURA 4|** Papel da 5-LOX e dos CysLTs na DA. Adaptado de Chen *et al.*, (2020).<sup>33</sup>

## 6. DRUG REPURPOSING DE FÁRMACOS ANTIEPILÉTICOS NA DA

Várias evidências científicas sugerem que a DA e a epilepsia partilham características fisiopatológicas comuns, tais como défice de aprendizagem e memória, morte celular e neurodegeneração a nível do hipocampo.<sup>38</sup> Existem igualmente evidências de que a atividade epileptiforme acelera o declínio cognitivo, de forma direta ou indireta através de crises silenciosas.<sup>39</sup> Os doentes com epilepsia apresentam, normalmente, um comprometimento cognitivo semelhante aos doentes com DA que, por sua vez, têm maior risco de desenvolver epilepsia em comparação com indivíduos não dementes da mesma idade.<sup>38</sup> São cada vez mais as evidências que indicam que a epilepsia aumenta a formação do peptídeo Aβ e da proteína tau e por isso, a atividade epilética recorrente na DA pode originar um ciclo vicioso que aumenta a agregação destas proteínas aberrantes, com as consequências deletérias já conhecidas.<sup>39</sup> As evidências que sugerem que a atividade epileptiforme pode, de facto, ser parte integrante do fenótipo da DA e até mesmo um fator de risco, suscitaram o interesse sobre o possível reposicionamento de fármacos antiepilepticos na DA para atrasar ou impedir a progressão da doença.

## 6.1 EPILEPSIA E DA

A epilepsia é uma doença crónica caracterizada por convulsões recorrentes que resultam de distúrbios na atividade elétrica do cérebro.<sup>40</sup> Trata-se de uma doença neurológica multifatorial que apresenta sintomatologia diversificada e normalmente é diagnosticada após a ocorrência de duas crises epiléticas singulares não provocadas.<sup>40</sup> As convulsões são descargas elétricas anormais no cérebro que causam alterações na consciência e no comportamento.<sup>41</sup> A forma mais comum de epilepsia é a epilepsia do lobo temporal (*Temporal lobe epilepsy*, TLE), que se manifesta com crises parciais (que envolvem apenas um hemisfério cerebral podendo acabar por afetar os dois hemisférios, designando-se secundariamente generalizadas) e representam aproximadamente 20% de todos os casos de epilepsia.<sup>41</sup>

A prevalência de convulsões em indivíduos com DA, relativamente a indivíduos sem demência, já tinha sido descrita por Alois Alzheimer.<sup>39</sup>

Inicialmente a epilepsia na DA foi considerada um epifenómeno, contudo, novas evidências sugerem que a atividade epileptiforme pode, de facto, ser parte integrante do fenótipo da DA e até mesmo um fator de risco, tornando-se assim um alvo interessante para atrasar ou impedir a progressão da doença.<sup>42</sup>

São vários os estudos que demonstram que indivíduos com DA apresentam um risco mais elevado de desenvolver convulsões epiléticas. No entanto, a prevalência exata da epilepsia na DA é difícil de avaliar devido a dificuldades metodológicas na realização dos estudos e ao facto da maioria das convulsões ser difícil de distinguir do estado confuso flutuante comumente observado em indivíduos com DA.<sup>43-45</sup> Nestes, as convulsões podem acelerar o declínio cognitivo, sendo por isso, importante o seu reconhecimento e tratamento precoces.<sup>39</sup> Na DA, as convulsões podem ser tónico-clónicas e muitas vezes os doentes apresentam consciência alterada, períodos amnésicos e confusão que pode permanecer sem diagnóstico durante vários anos. Além disso, pelo menos 20% dos doentes com DA sofre episódios transitórios de perambulação e desorientação amnésicas, elementos característicos de várias demências, os quais têm sido associados a descargas epileptiformes.<sup>45</sup>

A associação entre as duas doenças tem implicações patológicas, pois a atividade epilética pode ocorrer numa fase inicial da DA e contribuir para o seu agravamento.<sup>39</sup> Por outro lado, existem evidências, em modelos animais de DA, de que esta doença pode levar à excitabilidade patológica dos circuitos neuronais envolvidos na TLE e que a DA de início precoce está associada a um aumento da taxa de crises e/ou ao risco relativo destas.<sup>39,46</sup>

