



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Guerreiro da Palma

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer:
Contexto Atual e o Papel do Farmacêutico” referentes à Unidade
Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Dina Lopes, Dra. Ana
Patrícia David e Professora Doutora Carla Maria dos Santos Nunes,
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



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Ana Rita Guerreiro da Palma

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Doença de Alzheimer: Contexto Atual e o Papel do Farmacêutico" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Dina Lopes, Dra. Ana Patrícia David e Professora Doutora Carla Maria dos Santos Nunes, 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

Eu, Ana Rita Guerreiro da Palma, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015239110, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer: Contexto Atual e o Papel do Farmacêutico” 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, 21 de setembro de 2020.

Ana Rita Guerreiro da Palma

(Ana Rita Guerreiro da Palma)

AGRADECIMENTOS

À minha família, agradeço todo o apoio, amor incondicional e confiança em mim depositada. Um especial agradecimento aos meus pais, pois sem vocês nada disto era possível. Adoro-vos!

Às minhas amigadas de longa data que, apesar da distância, se mantiveram e prosperaram.

Às novas amigadas que Coimbra me trouxe. Um grande obrigada por me acompanharem neste percurso e o tornarem inesquecível. Terão sempre um lugar especial no meu coração.

À equipa DAM/UIM e, em especial, à Dra. Vera Branquinho, à Dra. Joana Teles e à Dra. Dina Lopes. Obrigada por todos os conhecimentos e simpatia demonstrada.

À Dra. Ana Patrícia David, ao Sr. Rui Fonseca e à Elsa Martins, um grande obrigado por todos os ensinamentos que me transmitiram durante o estágio na Farmácia Nazareth. Tornaram-no numa experiência incrível.

À Professora Doutora Carla Maria dos Santos Nunes, por toda a atenção e ajuda prestada na escrita da monografia.

Às minhas colegas de estágio, que tornaram esta fase de aprendizagem em algo que recordarei sempre com muito carinho.

A Coimbra, a cidade que me acolheu e me viu crescer!

ÍNDICE

RESUMO.....	8
ABSTRACT	9
PARTE I: RELATÓRIO DE ESTÁGIO NO INFARMED – AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P.....	10
LISTA DE ABREVIATURAS	11
1. INTRODUÇÃO	12
1.1. INFARMED, I.P.....	12
1.2. DAM	13
2. ANÁLISE SWOT	14
2.1. Pontos Fortes	14
2.1.1. Acolhimento no INFARMED, I.P.	14
2.1.2. Formação Académica em Assuntos Regulamentares do Medicamento.....	14
2.1.3. Oportunidade de Formação Complementar	15
2.1.4. Integração na UIM.....	15
2.1.5. Duração da Frequência de Estágio	16
2.2. Pontos Fracos	16
2.2.1. Sistema Informático	16
2.2.2. Falta de Recursos Humanos.....	16
2.3. Oportunidades	17
2.3.1. Posicionamento do INFARMED,I.P. na Europa: Portugal como EMR.....	17
2.3.2. <i>Brexit</i>	17
2.4. Ameaças.....	18
2.4.1. Pandemia COVID-19	18
3. CONCLUSÃO.....	18
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19
5. ANEXO	20
PARTE II: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	21
LISTA DE ABREVIATURAS	22
1. INTRODUÇÃO	23
2. ANÁLISE SWOT	23
2.1. Pontos Fortes	23
2.1.1. Equipa Técnica	23
2.1.2. Localização da Farmácia.....	24
2.1.3. Heterogeneidade de Utentes	24
2.1.4. Plano de Estágio.....	25
2.1.5. SIFARMA2000® e Sifarma.Atendimento®	26
2.1.6. Conferência do Receituário e Faturação de Lotes	26
2.2. Pontos Fracos	27
2.2.1. Lacunas no Plano Curricular do MICF	27

2.2.2. Ausência de Preparação de Medicamentos Manipulados.....	27
2.3. Oportunidades	27
2.3.1. Dispensa de Medicamentos Hospitalares	27
2.3.2. Dispensa de Medicamentos Limitada.....	28
2.4. Ameaças.....	29
2.4.1. Medicamentos Esgotados	29
2.4.2. Pandemia COVID-19.....	29
2.4.3. Legibilidade das Receitas Manuais.....	30
3. CASOS CLÍNICOS.....	30
3.1. Candidíase Vaginal	30
3.2. Acne.....	31
4. CONCLUSÃO.....	31
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
6. ANEXO.....	33
PARTE III: “DOENÇA DE ALZHEIMER: CONTEXTO ATUAL E O PAPEL DO FARMACÊUTICO”	34
LISTA DE ABREVIATURAS	36
1. INTRODUÇÃO	38
2. DOENÇA DE ALZHEIMER.....	39
2.1. Epidemiologia.....	39
2.2. Tipos de Doença de Alzheimer e Manifestações Clínicas.....	40
2.2.1. Doença de Alzheimer Familiar	40
2.2.2. Doença de Alzheimer Esporádica.....	41
2.3. Mecanismos Fisiopatológicos	42
2.3.1. Peptídeo β -Amilóide.....	43
2.3.2. Proteína Tau	45
2.3.2.1. Hiperfosforilação da Proteína Tau	45
2.3.2.2. Truncação da Proteína Tau.....	46
2.3.2.3. Glicosilação da Proteína Tau.....	46
2.3.3. Neuroinflamação	47
2.3.4. Disfunção Vascular	50
2.3.4.1. Hipoperfusão Cerebral e Hipóxia.....	51
2.3.4.2. Óxido Nítrico	52
2.3.4.3. Disfunção da Barreira Hematoencefálica.....	52
3. FATORES DE RISCO.....	55
3.1. Fatores de Risco Modificáveis.....	55
3.1.1. Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2.....	55
3.1.2. Hipertensão Arterial.....	56
3.1.3. Dislipidemia.....	56
3.1.4. Peso Corporal.....	56
3.1.5. Stresse.....	56
3.1.6. Distúrbios do Sono.....	57

3.2. Fatores de Risco Não Modificáveis.....	57
3.2.1. Idade.....	57
3.2.2. Apolipoproteína E ϵ 4.....	58
3.2.3. Mutações na Proteína Precursora Amilóide e na Presenilina.....	60
3.2.4. Mutação do Recetor Desencadeador das Células Mielóides II.....	60
3.2.5. Síndrome de Down.....	60
3.2.6. Traumatismo Craniano	60
4. FATORES PROTETORES	61
4.1. Reserva Cognitiva	61
4.2. Dieta Mediterrânea	61
4.3. Exercício Físico.....	62
5. DIAGNÓSTICO.....	62
5.1. Biomarcadores da Patologia Amilóide	63
5.2. Biomarcadores da Patologia Tau.....	64
5.3. Biomarcadores da Disfunção Sináptica e Axonal	65
6. TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	65
6.1. Terapêutica Convencional	65
6.1.1. Inibidores da Colinesterase.....	65
6.1.2. Antagonista dos Recetores NMDA (N-Metil-D-Aspartato)	66
6.1.3. Terapia Combinada.....	66
6.2. Novas Abordagens Terapêuticas	66
6.2.1. Terapia Anti-Amilóide	67
6.2.2. Terapia Anti-Tau	68
7. O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	68
7.1. Modificação de Fatores de Risco e Promoção dos Fatores Protetores.....	68
7.2. Promoção do Diagnóstico Precoce.....	69
7.3. Aconselhamento Farmacêutico	69
7.3.1. Medidas Farmacológicas.....	69
7.3.2. Medidas Não-Farmacológicas	71
8. CONCLUSÃO.....	72
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73

RESUMO

O presente documento, redigido no âmbito do “Estágio Curricular” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, consiste em dois relatórios de estágio e uma monografia intitulada “Doença de Alzheimer: Contexto Atual e o Papel do Farmacêutico”. No que respeita aos relatórios de estágio, estes seguem uma estrutura de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), incidindo sobre os estágios realizados na Direção de Avaliação de Medicamentos da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I.P.) e em farmácia comunitária, na Farmácia Nazareth.

A Doença de Alzheimer (DA), descrita pela primeira vez em 1901, constitui, ainda hoje, uma área de investigação extremamente relevante e atual. Tal acontece porque, apesar da investigação que tem vindo a ser desenvolvida há várias décadas, a DA ainda não tem cura e a sua etiologia e explicação mecanística permanecem por esclarecer. Esta doença neurodegenerativa, caracterizada pela formação de agregados da proteína β -amilóide (placas senis) e de tranças neurofibrilares constituídas por proteína tau agregada, afeta uma grande parte da população mundial envelhecida sendo, por isso, crucial responder às questões que sobre ela permanecem.

Neste documento são revistos alguns assuntos pertinentes associados à doença de Alzheimer, nomeadamente mecanismos fisiopatológicos de neurodegeneração, fatores de risco e diagnóstico, bem como a terapêutica existente e possíveis futuros avanços nesta área. O papel fundamental do farmacêutico nesta patologia é também abordado.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Peptídeo β -amilóide, Tranças Neurofibrilares, Neuroinflamação, Disfunção Vascular, Diagnóstico, Terapêutica.

ABSTRACT

This document, written within the "Curricular Internship" of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Science of the Faculty of Pharmacy, University of Coimbra, consists of two internship reports and a monograph entitled "Alzheimer's Disease: Current Context and the Pharmacist's Role". The internship reports follow a SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats) analysis structure, focusing on the internships carried out in the Directorate of Medicines Evaluation of the National Authority of Medicines and Health Products, I. P. (INFARMED, I. P.) and in community pharmacy, at Nazareth Pharmacy.

Alzheimer's Disease (AD), first described in 1901, is still an extremely relevant and current area of research. This happens because, despite the research that has been developed for several decades, AD still has no cure and its etiology and mechanistic explanation remain unclear. This neurodegenerative disease, characterized by the formation of β -amyloid protein aggregates (senile plaques) and neurofibrillary tangles consisting of aggregated tau protein, affects a large part of the world's aging population, therefore it is crucial to answer the unresolved questions that remain.

This document reviews some pertinent issues associated with Alzheimer's disease, namely pathophysiological mechanisms of neurodegeneration, risk factors and diagnosis, as well as the existing therapy and possible future advances in this area. The fundamental role of the pharmacist in this pathology is also addressed.

Keywords: Alzheimer's Disease, Amyloid- β Peptide, Neurofibrillary Tangles, Neuroinflammation, Vascular Dysfunction, Diagnosis, Therapy.

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO NO INFARMED - AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I.P.