A coexistência de convulsões e DA levanta questões sobre as suas causas e consequências. Será que a epilepsia aumenta o risco de desenvolvimento da DA ou serão as alterações patológicas cerebrais nos indivíduos com DA que predispõem o início das crises? Estudos observacionais sugerem que ambos os mecanismos são possíveis, embora o segundo pareça mais provável.<sup>39</sup>

## **6.2 FATORES GENÉTICOS PARTILHADOS NA EPILEPSIA E DA**

A prevalência de crises epiléticas em indivíduos com DA é fortemente influenciada por fatores genéticos.<sup>38,42</sup>

### Síndrome de Down

Indivíduos com SD, que apresentam uma cópia adicional do cromossoma 21, que contém o gene APP, normalmente desenvolvem DA entre os 40 e os 60 anos.<sup>42</sup> Num estudo prospetivo com a duração de 8 anos, 41 dos 49 doentes com SD e DA desenvolveram convulsões. A perceção de que indivíduos com SD podem apresentar convulsões e que estes, no decurso da doença, apresentam alterações neuropatológicas características da DA sugere a existência de uma sobreposição entre a epilepsia e a DA.<sup>42</sup> As convulsões epiléticas podem ocorrer no contexto da DA e da SD, podendo ser consequência da partilha de mecanismos patológicos subjacentes ao declínio cognitivo nestes indivíduos, ou seja, parte integrante do fenótipo da doença e não um epifenómeno.<sup>42</sup>

### Mutações nos genes PSEN1, PSEN2 e APP e peptídeo A $\beta$

As mutações no gene PSEN1 são a causa mais frequente de FAD, tendo sido identificadas convulsões em indivíduos portadores da mutação PSEN1 E280A.<sup>44</sup> As convulsões devido a mutações na PSEN2 ocorreram em 30 % dos indivíduos e na APP provocaram convulsões em 57 % dos indivíduos.<sup>46</sup> Indivíduos com epilepsia de início tardio e de origem desconhecida (n=40) demonstraram elevada prevalência de A $\beta$ <sub>1-42</sub> no LCR e predisposição para DA, comparativamente a controlos saudáveis (n=43), sugerindo um possível papel do peptídeo A $\beta$  na epilepsia associada à DA.<sup>42</sup>

Num outro estudo verificou-se que a administração de ácido cáínico (que mimetiza a TLE), a modelos animais desencadeou convulsões, gliose, perda de neurónios no hipocampo e maior produção e secreção de peptídeos A $\beta$ <sub>1-40</sub>/A $\beta$ <sub>1-42</sub>. Verificou-se também que o peptídeo A $\beta$  pode contribuir para a patogénese da TLE, uma vez que a acumulação deste no hipocampo

durante a DA leva à degeneração das sinapses que também estão envolvidas nas crises epiléticas e no comprometimento da memória na TLE.<sup>38</sup>

### Proteína tau e NFTs

Também na epilepsia, particularmente na TLE, a proteína tau apresenta-se hiperfosforilada, parecendo partilhar um papel patológico comum nas duas doenças.<sup>38,39,46</sup> Em modelos animais, a redução da proteína tau demonstrou potencial para diminuir a suscetibilidade convulsiva e estabeleceu a tau como um modificador genético da hiperexcitabilidade. Num estudo, em murganhos com DA, verificou-se que reduzir geneticamente os níveis de tau, parcialmente (Tau<sub>+/−</sub>) ou completamente (Tau<sub>−/−</sub>), impediu défices de aprendizagem e memória e a atividade epileptiforme.<sup>38</sup>

### APOE4 e Interneurónios GABAérgicos

Indivíduos com DA, positivos para a APOE4, apresentam frequentemente níveis elevados de peptídeo A $\beta$  que prejudica a neurotransmissão GABAérgica.<sup>46</sup> O tratamento com pentobarbital, agonista do recetor GABA<sub>A</sub>, restabeleceu a neurogénese em murganhos APOE4 e como seria de esperar, o tratamento com picrotoxina, antagonista do recetor GABA<sub>A</sub>, diminuiu a neurogénese no hipocampo.<sup>39</sup> Estes resultados sugerem que a ativação dos recetores GABA<sub>A</sub> e a via de sinalização GABAérgica podem ser direcionadas para mitigar os efeitos deletérios da APOE4 na neurogénese.<sup>39</sup> Por outro lado, o alelo APOE4 também predispõe para a epileptogénese em portadores sem demência.<sup>42,44</sup> Num estudo, indivíduos com o alelo APOE4 e lesão cerebral traumática moderada-grave apresentaram um risco duas vezes maior de epilepsia em comparação aos que não possuíam esse alelo.<sup>39</sup>