Direção de Avaliação do Medicamento

LISTA DE ABREVIATURAS

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AR	<i>Assesment Report</i>
ARM	Assuntos Regulamentares do Medicamento
<i>Brexit</i>	Saída do Reino Unido da União Europeia
CAIM	Certificado de Autorização de Introdução no Mercado
CEE	Comunidade Económica Europeia
CESP	<i>Common European Submission Portal</i>
COVID-19	Doença Provocada pelo Novo Coronavírus SARS-CoV-2
DAM	Direção de Avaliação de Medicamentos
DC	Procedimento Descentralizado, do inglês <i>Decentralized Procedure</i>
DRHFP	Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais
EME	Estados Membros Envolvidos
EMR	Estado Membro de Referência
FAR	<i>Final Assesment Report</i>
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FI	Folheto Informativo
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PAR	<i>Public Assessment Report</i>
PrAR	<i>Preliminary Assessment Report</i>
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RM	Procedimento de Reconhecimento Mútuo
SMUH-AIM	Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano - Autorização de Introdução no Mercado
SWOT	Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças, do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
UIM	Unidade de Introdução do Mercado

I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) permite formar profissionais de saúde capazes de atuar numa panóplia de áreas, devido ao seu extenso e diverso plano curricular. Esta formação contínua viabiliza a preparação de especialistas do medicamento passíveis de exercer a profissão em áreas como análises clínicas, investigação, farmácia comunitária, farmácia hospitalar, indústria farmacêutica, assuntos regulamentares do medicamento e produtos de saúde, entre outros.¹

A variedade de escolha, no que diz respeito à saída profissional, faz com que o estágio curricular seja fulcral na tomada de decisão. Deste modo, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) celebra acordos com diferentes instituições, garantindo aos alunos a oportunidade de experienciar as diversas vertentes da profissão farmacêutica. O INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) é uma das entidades vinculadas neste acordo, possibilitando assim a realização de um estágio no âmbito de assuntos regulamentares do medicamento. Desta forma, perante o interesse despertado pela unidade curricular do tema em questão, o Infarmed revelou-se uma escolha lógica no momento de decidir o local de estágio.

O presente relatório incide sobre o estágio curricular realizado no Infarmed durante o período de 6 de janeiro de 2020 a 11 de março de 2020. A duração de estágio estipulada era 3 meses, no entanto, devido à pandemia da COVID-19 (Doença Provocada pelo Novo Coronavírus SARS-CoV-2), este foi dado por terminado antecipadamente, de modo a garantir a segurança dos alunos. Durante o estágio, exerci funções na Unidade de Introdução do Mercado (UIM), parte integrante da Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM).

I.1. INFARMED, I.P.

Após a adesão de Portugal à Comunidade Económica Europeia (CEE), foi publicado o primeiro estatuto do medicamento resultante da transposição das diretivas europeias. Neste seguimento, em 1993, foi fundado o INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, assim denominado na época. Portugal encontrava-se na vanguarda, sendo esta uma das primeiras autoridades europeias a englobar todas as valências do medicamento. Atualmente, esta instituição é designada de INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. e tem como intuito “regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal”.^{2, 3}

Esta instituição pública está organizada de forma hierárquica, sendo o órgão supremo, o conselho diretivo, ao qual estão subordinadas as unidades orgânicas com função de negócio, como é o caso da DAM, dirigida pela Dra. Marta Marcelino. Adicionalmente, existem também os órgãos consultivos e as funções de suporte, tal como se pode ver no organograma presente no Anexo I.⁴

1.2. DAM

O medicamento possui um papel preponderante na medicina atual, sendo um bem essencial que permite uma melhor qualidade de vida. Segundo o artigo 6.º, da diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, “nenhum medicamento pode ser introduzido no mercado num Estado Membro sem que para tal tenha sido emitida pela autoridade competente desse Estado Membro uma autorização de introdução no mercado”. A DAM/UIM é, dentro do Infarmed, a unidade responsável por esta tarefa de extrema relevância.⁵

Na UIM são geridos os procedimentos de Reconhecimento Mútuo (RM) e procedimentos Descentralizados (DC), nos quais Portugal atua como Estado Membro de Referência (EMR). Esta unidade é responsável pelo registo do procedimento, avaliação da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, bem como pela emissão do Certificado de Autorização de Introdução no Mercado (CAIM).⁶

Para obter a Autorização de Introdução no Mercado (AIM), o requerente deve, primeiramente, efetuar uma pré-submissão eletrónica na plataforma SMUH-AIM (Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano – Autorização de Introdução no Mercado) e efetuar o pagamento da taxa referida. O pedido é, seguidamente, avaliado, podendo ser necessário o fornecimento de documentação adicional por parte do requerente. Após a aprovação deste, a equipa procede à validação do processo submetido por via eletrónica, através do *Common European Submission Portal* (CESP).⁷ Terminada a validação, o calendário é iniciado, cabendo a Portugal, como EMR, emitir o *Assesment Report* (AR) e circulá-lo pelos Estados Membros Envolvidos (EME). Este documento é redigido após o requerente responder às questões colocadas pelos EME, tendo como intento informar a posição final dos que concernem. Nele constam também os pareceres dos especialistas das áreas de bioequivalência, qualidade, segurança e ecotoxicidade.⁸

Para que o processo seja dado como terminado, o requerente deve enviar o Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e rotulagem em português, acompanhados de uma declaração de conformidade das traduções. Caso não

pretenda comercializar o medicamento no EMR, o requerente deve enviar uma declaração de não-comercialização. Por último, é emitido o CAIM, documento este que permite a comercialização do medicamento no Estado Membro a que diz respeito.⁸

2. ANÁLISE SWOT

O meu relatório encontra-se estruturado sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). Nesta metodologia, as Forças (*Strengths*) e as Fraquezas (*Weaknesses*) dizem respeito a fatores internos, enquanto que as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*) estão relacionadas com fatores externos.⁹

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Acolhimento no INFARMED, I.P.

No decorrer do primeiro dia de estágio foi realizada uma sessão de acolhimento, por parte do Dr. José Viana, da Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais (DRHFP). Esta teve como propósito elucidar a estrutura da equipa dirigente, o funcionamento e a política da instituição. Ademais, foram-me explicitadas as condições do estágio, o que seria esperado de mim enquanto estagiária e quais os meus direitos e deveres. Por último, fui informada de que direção iria integrar, tendo, seguidamente, sido apresentada à equipa.

Considero que esta sessão de acolhimento inicial foi um dos pontos fortes do estágio, uma vez que permitiu esclarecer as dúvidas existentes, assim como conhecer melhor a instituição em que ia estagiar. Adicionalmente, mostrou que os estagiários eram bem-vindos e valorizados.

2.1.2. Formação Académica em Assuntos Regulamentares do Medicamento

A unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM), lecionada pelo Professor Doutor João José Sousa, é a única abordagem do plano de estudos do MICEF, no que respeita à AIM e todos os processos e nuances a ela subjacentes.

Assim, o conteúdo programático lecionado na unidade curricular em questão, revelou-se essencial durante o meu estágio, relacionando-se diretamente com as tarefas que efetuei na agência regulamentar. Os conhecimentos que adquiri na faculdade propiciaram, desta forma, uma compreensão e adaptação mais rápida ao domínio do trabalho realizado no Infarmed, tendo contribuído de forma muito positiva na minha prestação.

Deste modo, considero a formação académica no âmbito de ARM uma mais-valia para os alunos da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), permitindo a distinção dos colegas de outras faculdades, onde esta não é de carácter obrigatório.

2.1.3. Oportunidade de Formação Complementar

No decorrer do estágio, tive oportunidade de participar em várias formações, tendo estas sido essenciais para a execução das tarefas pedidas. Estas atividades formativas tiveram uma grande relevância pois transmitiram os conhecimentos inerentes às práticas da entidade patronal, complementando o que estudei na unidade curricular de ARM. Foram realizadas formações no âmbito de: ARM – revisão dos tipos de procedimentos de introdução no mercado, candidaturas e legislações inerentes; GiMED – explicação do funcionamento do *software*, regras para a pesquisa e preenchimento dos campos; carregamento de informação para o GiMED – esclarecimento sobre que informação deve ser carregada/verificada durante o procedimento de validação; preenchimento da informação administrativa do *Preliminary Assessment Report* (PrAR); fase nacional – elucidação dos passos a seguir para verificar toda a informação; verificação do *Final Assessment Report* (FAR); realização do *Public Assessment Report* (PAR) e da informação para o conselho diretivo; *software* GestProc – emissão de CAIM e preenchimento de eventos.

A formação complementar desenvolvida pelo Infarmed foi, assim, outro dos pontos fortes do estágio, permitindo consolidar os conhecimentos existentes e adquirir novas capacidades técnicas para a realização do trabalho expectado.

2.1.4. Integração na UIM

Durante o meu estágio tive oportunidade de partilhar a sala com a restante equipa da UIM e também com os colegas da Unidade de Manutenção no Mercado. Desta forma, senti-me incluída na equipa, tendo este facto contribuído para uma melhor prestação. A proximidade aos técnicos superiores da UIM permitiu o constante esclarecimento de dúvidas, possibilitando a aprendizagem contínua e a realização de um trabalho de qualidade.

Adicionalmente, possibilitou a mais célere e recorrente delegação de tarefas, tendo estas, numa primeira instância, consistido na realização de validações de processos em fase inicial. No decorrer do estágio, realizei também o preenchimento da informação administrativa do PrAR, a preparação de fases nacionais, assim como do PAR e da informação para o Conselho Diretivo. Por último, emiti CAIM e preenchi, no GestProc, os eventos referentes a processos terminados. Desta forma, tive oportunidade de realizar várias tarefas, tendo estas

vido correspondentes a momentos distintos do procedimento de introdução no mercado e resultado na compreensão do funcionamento do mesmo.

2.1.5. Duração da Frequência de Estágio

A duração de frequência de estágio acordada entre a FFUC e o Infarmed é de 3 meses. Devido ao estado de saúde pública, o estágio foi dado por terminado cerca de 14 dias úteis antes do esperado.

Considero o período de estágio previsto adequado pois, caso a duração fosse menor, não seria alcançado o domínio dos *softwares* e da linguagem técnica utilizada, não sendo igualmente possível o desenvolvimento de autonomia. Este facto prende-se à multiplicidade de tarefas realizadas, bem como à grande variedade de conceitos a estas subjacentes.

Assim, no período proposto é possível adquirir as capacidades necessárias para a realização das tarefas que constituem o trabalho recorrente da agência regulamentar em questão.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Sistema Informático

O sistema informático do Infarmed é bastante complexo, sendo necessário recorrer a um elevado número de *softwares* e pastas para realizar o trabalho devidamente. No decorrer do estágio, deparei-me com alguns problemas a este nível, uma vez que o GiMED, o *software* que mais utilizei, falhava constantemente. Na qualidade de estagiária, não recebi acesso à base de dados *Drug Master File (DMF)*, tendo isto dificultado a realização de algumas tarefas. Adicionalmente, senti adversidade na navegação das pastas e *e-mails* referentes a cada processo, devido ao seu elevado número.