## **6.3 SISTEMA NEUROTRANSMISSOR GABAÉRGICO**

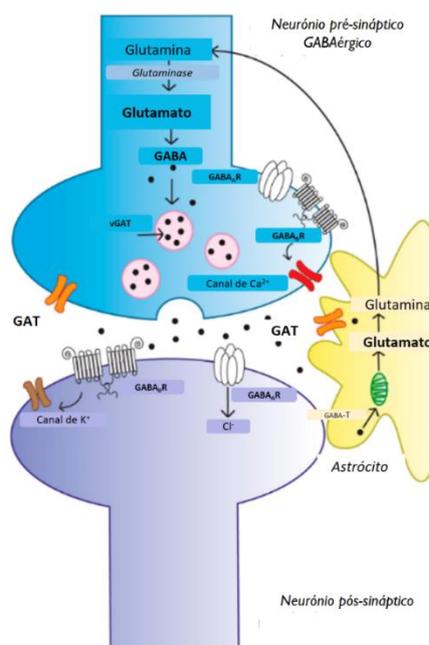
O ácido  $\gamma$ -aminobutírico (*Gamma-AminoButyric Acid*, GABA) é o principal neurotransmissor inibitório no SNC e está envolvido na regulação da função cognitiva, memória e aprendizagem, função motora, ritmo circadiano, neurogénese e maturação sexual.<sup>46</sup> A regulação da função neuronal pelo GABA ocorre através da sua interação com duas classes de recetores - recetores ionotrópicos GABA<sub>A/C</sub> e recetores metabotrópicos GABA<sub>B</sub>.<sup>39</sup> Os recetores ionotrópicos GABA<sub>A</sub> (GABA<sub>A</sub>Rs) apresentam uma estrutura pentamérica, com cinco subunidades proteicas dispostas em torno de um canal central de Cl<sup>−</sup>. Os recetores metabotrópicos GABA<sub>B</sub> (GABA<sub>B</sub>R) encontram-se acoplados à proteína G (responsável por regular a atividade neuronal através da abertura do canal K<sup>+</sup> ou da inibição do canal de Ca<sup>2+</sup>).<sup>46</sup>

Nos mamíferos, a combinação mais comum do GABA<sub>A</sub>R (expresso em todo o SNC) contém duas subunidades  $\alpha$ , duas  $\beta$  e uma  $\gamma$  ( $2\alpha:2\beta:1\gamma$ ). Os recetores GABA<sub>C</sub> são compostos por subunidades  $\rho 1-3$ , formando canais homoméricos ou heteroméricos, tornando-os distintos dos recetores GABA<sub>A</sub> em farmacologia e função.<sup>46</sup>

## 6.4 SÍNTESE DO NEUROTRANSMISSOR GABA

Nos interneurónios GABAérgicos, o neurotransmissor GABA é sintetizado a partir do glutamato pela enzima ácido glutâmico descarboxilase (*Glutamic acid decarboxylase*, GAD). Nos terminais pré-sinápticos é armazenado em vesículas sinápticas através da ação do transportador vesicular do GABA (*vesicular GABA transporter*, vGAT). Após a despolarização da membrana induzida pelo potencial de ação, o GABA é libertado na sinapse e pode ligar-se aos recetores ionotrópicos GABA<sub>A</sub> (GABA<sub>A</sub>R) ou metabotrópicos GABA<sub>B</sub> (GABA<sub>B</sub>R) na membrana pós-sináptica, resultando na inibição do neurónio pós-sináptico.<sup>46</sup>

Na sinapse, o GABA libertado é recaptado pelos transportadores membranares de GABA (*GABA transporters*, GATs) que se encontram nos neurónios e astrócitos. Nos astrócitos, o GABA é reciclado em vesículas sinápticas ou absorvido pelas mitocôndrias, sendo metabolizado pela GABA transaminase (GABA-T) em glutamina para recaptação neuronal.<sup>39,46</sup> Em condições patológicas, os astrócitos reativos libertam GABA através da GABA-T (Figura 5).<sup>39</sup>