Com o decorrer do estágio fui ganhando agilidade na realização das pesquisas e navegação nas pastas, contudo, tal mostrou-se, numa fase inicial, um grande entrave à realização célere das tarefas.

2.2.2. Falta de Recursos Humanos

A crise económica que assolou Portugal teve repercussões nas mais diversas áreas, também tendo sido sentida na agência regulamentar portuguesa. Os cortes orçamentais obrigaram a uma redução do número de colaboradores que perpetuou até à atualidade, estando a instituição a funcionar abaixo da sua capacidade por falta de recursos humanos.

Perante o grande volume de trabalho, e de modo a dar uma resposta atempada aos processos, seria necessário um reforço dos recursos humanos. Este problema afeta o desempenho da entidade, podendo colocar em causa o seu *ranking* a nível europeu. Ademais, este problema manifesta-se também no estágio, sendo um ponto fraco, uma vez que os gestores estão bastante sobrecarregados e não podem dar a devida atenção aos estagiários.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Posicionamento do INFARMED,I.P. na Europa: Portugal como EMR

Em 2019, Portugal ficou classificado em 3º lugar, no que respeita ao *ranking* de EMR que mais contribuem para o sistema europeu de avaliação de medicamentos. Esta posição tem vindo a ser mantida desde 2018 e carece de grande importância para o Infarmed, uma vez que aumenta o seu prestígio, enquanto agência regulamentar.¹⁰

A sua boa classificação irá influenciar positivamente os requerentes, no que respeita à determinação do EMR para o medicamento para o qual pretendem obter AIM. Este posicionamento a nível europeu é uma oportunidade de chegar mais longe e esta deve ser aproveitada para elevar ainda mais o estatuto da instituição, promovendo um trabalho mais célere e de maior qualidade, de modo a continuar a subir no *ranking*.

Adicionalmente, tal prestígio teve um impacto positivo no meu estágio, uma vez que Portugal é frequentemente solicitado como EMR, tendo eu, desta forma, tido oportunidade de acompanhar a gestão de diferentes tipos de processos, assim como observar deliberações positivas e negativas para a cedência de AIM.

2.3.2. Brexit

A saída do Reino Unido da União Europeia (*Brexit*) faz com que este seja considerado um país “terceiro”, deixando de pertencer ao sistema europeu de avaliação de medicamentos.¹¹ Desta forma, os processos já iniciados e que visavam o Reino Unido como EMR têm de ser redistribuídos por estado membros da União Europeia.

Neste âmbito, Portugal receberá vários processos já iniciados, tendo aqui a oportunidade de aumentar a sua importância no contexto europeu do medicamento, através do incremento do número de processos iniciados. Tal poderá beneficiar o seu *ranking* europeu, enquanto EMR, sendo, por essa razão, uma oportunidade a não perder.

Durante o meu estágio tive a possibilidade de observar diretamente as repercussões do *Brexit*, uma vez que foi discutida a distribuição dos processos que já estavam a decorrer, assim como as outras consequências inerentes a esta situação.

2.4. Ameaças

2.4.1. Pandemia COVID-19

A situação de saúde pública vivida a nível mundial impactou vários setores económicos de forma negativa, não sendo o setor do medicamento uma exceção. A imposição do teletrabalho veio modificar a forma de realizar tarefas, tornando-as mais morosas e, deste modo, contribuindo para um processo de avaliação mais demorado.

Para além de a situação pandémica representar uma ameaça para o Infarmed, esta também impactou negativamente o meu estágio, uma vez que este foi sujeito a um término antecipado. Assim, fiquei privada de visitar o laboratório de controlo de qualidade e de desenvolver, em maior profundidade, as capacidades adquiridas ao longo dos meses anteriores.

3. CONCLUSÃO

O estágio realizado na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. revelou-se uma oportunidade única para o desenvolvimento das competências na área de ARM. Durante este período foi-me possível observar a elevada importância da Direção de Avaliação de Medicamentos e, mais concretamente, da Unidade de Introdução no Mercado, no ciclo de vida do medicamento, uma vez que esta unidade é responsável pela cedência de AIM, o passo impreterível para a comercialização de um medicamento ao público.

O sucesso do estágio deveu-se a 3 fatores distintos, a integração na equipa da UIM, permitindo uma aprendizagem contínua; a formação prática ministrada, assim como o esclarecimento de dúvidas, que contribuíram para um bom desempenho e ganho de autonomia; e à diversidade de tarefas executadas, viabilizando a aquisição de noções acerca do trabalho realizado diariamente naquela unidade.

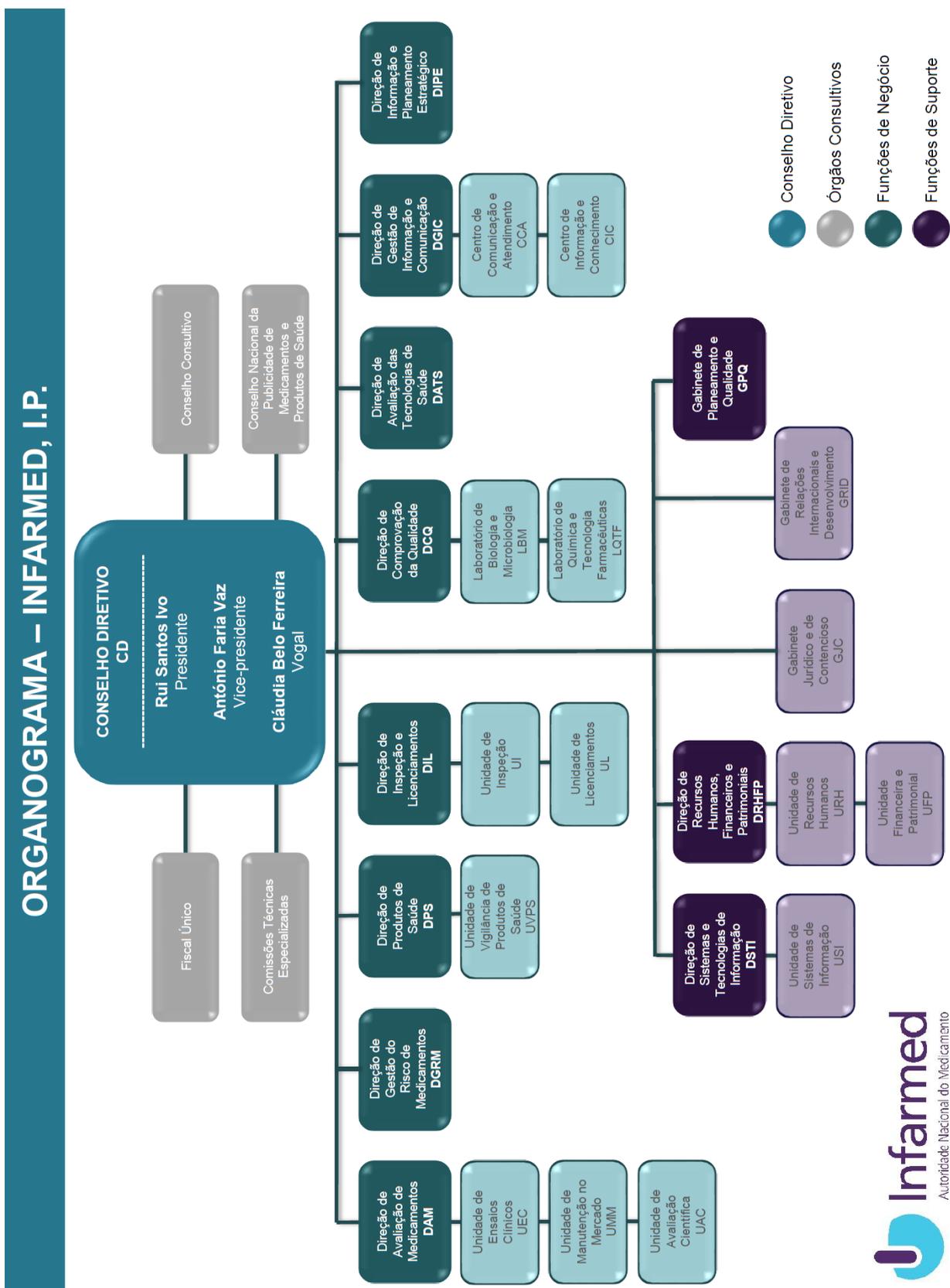
Deste modo, o balanço geral do meu estágio é muito positivo, tendo este sido bastante enriquecedor, tanto a nível pessoal como a profissional. Esta oportunidade de aprendizagem permitiu consolidar os conhecimentos adquiridos na unidade curricular de ARM, assim como desenvolver novas competências e melhorar algumas.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNIVERSIDADE DE COIMBRA - **Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra** [Consultado a 27 de março 2020]. Disponível em: <https://apps.uc.pt/courses/PT/course/1172>
2. INFARMED, I. P. - **Cronologia** [Consultado a 28 de março 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cronologia>
3. INFARMED, I. P. - **INFARMED - O Futuro Preparado**. 09–2015. 1. ed. Portugal: Porto Editora, (2015). ISBN 978-972-0-06359-5.
4. INFARMED, I. P. - **Organograma**. [Consultado a 28 de março 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma+2019/c8343cd0-df7f-490c-84ef-15db7d43dfc2>
5. **Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho**. Jornal Oficial das Comunidades Europeias L 311/67 [Consultado a 29 de março 2020]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=en>
6. INFARMED, I. P. - **DAM - INFARMED, I.P.** [Consultado a 28 de março 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>
7. INFARMED, I. P.. - **Procedimentos de AIM** [Consultado a 29 de março 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/utorizacao-de-introducao-no-mercado/procedimentos_de_aim
8. EUROPEAN COMMISSION - **VOLUME 2A - Procedures for marketing authorisation CHAPTER 2: Mutual Recognition**. 5. ed. Bruxelas [Consultado a 29 de março 2020]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/a/vol2a_chap2_2007-02_en.pdf
9. PEREIRA, Rui; RITO, Maria - **A análise SWOT como estratégia de (auto) avaliação: uma partilha de experiências em contextos de prática clínica supervisionada**. (2013) 273–278.
10. INFARMED, I. P.. - **Marco histórico: Infarmed atinge o 3º lugar na atuação como Estado Membro de Referência** [Consultado a 1 de abril 2020]. Disponível em: <http://app10.infarmed.pt/newsletter/143/index.html>
11. INFARMED, I. P. - **Brexit - INFARMED, I.P.** [Consultado a 1 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/brexit>

5. ANEXO

Anexo I: Organograma Estrutural e Organizacional do INFARMED, I.P.. (Retirado de ⁴)



PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Nazareth – Coimbra

LISTA DE ABREVIATURAS

ANF	Associação Nacional de Farmácias
COVID-19	Doença Provocada pelo Novo Coronavírus SARS-CoV-2
DGS	Direção Geral de Saúde
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
LAF	Linha de Apoio Farmacêutico
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SWOT	Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças, do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

I. INTRODUÇÃO

A farmácia comunitária assume, atualmente, uma grande importância junto da população. A proximidade, o seu fácil acesso e a grande variedade de serviços prestados fazem com que esta estrutura seja essencial para a saúde pública. Neste contexto, é de destacar o papel do farmacêutico, um profissional de saúde com a devida preparação académica, no que respeita ao medicamento e à sua dispensa. O exercício da profissão farmacêutica, neste âmbito, passa pela dispensa de medicamentos, aconselhamento farmacoterapêutico, medição de parâmetros fisiológicos, gestão da terapêutica, administração de medicamentos, assim como pela promoção de estilos de vida saudáveis.¹

Desta forma, face à tamanha importância da profissão, torna-se imprescindível a realização de um estágio curricular, de modo a colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Este estágio permitirá, ao estudante, familiarizar-se com o mundo do trabalho e obter os fundamentos que o tornarão num profissional de saúde capaz.