**FIGURA 5** | Síntese do neurotransmissor inibitório GABA. Adaptado de Govindpani et al., (2017).<sup>39</sup>

## 6.5 DESEQUILÍBRIO EXCITATÓRIO/INIBITÓRIO

Os sistemas GABAérgico e glutamatérgico são, respetivamente, os principais sistemas de neurotransmissores inibitórios e excitatórios do cérebro. A manutenção do equilíbrio Excitatório/Inibitório (E/I) é um fator importante na regulação de várias funções cognitivas, tais como memória e aprendizagem.<sup>46,47</sup>

Na DA, para além das alterações observadas no hipocampo também a alteração da neurotransmissão excitatória é um fenómeno bem identificado em modelos animais e humanos.<sup>46</sup> Existe evidência, em modelos animais de DA, de que a interrupção do equilíbrio E/I surge como resultado da disfunção excitatória, glutamatérgica e colinérgica. Contudo, a existência simultânea, de um envolvimento GABAérgico é cada vez mais provável.<sup>47</sup> Assim, é possível que as alterações verificadas nos sistemas excitatórios sejam acompanhadas por alterações GABAérgicas (inibitórias), que contribuem para o desequilíbrio E/I associado ao comprometimento cognitivo da doença.<sup>46</sup>

Verificou-se que os murganhos transgénicos de DA que superexpressam os genes APP, PSEN1 ou APOE4 exibem convulsões espontâneas e *spike wave discharges* (SWD) sugerindo assim um desequilíbrio E/I precoce associado ao peptídeo A $\beta$ .<sup>45</sup> As SWDs são de particular interesse revelando-se uma característica inicial do desequilíbrio E/I na DA, uma vez que ocorrem antes da presença de convulsões espontâneas.<sup>45</sup>

Paralelamente ao declínio cognitivo, verifica-se que o desequilíbrio E/I também está presente na epilepsia.<sup>45</sup> O aumento da atividade epilética, por sua vez, desencadeia *sprouting* GABAérgico e aumento da inibição sináptica no hipocampo como mecanismos compensatórios que surgem de forma a atenuar a sobreexcitação neuronal.<sup>39</sup> Por outro lado, o aumento da função inibitória pode interferir com os processos necessários à aprendizagem e memória.<sup>39</sup> O *crosstalk* entre os recetores NMDA e GABA<sub>A</sub> foi considerado como um mecanismo compensatório para atenuar a sobreexcitação observada frequentemente em condições patológicas.<sup>39</sup>

Foi demonstrado que, devido à própria DA ou a algum mecanismo compensatório, o sistema GABAérgico passa por uma remodelação significativa.<sup>47</sup> A importância dos GABA<sub>A</sub>Rs na regulação das vias neuronais envolvidas na memória e aprendizagem é evidente, o que explica o facto de, na última década, o sistema GABAérgico se ter tornado um alvo terapêutico promissor para a DA.<sup>47</sup>

## 6.6 ALTERAÇÕES DO SISTEMA GABAÉRGICO NA DA

Foram realizados alguns estudos com o intuito de avaliar possíveis alterações do sistema GABAérgico na DA. As conclusões encontram-se resumidas, em seguida:

### Neurónios GABAérgicos e disfunção sináptica na DA

Foi demonstrado que existe uma perda considerável de captação sinaptossomal GABAérgica na DA, sugerindo danos nos terminais GABAérgicos, independentemente de qualquer perda neuronal GABAérgica real. Assim, apesar da aparente economia do sistema GABAérgico, existe uma potencial interrupção da função sináptica nos terminais GABAérgicos, que parece ter implicações importantes na patogénese da DA.<sup>46</sup>

### Papel do glutamato na disfunção GABAérgica

O glutamato também é um precursor do neurotransmissor GABA e, conseqüentemente, a interrupção da recaptação do glutamato pode reduzir indiretamente a síntese GABAérgica, intensificando o desequilíbrio E/I e promovendo um aumento da hiperexcitabilidade.<sup>45</sup> Existem evidências de que a própria sinalização glutamatérgica é capaz de modular a expressão dos GABA<sub>A</sub>R, fazendo com que a disfunção GABAérgica seja uma consequência da disfunção glutamatérgica.<sup>45</sup>