Assim sendo, optei por realizar o meu estágio curricular sob a orientação da Dra. Ana Patrícia David, na Farmácia Nazareth, em Coimbra. Este teve uma duração de 670h, tendo decorrido entre 18 de maio de 2020 e 11 de setembro de 2020.

2. ANÁLISE SWOT

O meu relatório de estágio encontra-se estruturado de acordo com a análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). Nesta metodologia, as Forças (*Strengths*) e as Fraquezas (*Weaknesses*) dizem respeito a fatores internos, enquanto que as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*) estão relacionadas com fatores externos.²

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Equipa Técnica

A equipa técnica da Farmácia Nazareth é constituída por dois farmacêuticos (diretor-técnico e farmacêutica substituta) e por 2 técnicos auxiliares de farmácia. Desde a receção calorosa à formação que recebi, esta equipa revelou-se imprescindível para o sucesso do meu estágio. Devido à simpatia demonstrada por todos, senti-me rapidamente integrada na equipa, o que permitiu, por sua vez, gerar um ambiente de confiança, onde me senti confortável para realizar questões e, desta forma, adquirir e consolidar conhecimentos.

Para além de acatarem as minhas questões, estes profissionais de saúde mostraram-se sempre disponíveis para qualquer auxílio que necessitasse tendo, também, partilhado os seus conhecimentos no que respeita ao aconselhamento de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF). Adicionalmente, a sua assistência nas tarefas de carácter logístico foi impreterível para o sucesso das mesmas. É ainda de visar a colaboração de uma colega estagiária, na minha aprendizagem.

2.1.2. Localização da Farmácia

A Farmácia Nazareth encontra-se numa zona maioritariamente residencial, do centro de Coimbra. A ausência de outras farmácias na sua imediação torna a sua localização num privilégio, permitindo a fidelização dos utentes. Ademais, a existência de comércio, a proximidade à Unidade de Saúde Familiar Cruz de Celas e a presença de outras clínicas médicas e consultórios privados, contribuem também para o sucesso da farmácia.

A localização da farmácia revelou-se um ponto forte do meu estágio, visto que a maioria dos utentes que se deslocava à farmácia, era fidelizado. Desta forma, foi-me possível personalizar os atendimentos, de acordo com as preferências dos utentes, tornando-os únicos. Tal proximidade e familiaridade permite, também, a realização do acompanhamento farmacoterapêutico.

É ainda de referir que, uma vez que o meu estágio atravessou o período de verão, o fluxo de utentes da farmácia diminuiu. Contudo, considero este acontecimento algo positivo, uma vez que, entre atendimentos, foi-me possível esclarecer dúvidas e fortalecer conhecimentos referentes aos mesmos.

2.1.3. Heterogeneidade de Utentes

A heterogeneidade de utentes que frequentam a Farmácia Nazareth foi, também, um ponto forte. Os diferentes poderes de compra e as disparidades referentes à literacia em saúde permitiram-me, enquanto profissional de saúde, aconselhar diferentes tipos de produtos, desde os mais acessíveis, aos mais caros, assim como adaptar a linguagem utilizada. Este facto foi também significativo no que respeita aos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), uma vez que me permitiu familiarizar, tanto com os medicamentos genéricos, como com os medicamentos de referência. Tal heterogeneidade de utentes revelou-se ainda bastante interessante aquando do aconselhamento de produtos de dermocosmética.

Importa também frisar que a farmácia é frequentada por alguns médicos aposentados que, através de receitas manuais, ainda prescrevem, fazendo uso de uma das exceções legais para o efeito (falência informática, inadaptação do prescritor, prescrição no domicílio e até 40 receitas/mês). Uma vez que este tipo de receitas está, cada vez mais, em desuso, o facto de ter tido a possibilidade de processar um número considerável destas foi bastante positivo.

2.1.4. Plano de Estágio

O plano de estágio implementado consistiu numa introdução faseada ao trabalho realizado em farmácia comunitária. Primeiramente, foram-me fornecidos os conhecimentos necessários no que respeita à logística (encomendas, devoluções, faturação de lotes, etc.), tendo sido, gradualmente, introduzida na realização de atendimentos ao público. Desta forma, formam-me incutidas responsabilidades de forma gradual e lógica, possibilitando-me adquirir os conhecimentos necessários antes de os aplicar.

Assim, em primeira instância, comecei por realizar tarefas de *backoffice*, nomeadamente receção de encomendas e arrumação dos medicamentos nos seus respetivos locais. Deste modo, tive a possibilidade de associar moléculas a nomes comerciais, consolidar conhecimentos referentes a indicações terapêuticas e familiarizar-me com a arrumação e disposição dos produtos na farmácia. O controlo de prazos de validade foi a tarefa seguinte, assim como a gestão de devoluções. Todas as tarefas referidas anteriormente facilitaram a compreensão do funcionamento do *software* SIFARMA2000®.

A segunda fase consistiu numa breve formação sobre os MNSRM, MNSRM-EF e dermocosmética. No que respeita aos medicamentos, foram-me explicadas as suas indicações terapêuticas, posologia e contraindicações. Quanto à dermocosmética, foram-me elucidadas as diferentes gamas, dentro de cada marca. Considero que esta breve formação, realizada pela minha orientadora de estágio, contribuiu bastante para cimentar os conhecimentos existentes, assim como esclarecer dúvidas. Adicionalmente, foi-me explicado o funcionamento da nova versão do *software* utilizada nos atendimentos, o Sifarma.Atendimento®.

O início gradual da realização de atendimentos ao público decorreu de seguida. Durante o período em que realizei atendimentos fui confrontada com diversas situações, tendo tido a possibilidade de realizar o processamento de receitas manuais, receitas eletrónicas materializadas e desmaterializadas. Ademais, foi-me possível realizar aconselhamento de MNSRM, MNSRM-EF e de produtos de dermocosmética.

2.1.5. SIFARMA2000® e Sifarma.Atendimento®

A Farmácia Nazareth é uma farmácia piloto, no que respeita ao módulo Sifarma.Atendimento®, a mais recente atualização do *software* utilizado na maioria das farmácias. Tal constituiu um ponto forte, uma vez que tive a oportunidade de interagir com as duas versões do *software*, tornando-me versátil na utilização de ambos.

Aquando do atendimento privilegiei a utilização do módulo Sifarma.Atendimento®, uma vez que este apresenta vários benefícios, em relação à versão anterior, tais como: possibilidade de recuar no atendimento, mesmo que já me encontre no ecrã de pagamento; enquadrar diferentes utentes no mesmo atendimento, sendo possível emitir diferentes faturas; dividir as faturas por iva a 6% ou iva a 23%, apenas clicando num ícone; realização de campanhas de forma rápida e sem erros, indicando o valor a descontar, sem ter de introduzir uma nova linha; fácil acesso e gestão da conta saúde, referente ao cartão das Farmácias Portuguesas.

Considero, assim, que a atividade desenvolvida com o módulo Sifarma.Atendimento® me permitiu obter competências que me poderão distinguir de outros colegas, no momento de ingressar o mercado de trabalho.

2.1.6. Conferência do Receituário e Faturação de Lotes

Face ao elevado número de receitas manuais processadas, mensalmente, na farmácia, é comum a existência de vários lotes para faturar. Desta forma, efetua-se diariamente a conferência do receituário, de modo a detetar possíveis erros de processamento. Com a aproximação do final do mês, inicia-se a segunda conferência do receituário, não sendo esta, habitualmente, realizada pela mesma pessoa.

Após o término do mês realiza-se a faturação dos lotes, sendo este processo iniciado com a verificação dos lotes abertos. De seguida, estes devem ser fechados, impressos e depois faturados no organismo principal em que estão inseridos. A emissão da lista de resumo de faturas e entidades e do mapa comprovativo do receituário constitui o próximo passo.

As receitas manuais referentes ao Sistema Nacional de Saúde (SNS) são enviadas para o Centro de Conferência de Faturas, na Maia, enquanto que as receitas que possuam outro organismo são da responsabilidade da Associação Nacional de Farmácias (ANF). Em ambos os casos, as receitas são acompanhadas de um verbete identificador de lote, uma lista de resumos de faturas e entidades, uma fatura, uma guia de faturação e um mapa comprovativo de receituário.

A observação e participação neste processo permitiu-me adquirir os conhecimentos necessários para a realização da tarefa. Considero esta aprendizagem um ponto forte, uma vez que este tipo de informação não nos é transmitida na faculdade.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Lacunas no Plano Curricular do MICF

Apesar de vasto, o plano curricular do MICF ainda apresenta algumas lacunas, não providenciando, desta forma, a formação mais completa possível. Neste sentido, viso a formação relacionada com os medicamentos veterinários. Mesmo após ter completado a unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário com sucesso, senti alguma dificuldade em responder a pedidos desta área. Neste aspeto, o auxílio prestado pela equipa técnica da farmácia revelou-se essencial para que o meu desempenho estivesse ao nível pretendido.

Refiro também a área da dermocosmética. A formação obtida forneceu-me as bases necessárias para compreender a composição dos cosméticos, contudo, em farmácia comunitária, é também necessário conhecer as marcas. Na minha opinião, seria benéfico usufruir de um maior contacto com as marcas durante a faculdade, tal como a realização de um maior número de casos práticos seria uma boa forma de aumentar a confiança, no momento do aconselhamento dermocosmético.

2.2.2. Ausência de Preparação de Medicamentos Manipulados

A preparação de medicamentos manipulados, como forma de responder às necessidades individuais, é muito importante para o sucesso terapêutico, em especial, a nível pediátrico. Uma vez que todas as farmácias estão equipadas com um laboratório, seria de esperar que todas preparassem medicamentos manipulados. Contudo, face à elevada concorrência, tal não se torna viável. Tal é o que ocorre na Farmácia Nazareth.