### Alteração da gliotransmissão GABAérgica

No SNC, para além dos neurónios, também os astrócitos são capazes de produzir e libertar o neurotransmissor GABA. Recentemente, vários estudos revelaram que os astrócitos ativados pelo peptídeo A $\beta$  podem libertar GABA e contribuir para a patologia da DA.<sup>39</sup> O excesso de GABA libertado pelos astrócitos pode ligar-se aos recetores extra-sinápticos GABA<sub>A</sub>R e GABA<sub>B</sub>R e inibir fortemente a função sináptica e, conseqüentemente provocar os défices cognitivos e de memória característicos da DA.<sup>39</sup>

## 6.7 REPOSICIONAMENTO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉTICOS

Existe um grande número de fármacos que modulam a função GABAérgica, sendo que alguns deles são utilizados no tratamento de vários distúrbios neurológicos, como a epilepsia.

Foi demonstrado que muitos compostos que atuam no sistema GABAérgico melhoram o comprometimento cognitivo através da inibição dos efeitos negativos do peptídeo A $\beta$ .<sup>47</sup> Vários medicamentos direcionados ao sistema GABAérgico parecem melhorar a função

cognitiva (diretamente através da ação nos GABARs ionotrópicos ou metabotrópicos e/ou indiretamente através da modulação GABAérgica do tónus colinérgico e glutamatérgico).<sup>47</sup>

Muitos compostos neuroprotetores são capazes de melhorar a excitotoxicidade dependente do glutamato através da ligação aos GABA<sub>A</sub>Rs, possivelmente modulando e restabelecendo o equilíbrio E/I. Curiosamente, o próprio GABA pode impedir a neurotoxicidade induzida pelo A $\beta$ , e os moduladores alostéricos positivos GABA<sub>A</sub> demonstraram efeitos neuroprotetores e anti-amiloidogénicos em modelos animais.<sup>46</sup> Entre os muitos compostos até agora investigados, os fármacos antiepiléticos (*Anti-epileptic drugs*, AEDs) demonstraram neutralizar a apoptose celular em vários modelos de doenças neurológicas específicas quer *in vitro*, quer *in vivo*.<sup>48</sup> Sendo a DA uma doença neurodegenerativa marcada por uma complexa cascata de eventos patológicos que culminam na morte celular e consequente depleção neuronal, os AEDs, tanto os mais antigos como os de novas gerações, demonstraram exercer efeitos neuroprotetores.<sup>48,49</sup> O seu mecanismo de ação é mediado principalmente pela modulação da atividade dos canais de sódio, cálcio e potássio, das sinapses glutamatérgicas e GABAérgicas.<sup>48</sup> Assim, a ativação desses mecanismos pode ter potencial terapêutico para o tratamento de doenças neurodegenerativas como a DA.<sup>49</sup> Na Tabela 2, estão resumidos os resultados de alguns estudos com AEDs que apresentam maior potencial para a DA.

**TABELA 2** | Fármacos antiepiléticos com potencial no tratamento da DA. Adaptado de Garg *et al.*, (2018).<sup>50</sup>

FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS COM POTENCIAL NA DA	
Carbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Melhora os sintomas comportamentais em doentes com DA em ambulatório, resistentes ao tratamento (Olin <i>et al.</i>, 2001);</li> <li>▪ Melhora o declínio cognitivo e reduz a deposição do peptídeo A<math>\beta</math> num modelo de murganho transgénico de DA (Li <i>et al.</i>, 2013).</li> </ul>
Ácido Valpróico	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Inibe significativamente a produção de IL-6 e TNF-<math>\alpha</math> (Andrzejczak, 2011);</li> <li>▪ Reduz a deposição do peptídeo A<math>\beta</math> (Xuan <i>et al.</i>, 2015).</li> </ul>
Levetiracetam	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ O tratamento crónico reverte a remodelação do hipocampo, alterações comportamentais, disfunção sináptica e declínio cognitivo (Sanchez <i>et al.</i>, 2012);</li> <li>▪ Promove a <i>clearance</i> de A<math>\beta</math> e regula positivamente o transporte e a degradação autofágica deste (Shi <i>et al.</i>, 2013);</li> <li>▪ Reverte o declínio associado à idade nos processos de aprendizagem e memória (Devi e Ohno, 2013).</li> </ul>

## 7. CONCLUSÕES

A DA é uma doença neurodegenerativa com grande expressão em todo o mundo, representando um dos principais desafios de saúde deste século. A falta de sucesso das terapêuticas farmacológicas anti-glutamatérgica e potenciadora da ACh para interromper a progressão da doença, sugere a necessidade premente de explorar novas alternativas.

Por outro lado, existe um maior interesse em aproveitar o “património farmacológico” existente, poupando tempo e recursos, através do DR. A investigação sobre o reposicionamento de fármacos aumentou nos últimos anos, inclusive a nível da DA, revelando alguns fármacos com interesse para reposicionamento como os antiasmáticos que atuam na via dos LTs (zileuton, pranluaste, zafirluaste e montelucaste) e os AEDs.

São várias as evidências que sugerem a via dos LTs como um novo alvo terapêutico para a DA. A intervenção a nível da enzima sintetizadora dos LTs, a 5-LOX, utilizando o zileuton, assim como a nível dos CysLTRs através dos antagonistas pranluaste, zafirluaste e montelucaste, melhora a patologia da DA em vários modelos *in vivo*. De todos os antagonistas dos CysLTRs mencionados, o montelucaste foi o mais promissor, revelando ser capaz de aumentar a neurogênese no hipocampo, diminuir a neuroinflamação e melhorar a aprendizagem e memória. No entanto, são necessários mais estudos que permitam perceber o seu verdadeiro potencial e ao mesmo tempo desenvolver estratégias que aumentem a sua biodisponibilidade.

Outros fármacos com potencial para serem reposicionados na DA são aqueles que atuam ao nível do sistema GABAérgico, particularmente os AEDs.

Inicialmente, a investigação na área da DA centrou-se nos mecanismos dos recetores excitatórios de glutamato, incluindo os recetores NMDA, ignorando o envolvimento do sistema GABAérgico. Porém, essa perceção alterou-se nos últimos anos uma vez que várias linhas de investigação indicam que a neurotransmissão GABAérgica sofre, simultaneamente, profundas alterações patológicas na DA, fazendo desta, um alvo terapêutico promissor. No SNC a manutenção de um equilíbrio dinâmico adequado entre o neurotransmissor excitatório (glutamato) e inibitório (GABA) é fundamental para a função neuronal. A remodelação GABAérgica que se verifica na DA poderá estar envolvida em perturbações do equilíbrio E/I que levam à deterioração cognitiva precoce.

Ao mesmo tempo, parece existir uma relação entre a DA e a epilepsia, uma vez que vários estudos sugerem que as duas doenças partilham características fisiopatológicas comuns. Também a prevalência das crises epiléticas em indivíduos com DA é fortemente influenciada

por fatores genéticos e a existência de epilepsia e DA em indivíduos com SD reforça a probabilidade de existir uma predisposição genética partilhada entre as duas doenças.

A investigação de substâncias que atuam em alvos GABAérgicos e que protegem direta ou indiretamente contra os efeitos do peptídeo A $\beta$  representam uma via de investigação promissora para a pesquisa de novas estratégias terapêuticas na DA. Novas linhas de investigação sugerem que os AEDs podem ser capazes de inibir a hiperexcitabilidade e melhorar o declínio cognitivo, sendo por isso fármacos interessantes a reposicionar.

O reaproveitamento de “fármacos antigos” capazes de atuar em vários aspetos da doença poderá ser uma estratégia vantajosa para tratar a DA, em vez da abordagem infrutífera das últimas décadas.