Assim, não tive oportunidade de contactar com esta vertente da farmácia comunitária, tendo perdido a possibilidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos em unidades curriculares como Farmácia Galénica.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Dispensa de Medicamentos Hospitalares

A alocação de todos os meios dispensáveis para o combate à pandemia de COVID-19, a nível hospitalar, possibilitou a realização da dispensa de medicamentos hospitalares em farmácia comunitária. Esta medida, aprovada pela Direção Geral de Saúde (DGS) e pela

Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.) na Norma Conjunta DGS/INFARMED n.º 03/2020, a 19 de março, permitiu evitar a deslocação de utentes, cujo único intuito seria a dispensa da sua medicação, ao hospital, garantido, assim, a continuidade do tratamento e a valorização da profissão farmacêutica.³

Para usufruir deste serviço, o utente deve entrar em contacto com o hospital onde é acompanhado e informar que pretende utilizar este mecanismo. Por sua vez, o hospital contacta a Linha de Apoio Farmacêutico (LAF) que irá notificar, por *e-mail*, a farmácia escolhida pelo utente. Neste *e-mail* irão constar as informações necessárias para a dispensa do medicamento. Após a entrega da medicação por um distribuidor grossista, esta é verificada, num local reservado, por um farmacêutico, e o utente é informado de que se pode deslocar à farmácia para a dispensa da mesma. É ainda importante referir que, de forma a proteger a confidencialidade do utente, o medicamento é dispensado dentro de um saco opaco e que quaisquer questões são esclarecidas pelo telefone, e não ao balcão. Por último, o farmacêutico regista a dispensa na ficha do utente, utilizando o *software* da farmácia e confirma à LAF, por *e-mail*, que esta foi realizada. Esta informação encontra-se esquematizada no Anexo I.^{4,5}

Face a esta oportunidade facultada pela pandemia de COVID-19, tive a oportunidade de acompanhar a dispensa de vários medicamentos hospitalares, tendo participado na verificação da medicação e registo no *software*. Este procedimento, para além de beneficiar o utente, permite, também, salientar a importância da profissão farmacêutica, para a sociedade.

2.3.2. Dispensa de Medicamentos Limitada

A 3 de agosto de 2020, os *softwares* utilizados em farmácia comunitária passaram a restringir a dispensa de medicamentos por mês, por utente e por receita, no seguimento da Portaria n.º 284-A/2016. Desta forma, apenas são dispensadas duas embalagens do mesmo medicamento ou quatro embalagens, caso se trate de embalagem unitária, por utente, por mês e por receita. Uma vez ultrapassadas as quantidades dispostas anteriormente, é necessário justificar a dispensa das embalagens extra, apenas podendo ser utilizadas as seguintes justificações: “Quantidade de embalagens para cumprir a posologia é superior a duas embalagens por mês; ou quatro embalagens por mês (no caso de embalagem unitária)”, “Extravio, perda ou roubo de medicamentos”, “Dificuldade de deslocação à farmácia” e “Ausência prolongada do país”.⁶

A implementação desta medida permite uma compra mais racional por parte do utente, sendo um passo importante para garantir a disponibilidade de medicamentos, para todos. Assim, esta apresenta-se como uma forma de combater a existência de medicamentos

esgotados. Ademais, poderá beneficiar o doente, uma vez que, em caso de alteração da prescrição pelo seu médico, não terá comprado um elevado número de embalagens do medicamento prescrito anteriormente.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar a implementação desta medida, explicando aos utentes em que esta consistia e quais os seus benefícios. Procedi, também, à justificação da dispensa de embalagens extra às descritas na portaria mencionada acima, quando a situação se enquadrava nas justificações aceites no sistema informático.

2.4. Ameaças

2.4.1. Medicamentos Esgotados

A existência constante de medicamentos esgotados é uma ameaça na área da farmácia comunitária. Esta acentuou-se ainda mais durante o período de saúde pública que o mundo atravessa. A falta de medicamentos como, por exemplo, o Victan[®] (Loflazepato de etilo), para o qual ainda não estão disponíveis medicamentos genéricos, torna-se um problema para o utente, pondo em causa o seu bem-estar.

Assim, tendo em conta que esta é a nossa realidade, tive a possibilidade de contactar com este problema durante o meu estágio. Notei que a existência de medicamentos esgotados perturbava o doente, deixando-o agitado e por vezes sem possibilidades de tomar a medicação necessária. Sempre que possível tentei colmatar este problema através da dispensa de medicamentos do mesmo grupo homogéneo. Contudo, tal não era possível em todos os casos. Desta forma, era aconselhado o contacto médico para que fosse feita a substituição da medicação.

No entanto, face à limitação de duas embalagens do mesmo medicamento, por receita, por mês e por utente, este problema poderá ser atenuado, possibilitando uma maior equidade no acesso aos medicamentos e desencorajando o açambarcamento dos mesmos.

2.4.2. Pandemia COVID-19

O medo incutido pela disseminação do coronavírus SARS-CoV-2 desencorajou as deslocações às farmácias e a outros estabelecimentos de saúde, pondo em risco a saúde de vários utentes. Desta forma, verificou-se um decréscimo no número de utentes que frequentam a farmácia. Esta traduziu-se numa queda das receitas, sendo a dermocosmética uma das áreas mais fustigadas.

Esta situação teve impacto no meu estágio, uma vez que, devido à menor deslocação à farmácia, por parte dos utentes, realizei menos atendimentos do que o esperado, não tendo tido a possibilidade de me deparar com outras situações.

2.4.3. Legibilidade das Receitas Manuais

A prescrição eletrónica veio agilizar todo o processo de dispensa de medicamentos, reduzindo os erros e permitindo uma maior celeridade de todo o processo. Apesar disto, a frequência de dispensa de medicamentos prescritos através de receitas manuais ainda é superior ao esperado. Este tipo de receitas propicia a realização de um maior número de erros, aquando da dispensa, sendo a legibilidade o fator que mais contribui para tal. A dificuldade em discernir a escrita pode resultar em erros na dispensa, prejudicando o utente e colocando-o em risco. Adicionalmente, também a farmácia é prejudicada, uma vez que não receberá a comparticipação efetuada, caso existam erros na dispensa.

No decorrer do meu estágio tive oportunidade de processar várias receitas manuais, tendo-me deparado, algumas vezes, com prescrições de legibilidade bastante reduzida. Nestas situações pedi auxílio aos membros da equipa, de modo a garantir que seria dispensado o medicamento correto.

3. CASOS CLÍNICOS

3.1. Candidíase Vaginal

Utente do sexo feminino, com cerca de 40 anos dirige-se à farmácia e pede que lhe ceda o medicamento Lemexin[®] 200 mg Óvulos (Nitrato de Fenticonazol) uma vez que pensa que está a desenvolver uma candidíase vaginal.

Face ao exposto, averiguo os sintomas que possui, questionando se sente prurido e ardor e se apresenta corrimento e de que cor é o mesmo. A utente indica-me que sente algum prurido, ardor e apresenta corrimento esbranquiçado, espesso e sem odor. Perante as respostas recebidas, o quadro clínico, muito possivelmente, diz respeito a uma infeção fúngica vaginal.

Tendo-se identificado a situação, explico à utente que o medicamento por ela solicitado é sujeito a receita médica e que não o posso dispensar. Contudo, indico que existem alternativas de venda livre para tratar esta condição. Uma vez que demonstrou preferência pela fórmula farmacêutica óvulos, indico-lhe o Gyno-Pevaryl Óvulos (150 mg de Nitrato de econazol). Este MNSRM provoca danos nas membranas celulares dos fungos, aumentando a

sua permeabilidade.⁷ No momento da dispensa referi que a posologia consistia na introdução de um óvulo na vagina, ao deitar, durante 3 dias consecutivos. Ademais, indiquei que, caso os sintomas persistissem, deveria consultar um médico.

3.2. Acne

Utente do sexo feminino, com cerca de 20 anos, dirige-se à farmácia para comprar um tratamento a acne. Em conversa, percebo que já utiliza produtos de dermocosmética adequados para a pele acneica, tendo, no passado, obtido bons resultados com a mesma. No entanto, com a utilização contínua da máscara de proteção, a acne reapareceu na zona do queixo.

Uma vez que a utente já utiliza uma gama que a satisfaz, opto por aconselhar um produto de uso localizado, o Benzac 5[®] (Peroxídeo de Benzoílo 50 mg/g). Este MNSRM apresenta ação antimicrobiana, anti-inflamatória, queratolítica e comedolítica, sendo indicado para o tratamento da acne, uma afeção da pele, provocada pela *Propionibacterium acnes*. No momento da dispensa indico que o produto deve ser aplicado na zona afetada após efetuar a limpeza da pele, uma a duas vezes ao dia. Visto que se trata de uma molécula fotossensibilizante menciono também que não deve expor-se à luz solar de forma direta e prolonga e caso necessite de o fazer, deve colocar protetor solar. Adicionalmente, refiro que, após verificar melhorias, poderá fazer apenas tratamento de manutenção, aplicando o gel de dois em dois ou de três em três dias.⁸

4. CONCLUSÃO

O exercício da profissão farmacêutica é de grande responsabilidade, devendo incutir segurança ao utente. Para tal, a realização do estágio curricular é indispensável, de modo a que os estudantes consigam consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do plano curricular do MICF.

Assim, considero que o estágio que realizei na Farmácia Nazareth foi essencial para a minha formação, tendo-me permitido deparar com as diferentes situações que fazem parte do quotidiano da profissão. Considero, ainda, que o período de estágio de 670h foi adequado, uma vez que me possibilitou gerar confiança na realização de atendimentos, após a consolidação dos conhecimentos.