## BIBLIOGRAFIA

1. TAYLOR, P., BROWN, R. & CLEVELAND, D. – Neurodegenerative diseases 10. **539**, 7628 (2016).
2. Portugal, A. A. A Doença de Alzheimer. <https://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-30-14-a-doenca-de-alzheimer>
3. SCHELTENS, – P. *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet* **388**, 505–517 (2016).
4. BONDI, M. W. *et al.* – [報告文獻] 09 HHS Public Access. **23**, 818–831 (2018).
5. LANE, C. A., HARDY, J. & SCHOTT, J. M. – Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* **25**, 59–70 (2018).
6. CROUS-BOU, M., MINGUILLÓN, C., GRAMUNT, N. & MOLINUEVO, J. L. – Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. *Alzheimer's Res. Ther.* **9**, 1–9 (2017).
7. ŠERÝ, O., POVOVÁ, J., MÍŠEK, I., PEŠÁK, L. & JANOUT, V. – Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: A review. *Folia Neuropathol.* **51**, 1–9 (2013).
8. BHADBHADE, A. & CHENG, D. W. – Amyloid Precursor Protein Processing in Alzheimer's Disease. *Iran. J. Child Neurol.* **6**, 1–4 (2012).
9. ALZHEIMER'S ASSOCIATION. Alzheimer's Disease Fact and Figures No Title. *Alzheimer's & Dementia* <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures> (2016)
10. WELLER, J. & BUDSON, A. – Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *Fl 000Research* **7**, 1–9 (2018).
11. KHOURY, R., PATEL, K., GOLD, J., HINDS, S. & GROSSBERG, G. T. – Recent Progress in the Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease. *Drugs and Aging* **34**, 811–820 (2017).
12. HANE, F. T., LEE, B. Y. & LEONENKO, Z. – Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part I: Pathology. *J. Alzheimer's Dis.* **57**, 1–28 (2017).
13. MASTERS, C. L. *et al.* – Alzheimer's disease. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **1**, 1–18 (2015).
14. HANE, F. T. *et al.* – Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment. *J. Alzheimer's Dis.* **57**, 645–665 (2017).

15. KOROLEV, I. O. – Alzheimer 's Disease : A Clinical and Basic Science Review. *Med. Student Res. J.* **04**, 24–33 (2014).
16. REITZ, C. & MAYEUX, R. – Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem. Pharmacol.* **88**, 640–651 (2014).
17. ALBERDI, A., AZTIRIA, A. & BASARAB, A. – On the early diagnosis of Alzheimer's Disease from multimodal signals: A survey. *Artif. Intell. Med.* **71**, 1–29 (2016).
18. DUBOIS, B. *et al.* – *Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria.* *Alzheimer's and Dementia* vol. 12 (2016).
19. PANZA, F., LOZUPONE, M., LOGROSCINO, G. & IMBIMBO, B. P. – A critical appraisal of amyloid- $\beta$ -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* **15**, 73–88 (2019).
20. REISS, A. B., ARAIN, H. A., STECKER, M. M., SIEGART, N. M. & KASSELMAN, L. J. – Amyloid toxicity in Alzheimer's disease. *Rev. Neurosci.* **29**, 613–627 (2018).
21. QUERFURTH, H. W. & LAFERLA, F. M. – Alzheimer's Disease. 329–344 (2018).
22. Inhibitors, C. Drug treatments in Alzheimer ' s. **16**, 1–5 (2014).
23. KARRAN, E., MERCKEN, M. & STROOPER, B. De. – The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* **10**, 698–712 (2011).
24. KUMAR THAKUR, A., KAMBOJ, P., GOSWAMI, K. & AHUJA, K. – Pathophysiology and management of alzheimer's disease: an overview. *J. Anal. Pharm. Res.* **7**, 226–235 (2018).
25. ENGMANN, O. & GIESE, K. P. – Crosstalk between Cdk5 and GSK3 $\beta$ : Implications for Alzheimer's disease. *Front. Mol. Neurosci.* **2**, 1–5 (2009).
26. GONÇALVES, J., QUINTAS, C., SILVA, D., QUEIROZ, G., & FRESCO, P. – Efeitos Terapêuticos Improváveis de Fármacos Comuns : Lições de 15 Anos de Drug Repurposing. *Rev. Port. Farmacoter.* **11 (4)**, 177–185 (2019).
27. PUSHPAKOM, S. *et al.* – Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. *Nat. Rev. Drug Discov.* **18**, 41–58 (2018).
28. CABAN, A. *et al.* – Filling the gap in CNS drug development: evaluation of the role of drug repurposing. *J. Mark. Access Heal. Policy* **5**, 1299833 (2017).