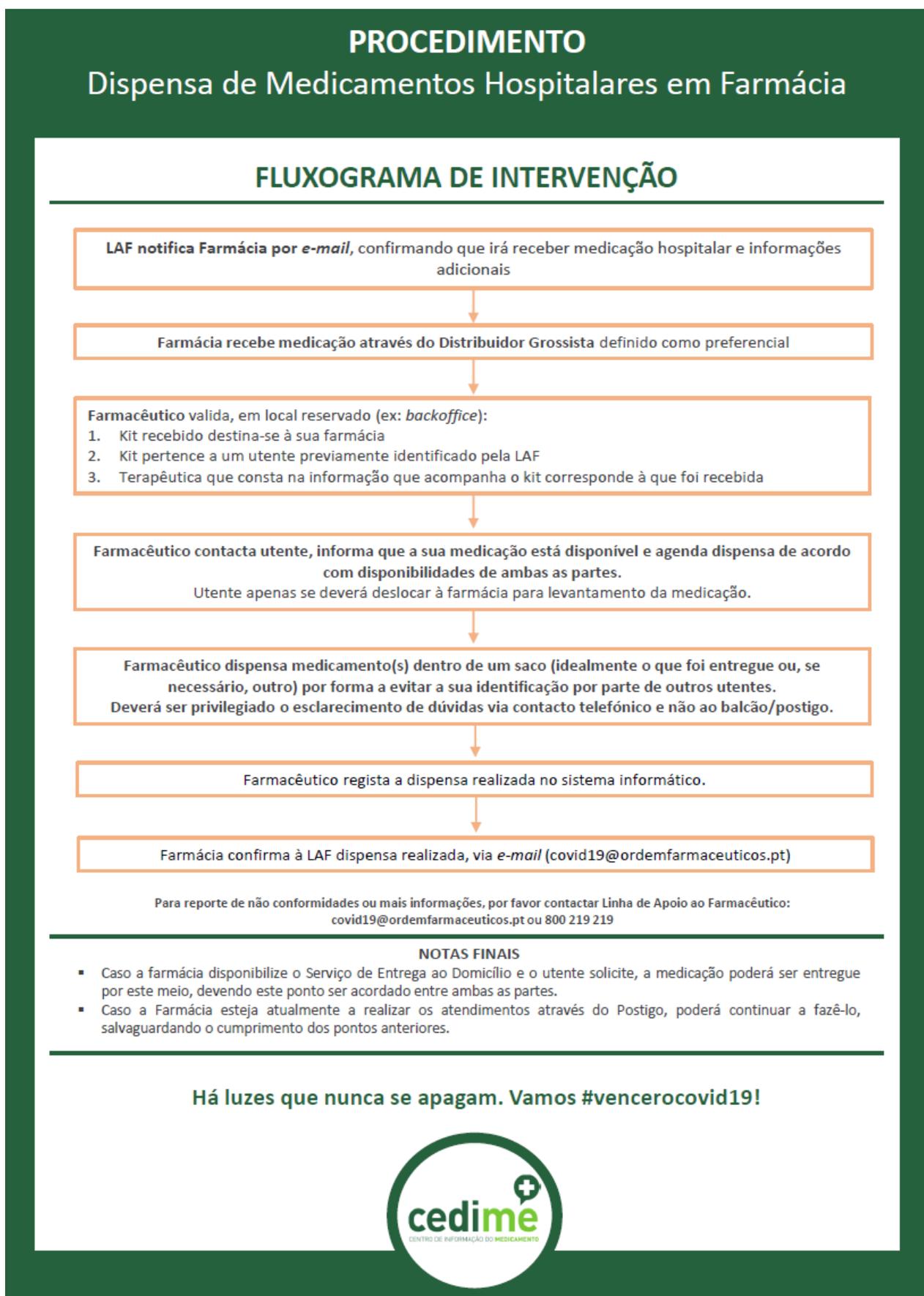
Desta forma, após o término do estágio, sinto-me capaz de ingressar o mercado de trabalho, tendo confiança nas capacidades que desenvolvi no decorrer do mesmo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Áreas Profissionais - A Farmácia Comunitária** [Consultado a 29 de agosto 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. PEREIRA, Rui; RITO, Maria - **A análise SWOT como estratégia de (auto) avaliação: uma partilha de experiências em contextos de prática clínica supervisionada.** (2013) 273–278.
3. **Norma n.º 0003/2020 - Infecção por SARS-CoV-2 (COVID-19) - Farmácia comunitárias.** (2020) 1–14. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0032020-de-19032020.aspx>
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Operação Luz Verde - Dispensa de medicamentos hospitalares em farmácias comunitárias e ao domicílio.** (2020) 1-19.
5. **Circular Normativa N.º 005/CD/550.20.001** - Orientações sobre acesso de proximidade a medicamentos dispensados em regime ambulatorio de farmácia hospitalar no atual contexto de pandemia por COVID-19. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3464134/Orientações+sobre+acesso+de+proximidade+a+medicamentos+dispensados+em+regime+ambulatorio+de+farmácia+hospitalar+no+atual+contexto+de+pandemia+por+COVID-19/282314e4-941a-bae6-29cf-ce4994d3886a>
6. ASSOCIAÇÃO NACIONAL DE FARMÁCIAS - **Circular n.º 0261-2020 - Portaria n.º 284/2016 - alterações às Normas de Dispensa de Medicamentos por via electrónica.** (2020).
7. HEALTHCARE, Trimb - **Resumo das Características do Medicamento Gynopevaryl.** (2018) [Consultado a 29 de agosto 2020]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
8. LABORATORIOS GALDERMA SA - **Resumo das Características do Medicamento Benzac 5.** (2019) [Consultado a 29 de agosto 2020]. Disponível em : <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

6. ANEXO

Anexo I: Fluxograma de Dispensa de Medicamentos Hospitalares em Farmácia. (Retirado de⁴)



PARTE III

“DOENÇA DE ALZHEIMER: CONTEXTO ATUAL E O PAPEL DO FARMACÊUTICO”

Monografia

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Timeline hipotética para o início e progressão da neurodegeneração e deterioração cognitiva, na DA. (Retirado de ¹¹).....	42
Figura 2: Clivagem da APP pela via não amiloidogénica (amarelo) e pela via amiloidogénica (verde). (Retirado de ¹⁸).....	43
Figura 3: Hiperfosforilação da proteína tau. (Retirado de ²⁰).....	46
Figura 4: Neuroinflamação na Doença de Alzheimer. (Retirado de ¹⁶).....	47
Figura 5: Patologia Tau. (Retirado de ³⁰).....	49
Figura 6: Unidade Neurovascular. (Retirado de ³¹).....	50
Figura 7: O papel da disfunção vascular na Doença de Alzheimer. (Retirado de ³¹).....	51
Figura 8: Perda da Integridade da BHE. (Retirado de ³¹).	53
Figura 9: Estimativa do número de casos de demência em Portugal, de acordo com a idade. (Retirado de ⁷)	58
Figura 10: Mecanismo molecular da ApoE e β A, na doença de Alzheimer. (Retirado de ¹⁷)	59
Figura 11: Representação dos biomarcadores mais utilizados para a DA: (Retirado de ⁴⁶)	63
Figura 12: Comparação do resultado de uma PET de um doente que progrediu de DCL para DA (esquerda) com o resultado de um doente que não avançou de DCL para DA (direita). (Retirado de ⁴⁸).....	64

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Características gerais da DAE e DAF. (Retirado de ⁹).....	40
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

ABCA1	<i>ATP-Binding Cassette A1</i>
ApoE	Apolipoproteína E
APOE	Gene da Apolipoproteína E
APP	Proteína Precursora Amilóide, do inglês <i>Amyloid Precursor Protein</i>
ATP	Adenosina Trifosfato
A β	beta-Amilóide, do inglês <i>amyloid-beta</i>
BACE-1	β -Secretase I
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro, do inglês <i>Brain-derived Neurotrophic Factor</i>
BHE	Barreira Hematoencefálica
C83	Fragmento C-terminal composto por 83 aminoácidos
C99	Fragmento C-terminal composto por 99 aminoácidos
CAA	Angiopatia Amilóide Cerebral, do inglês <i>Cerebral Amyloid Angiopathy</i>
Cdk5	Cinase 5 dependente das ciclinas, do inglês <i>Cyclin-dependent protein kinase 5</i>
DA	Doença de Alzheimer
DAE	Doença de Alzheimer Esporádica
DAF	Doença de Alzheimer Familiar
DCL	Défice Cognitivo Ligeiro
EMA	Agência Europeia do Medicamento, do inglês <i>European Medicines Agency</i>
eNOS	Sintase do Óxido Nítrico Endotelial
FSC	Fluxo Sanguíneo Cerebral
GLUT-1	Transportador de Glucose I, do inglês <i>Glucose Transporter-1</i>
GSK3 β	Cinase 3 β da sintase do glicogénio, do inglês <i>Glycogen Synthase Kinase 3β</i>
IC	Inibidores da Colinesterase
IGF-1	Fator de Crescimento Insulina-Like do tipo I, do inglês <i>Insulin-like Growth Factor I</i>
IL	Interleucina
INF- γ	Interferão γ
iNOS	Sintase do Óxido Nítrico Indutível
LCR	Líquido Céfaló-Raquidiano
LDLR	Recetores da Lipoproteína de Baixa Densidade, do inglês <i>Low Density Lipoprotein Receptor</i>
LRP-1	<i>Low-density Lipoprotein Receptor-related Protein 1</i>

NF- κ B	Factor Nuclear Kappa B, do inglês <i>Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of Activated B Cells</i>
NFTs	Tranças Neurofibrilares, do inglês <i>Neurofibrillary Tangles</i>
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
nNOS	Sintase do Óxido Nítrico Neuronal
\cdot NO	Óxido Nítrico
NOS	Sintase do Óxido Nítrico
PET	Tomografia de Emissão de Positrões, do inglês <i>Positron Emission Tomography</i>
PP2A	Proteína Fosfatase 2A
PSEN	Gene da Presenilina
Psen	Presenilina
RAGE	Recetor dos Produtos Finais de Glicação Avançada, do inglês <i>Receptor for Advanced Glycation End-products</i>
RM	Ressonância Magnética
ROS	Espécies Reativas de Oxigénio, do inglês <i>Reactive Oxygen Species</i>
sAPP α	Fragmento da Proteína Precursora Amilóide α -Solúvel
sAPP β	Fragmento da Proteína Precursora Amilóide β -Solúvel
SD	Síndrome de Down
SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Traumatismo Craniano
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
TREM2	Recetor Desencadeador das Células Mielóides 2, do inglês <i>Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 2</i>
UNV	Unidade Neurovascular
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular, do inglês <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

I. INTRODUÇÃO

Os avanços na área da medicina e a melhoria das condições de vida levaram a um aumento da esperança média de vida. Este facto, aliado a fatores demográficos como a diminuição da fertilidade e da mortalidade, promove o envelhecimento da população. Para servir uma população envelhecida, é necessário estruturar a sociedade para que esta forneça os cuidados necessários, uma vez que ocorre um incremento das doenças relacionadas com o avanço da idade, nomeadamente de doenças crónicas, incluindo demência e doenças neurodegenerativas.¹

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência.² Esta foi descrita, pela primeira vez, no início do século XX, pelo psiquiatra alemão Dr. Alois Alzheimer. Este estudou o caso de Auguste Deter, uma mulher de 51 anos admitida num hospital psiquiátrico, em 1901, com perda de memória, desorientação e paranoia. Durante o internamento, a doente padecia de períodos de confusão intercalados com períodos de clareza, alucinações auditivas, delírios e tornou-se agressiva. A sua função cognitiva continuou a declinar com a progressão da doença, tendo falecido cerca de 4 anos depois de ser admitida na instituição. A autópsia realizada permitiu identificar modificações histopatológicas no cérebro da doente, consistentes com a teoria de que a doença mental tinha uma base orgânica. Posteriormente, o Dr. Alois Alzheimer publicou um artigo englobando a descrição dos sintomas da doente e os achados histopatológicos. Estes últimos consistiam em alterações neurofibrilares (tranças neurofibrilares), formação de placas neuríticas (placas de β -amilóide), degeneração, morte de cerca de 1/3 das células corticais e atrofia cerebral. Certamente, Auguste Deter não foi a primeira doente com Alzheimer, no entanto, o seu caso foi peculiar devido ao surgimento precoce e declínio muito rápido.³

Atualmente, a Organização Mundial de Saúde define a Doença de Alzheimer como uma patologia neurodegenerativa de etiologia desconhecida e com características neuropatológicas e neuroquímicas que incluem a degeneração e perda neuronal em determinadas áreas cerebrais, nomeadamente no córtex e hipocampo, a formação de Tranças Neurofibrilares (NFTs) constituídas por agregados intracelulares de proteína tau hiperfosforilada e a presença de placas senis ou placas amilóides formadas por agregados extracelulares de peptídeo Beta-Amilóide ($A\beta$). Estas modificações são também acompanhadas por uma diminuição da enzima acetilcolina transferase e alteração de vários outros neurotransmissores e neuromodeladores.⁴

Esta patologia tem um grande impacto socioeconómico, sendo necessário reduzir os custos a ela associados, assim como melhorar a qualidade de vida do doente, da sua família e dos seus cuidadores. Para tal, é impreterível avaliar e estudar a doença, promover o diagnóstico precoce e o acompanhamento necessário. Embora os avanços da medicina tenham permitido desenvolver meios de diagnóstico mais adequados, a terapêutica da DA é ainda bastante limitada, proporcionando apenas o alívio da sintomatologia.²

O desenvolvimento de fármacos capazes de eficazmente limitarem a neurodegeneração é o foco atual, no que respeita à terapêutica da DA. O farmacêutico, enquanto profissional de saúde, desempenha um importante papel, no que diz respeito à investigação e desenvolvimento de medicamentos. Ademais, a sua atuação na farmácia comunitária, na dispensa hospitalar e nos assuntos regulamentares do medicamento é fulcral para a correta utilização do medicamento, assim como a garantia da sua qualidade.

Este trabalho de revisão bibliográfica tem como propósito fornecer uma visão global da Doença de Alzheimer, expondo o conhecimento atual e os principais desafios inerentes à patologia.

2. DOENÇA DE ALZHEIMER

2.1. Epidemiologia

A prevalência da demência é de 5% a 7%, na maioria dos países. Estima-se que, globalmente, 4,7 milhões de indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos, sofram de DA. Projeta-se um crescimento deste número, prevendo-se atingir, em 2050, 13,8 milhões de casos nos Estados Unidos da América e 130 milhões a nível mundial.⁵ Quanto à incidência, esta tem vindo a aumentar nas últimas décadas, sendo que, em 2012, se estimava que a cada 4 segundos surgia um novo caso.⁶ A nível nacional, os dados são bastante mais escassos, estimando-se que em 2013 existiriam 160287 doentes com demência, dos quais 80144 a 112201 dos casos seriam de DA, uma vez que 50% a 70% dos diagnósticos de demência são imputáveis a esta doença neurodegenerativa.⁶

Os parâmetros epidemiológicos incidência e prevalência aumentam de acordo com a idade, duplicando a cada 5 anos após os 60 anos. Quanto às diferenças entre os sexos, os estudos são contraditórios. Grande parte sugere que há uma maior incidência e prevalência nas mulheres. Contudo, tal poder-se-á dever ao facto de as mulheres viverem, em média, mais anos do que os homens. No que respeita às diferenças entre as raças, verifica-se uma maior

concordância entre os vários estudos, sendo referido que os afro-americanos e os hispânicos apresentam um maior risco de desenvolver DA, em relação aos caucasianos.³

Quanto à mortalidade, a demência foi, em 2016, considerada a 5ª causa de morte mais comum, tendo ocorrido um aumento na ordem dos 148% desde 1990.⁷ No entanto, o número de óbitos por DA deverá ser superior, uma vez que, para além de subdiagnosticada, a DA é indiretamente responsável pela morte de vários doentes, não sendo descrita no certificado de óbito como causa de morte.^{3;8}

Salienta-se ainda que os dados epidemiológicos variam consoante o estudo, uma vez que a definição do que constitui um caso é um parâmetro fulcral para o resultado. As diferentes metodologias utilizadas explicam as discrepâncias observadas nesta área, tornando-se difícil comparar estudos. A população abrangida, idade dos participantes, nível de participação, tamanho da amostra, técnica de *screening* utilizada e a interpretação dos critérios são fatores determinantes para a obtenção dos resultados.³

2.2. Tipos de Doença de Alzheimer e Manifestações Clínicas

Tida inicialmente como uma doença distinta da demência senil que afetava a população mais envelhecida, o conceito de DA foi, mais tarde, expandido para englobar duas apresentações distintas.^{9;10} Assim sendo, atualmente, esta patologia divide-se em Doença de Alzheimer Familiar (DAF) e Doença de Alzheimer Esporádica (DAE).^{11;12}

A seguinte tabela reúne as principais características dos dois tipos de DA, sendo possível observar as semelhanças e diferenças entre cada um deles.⁹

Tabela 1: Características gerais da DAE e DAF. (Retirado de ⁹)

	DAE	DAF
Idade de início	≥ 65 anos	≤ 65 anos
Forma da doença	Amnésica	Não-amnésica
Progressão	Mais lenta	Mais rápida
Achados patológicos	Placas senis, NFTs	Placas senis, NFTs; Melhor preservação do hipocampo.
Genótipo APOE	Favorecida por 1 ou 2 alelos ε4	Favorecida pela ausência de alelos ε4

2.2.1. Doença de Alzheimer Familiar

A DAF, representando apenas 1% a 5% dos casos de DA, caracteriza-se por um início precoce, manifestando-se, tipicamente, entre os 50 e os 60 anos, podendo, no entanto, ter início a partir da terceira década de vida. Esta forma da doença está relacionada com mutações

autossômicas dominantes que podem ocorrer num dos seguintes genes: APP (codifica a proteína precursora amilóide), PSEN1 ou PSEN2 (codificam a presenilina 1 e 2, respetivamente). Tais mutações resultam num aumento tanto dos níveis de peptídeos A β , como na sua propensão para agregar.¹¹

Vários estudos mostram que esta apresentação clínica da DA tem um desenvolvimento mais agressivo do que a DAE. Contudo, as perturbações da memória são menos frequentes na DAF, quando comparada com a DAE, uma vez que cerca de 22% a 64% dos casos são variantes fenotípicas não-amnésicas.¹⁰

2.2.2. Doença de Alzheimer Esporádica

A DAE representa mais de 95% dos casos de DA diagnosticados e manifesta-se tipicamente após os 65 anos de idade. A etiologia da DAE permanece largamente por esclarecer, parecendo resultar de uma complexa interação entre diversos fatores.¹¹ Este tipo da doença tem sido associado à presença do alelo $\epsilon 4$ da APOE (Gene da Apolipoproteína E), o fator de risco genético com maior relevância para o desenvolvimento de DAE. As mutações genéticas envolvidas na DAF não são encontradas na DAE.¹²

É atualmente reconhecido que a DAE tem um início silencioso, ocorrendo décadas antes do diagnóstico de demência.¹³ A fase inicial, denominada de doença de Alzheimer pré-clínica, é caracterizada por alterações mensuráveis a nível cerebral, no Líquido Céfaloraquidiano (LCR) e sangue. Contudo, sintomas como perda de memória ainda não são visíveis.⁸

Segue-se a fase de Défice Cognitivo Ligeiro (DCL) devido à DA. Neste período, os doentes apresentam um decréscimo da função cognitiva superior à esperada para a idade, mas este não interfere em demasia com o quotidiano. Existem evidências de alterações relacionadas com a DA, no cérebro. Indivíduos com DCL, especialmente se envolve problemas de memória, possuem uma maior probabilidade de desenvolver DA ou outro tipo de demência.⁸

A demência devido à DA é a última fase desta patologia. Esta é definida por um declínio cognitivo mais acentuado que impacta, de forma notável, a memória e a capacidade de realizar tarefas rotineiras. Os doentes tornam-se dependentes de cuidadores para a realização da sua rotina.⁸

Na Figura 1 é possível observar uma representação temporal das diferentes fases da DA enumeradas anteriormente, assim como a evolução dos biomarcadores da patologia em questão.¹¹

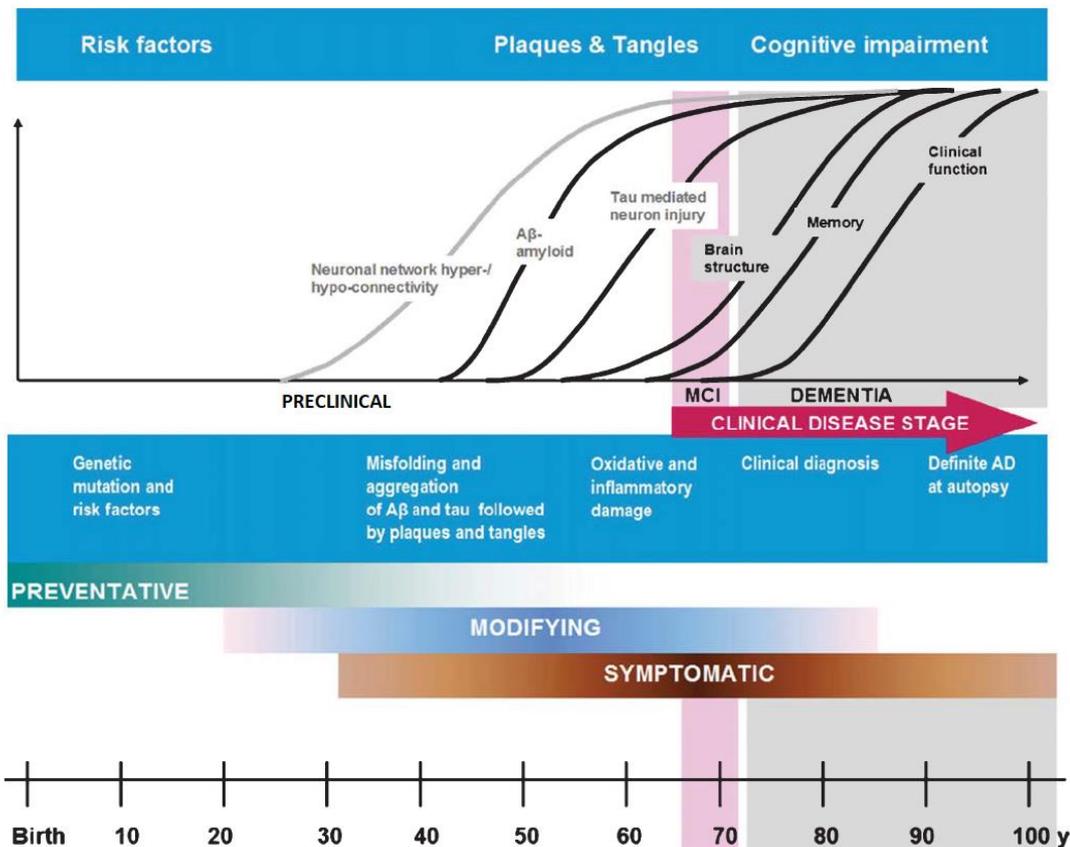


Figura 1: Timeline hipotética para o início e progressão da neurodegeneração e deterioração cognitiva, na DA. Na parte superior da figura, o eixo horizontal mostra a progressão das fases clínicas da DA, desde a função cognitiva normal, também denominada de fase pré-clínica, seguida do déficit cognitivo ligeiro (em inglês, na sigla MCI) e a demência. No eixo vertical encontram-se representados diversos biomarcadores da DA e medidas da função cognitiva. As barras coloridas horizontais representam o período em que determinada intervenção deve ser feita de modo a obter maior probabilidade de sucesso. (Retirado de ¹¹)