29. POLAMREDDY, P. & GATTU, N. – The drug repurposing landscape from 2012 to 2017: evolution, challenges, and possible solutions. *Drug Discov. Today* **24**, 789–795 (2019).
30. XUE, H., LI, J., XIE, H. & WANG, Y. – Review of drug repositioning approaches and resources. *Int. J. Biol. Sci.* **14**, 1232–1244 (2018).
31. SINGH, R. K. – Antagonism of cysteinyl leukotrienes and their receptors as a neuroinflammatory target in Alzheimer’s disease. *Neurol. Sci.* (2020) doi:10.1007/s10072-020-04369-7.
32. MICHAEL, J., MARSCHALLINGER, J. & AIGNER, L. – The leukotriene signaling pathway: a druggable target in Alzheimer’s disease. *Drug Discov. Today* **24**, 505–516 (2019).
33. CHEN, F. *et al.* – 5-lipoxygenase pathway and its downstream cysteinyl leukotrienes as potential therapeutic targets for Alzheimer’s disease. *Brain. Behav. Immun.* (2020) doi:10.1016/j.bbi.2020.03.022.
34. GHOSH, A., CHEN, F., THAKUR, A. & HONG, H. – Cysteinyl Leukotrienes and Their Receptors: Emerging Therapeutic Targets in Central Nervous System Disorders. *CNS Neurosci. Ther.* **22**, 943–951 (2016).
35. PATRICK, G. N. *et al.* – Conversion of p35 to p25 deregulates Cdk5 activity and promotes neurodegeneration. *Nature* **402**, 615–622 (1999).
36. RAHMAN, S. O., SINGH, R. K., HUSSAIN, S., AKHTAR, M. & NAJMI, A. K. – A novel therapeutic potential of cysteinyl leukotrienes and their receptors modulation in the neurological complications associated with Alzheimer’s disease. *Eur. J. Pharmacol.* **842**, 208–220 (2019).
37. ROZIN, S. I. – Case Series Using Montelukast in Patients with Memory Loss and Dementia. *Open Neurol. J.* **11**, 7–10 (2017).
38. PAUDEL, Y. N. *et al.* – Tau Related Pathways as a Connecting Link between Epilepsy and Alzheimer’s Disease. *ACS Chem. Neurosci.* **10**, 4199–4212 (2019).
39. GOVINDPANI, K. *et al.* – Towards a Better Understanding of GABAergic Remodeling in Alzheimer’s Disease. (2017) doi:10.3390/ijms18081813.
40. BANERJEE, P. N., FILIPPI, D. & ALLEN HAUSER, W. – The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Res.* **85**, 31–45 (2009).

41. REDDY, D. S. & KURUBA, R. – Experimental models of status epilepticus and neuronal injury for evaluation of therapeutic interventions. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 18284–18318 (2013).
42. POWELL, G., ZISO, B. & LARNER, A. J. – The overlap between epilepsy and Alzheimer’s disease and the consequences for treatment. *Expert Rev. Neurother.* **19**, 653–661 (2019).
43. MILLER, B. L. – relevance. **16**, 311–322 (2018).
44. FRIEDMAN, D., HONIG, L. S. & SCARMEAS, N. – Seizures and Epilepsy in Alzheimer’s Disease. *CNS Neurosci. Ther.* **18**, 285–294 (2012).
45. VICO VARELA, E., ETTER, G. & WILLIAMS, S. – Excitatory-inhibitory imbalance in Alzheimer’s disease and therapeutic significance. *Neurobiol. Dis.* **127**, 605–615 (2019).
46. LI, Y. *et al.* – Implications of GABAergic Neurotransmission in Alzheimer ’ s Disease. **8**, 1–12 (2016).
47. CALVO-FLORES GUZMÁN, B. *et al.* – The GABAergic system as a therapeutic target for Alzheimer’s disease. *J. Neurochem.* **146**, 649–669 (2018).
48. KAILA, K., RUUSUVUORI, E., SEJA, P., VOIPIO, J. & PUSKARJOV, M. – GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. *Curr. Opin. Neurobiol.* **26**, 34–41 (2014).
49. CACCAMO, D. *et al.* – Neuroprotection as a potential therapeutic perspective in neurodegenerative diseases: Focus on antiepileptic drugs. *Neurochem. Res.* **41**, 340–352 (2016).
50. GARG, N., JOSHI, R. & MEDHI, B. – Cracking novel shared targets between epilepsy and Alzheimer’s disease: Need of the hour. *Rev. Neurosci.* **29**, 425–442 (2018).