2.3. Mecanismos Fisiopatológicos

A patogénese da DA ainda não se encontra completamente esclarecida. Vários mecanismos subjacentes à neurodegeneração nesta doença têm sido propostos com base em estudos epidemiológicos, clínicos e experimentais.¹⁶

A doença de Alzheimer, tal como já referido, é caracterizada pela acumulação extracelular do peptídeo β -amilóide em placas senis e pela presença de NFTs formadas por agregados intracelulares da proteína tau hiperfosforilada.^{14;16;17} Estas alterações proteicas ocorrem vários anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas da DA e tem-lhes sido atribuído um papel central na disfunção sináptica e neurodegeneração que ocorrem nesta doença. Também a neuroinflamação, desencadeada por uma ativação exacerbada da glia, e a

disfunção cerebrovascular são alguns dos mecanismos que têm sido implicados na patogênese desta doença neurodegenerativa. Tais mecanismos, que se interligam entre si, serão discutidos de seguida.¹⁶

2.3.1. Peptídeo β -Amilóide

A hipótese da cascata amilóide sugere que uma acumulação anormal do peptídeo $A\beta$, devido a um aumento da sua produção e/ou a um comprometimento da sua eliminação, atua como um gatilho que despoleta uma cascata de eventos, envolvendo a hiperfosforilação da proteína tau e neuroinflamação, a qual resulta, ultimamente, na degeneração e morte neuronal que ocorre na DA.^{18;19}

A acumulação patogénica do $A\beta$ é desencadeada por anomalias na clivagem da Proteína Precursora Amilóide (APP), uma glicoproteína transmembranar do tipo I, que compreende um pequeno domínio intracelular C-terminal e um grande domínio extracelular N-terminal.^{18;20} É a única da sua família que possui o domínio do peptídeo $A\beta$. Apesar das funções desta proteína ainda não serem totalmente conhecidas, vários estudos sugerem que esta desempenha um importante papel em diversos processos fisiológicos, sendo de referir o crescimento das neurites, neurogénese, função e plasticidade sináptica.¹⁹ A clivagem proteolítica da APP pode ocorrer por 2 vias distintas, a via não-amiloidogénica e a via amiloidogénica, sendo, a primeira, a via predominante em condições fisiológicas (Figura 2).¹⁸

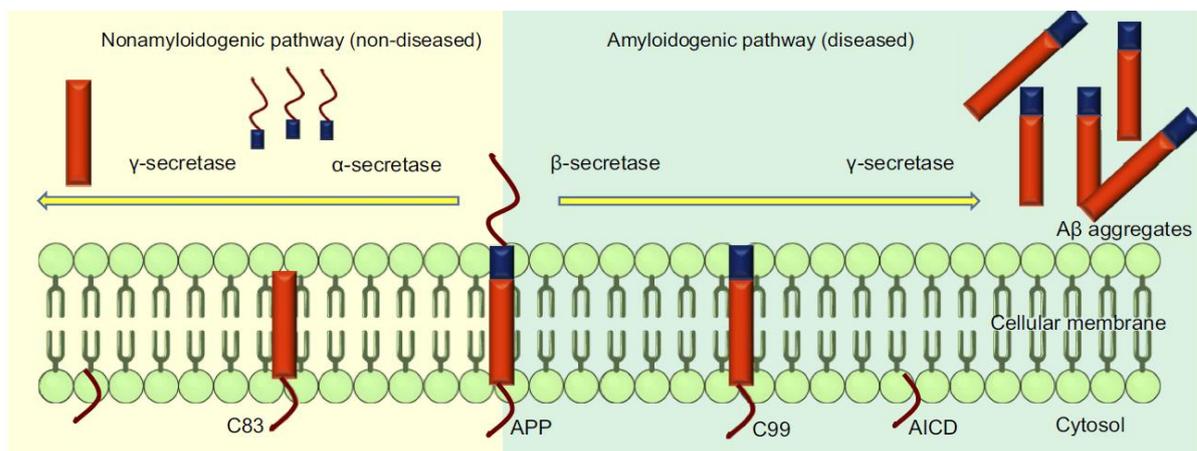


Figura 2: Clivagem da APP pela via não amiloidogénica (amarelo) e pela via amiloidogénica (verde). A via não-amiloidogénica resulta na formação de $sAPP\alpha$ e $p3$ solúvel, associados a uma função sináptica normal, enquanto que da via amiloidogénica resulta a produção de peptídeos β -amilóides insolúveis que, posteriormente, formam as placas senis. (Retirado de ¹⁸)

Pela via não-amiloidogénica, a APP sofre uma clivagem seletiva e regulada, pelas enzimas α -secretase e γ -secretase. Primeiramente, a APP é clivada pela α -secretase dentro do domínio do $A\beta$, o que resulta na libertação do fragmento da proteína precursora amilóide α -solúvel ($sAPP\alpha$) para o meio extracelular e, num fragmento C-terminal composto por 83 aminoácidos

(C83) que permanece retido na membrana. O sAPP α , para além de promover a adesão das células aos seus substratos, está envolvido na sinalização e plasticidade sináptica, sendo considerado neuroprotetor. No que respeita ao fragmento C83, este é posteriormente clivado pela γ -secretase, resultando na libertação do peptídeo p3, um fragmento solúvel determinante para a sinalização sináptica.¹⁸

Na via amiloidogénica, ocorre a clivagem da APP na extremidade N-terminal, pela β -secretase I (BACE-I) e a consequente libertação do fragmento da proteína precursora amiloide β -solúvel (sAPP β) para o meio extracelular. Um fragmento terminal composto por 99 aminoácidos (C99) permanece na membrana, onde vai ser clivado pela γ -secretase, formando-se peptídeos A β , cujas dimensões podem variar.¹⁸ Os principais peptídeos formados nesta via são A β_{40} (90%) e o A β_{42} (10%), constituídos, respetivamente, por 40 e 42 aminoácidos. Estes peptídeos tendem a agregar-se formando, inicialmente, oligómeros e, posteriormente, fibrilas que se rearranjam em folhas β , originando agregados insolúveis que constituem as placas senis. O peptídeo A β_{42} é o que apresenta maior capacidade para agregar, sendo o peptídeo predominante nas placas senis.¹⁸

Inicialmente, a hipótese da cascata amiloide centrava-se no facto de que a agregação dos peptídeos A β em placas seria responsável pela neurodegeneração e demência. No entanto, novos dados vieram evidenciar, consistentemente, que a deposição das placas amilóides no cérebro de doentes de Alzheimer, não se correlaciona com a morte neuronal e défice cognitivo. Além do mais, estudos com modelos roedores transgénicos da DA demonstraram que os défices cognitivos nestes animais desenvolvem-se antes da deteção de agregados amilóides insolúveis. Em conjunto, estes achados vieram questionar o papel central atribuído aos agregados de A β insolúveis nos mecanismos de neurodegeneração na DA. Neste contexto, estudos realizados por vários grupos de investigação sugerem fortemente que, são os oligómeros solúveis de A β , os quais se podem difundir através do parênquima cerebral, e não as fibrilas insolúveis ou as placas senis, os principais responsáveis pelo desencadeamento da disfunção sináptica, morte neuronal e comprometimento cognitivo.¹⁹

Desta forma, o peptídeo A β parece atuar como um desencadeador da cascata neurodegenerativa que caracteriza a DA. Este peptídeo inicia uma série de eventos que incluem a agregação da proteína tau em NFTs, disfunção mitocondrial devido à inibição do complexo IV e ativação da microglia e astrócitos, o que conduz a neuroinflamação e stresse oxidativo, resultando, ultimamente, em disfunção neuronal e morte celular.^{16;20}

2.3.2. Proteína Tau

O foco da comunidade científica, no que respeita à DA, tem sido reorientado para a proteína tau, após a obtenção de resultados insatisfatórios na terapêutica anti-amilóide. Esta não se mostrou capaz de diminuir a progressão da doença, reforçando a ideia de que, de forma individual, o peptídeo A β não é o responsável pela DA.^{21;22}

A tau é uma fosfoproteína associada aos microtúbulos. É expressa maioritariamente nos neurónios, localizando-se preferencialmente nos axónios. Esta proteína promove a polimerização da tubulina e tem um papel crucial na estabilização dos microtúbulos, sendo a sua função regulada pelo seu estado de fosforilação. A proteína tau é, desta forma, crucial para o normal funcionamento neuronal.^{21;22}

Modificações pós-tradução da proteína tau, tais como hiperfosforilação, truncação e glicação, resultam na sua agregação e, conseqüentemente, em disfunção sináptica, parecendo estar relacionadas com o desenvolvimento e progressão da doença de Alzheimer.^{21;22}

2.3.2.1. Hiperfosforilação da Proteína Tau

A fosforilação da proteína tau é essencial para o normal funcionamento dos neurónios. Todavia, diversos estudos revelam uma quantidade 3 a 4 vezes superior de tau fosforilada, em doentes de Alzheimer, comparativamente a indivíduos normais.²²

A tau hiperfosforilada perde afinidade para os microtúbulos, originando oligómeros solúveis, os quais agregam e formam pares de filamentos helicoidais que, por sua vez, levam à formação das tranças neurofibrilares (Figura 3). Estas últimas são abundantes no cérebro de doentes de Alzheimer. A dissociação da tau a partir dos microtúbulos conduz à destabilização destes, comprometendo o transporte axonal e a função neuronal (Figura 3). Além do mais, diversos estudos atribuem sobretudo às formas oligoméricas da proteína tau e não às NFTs, um papel neurotóxico. Os oligómeros de tau podem ser secretados para o meio extracelular e propagar-se através de várias áreas cerebrais, induzindo disfunção sináptica e perda de memória, ambas características da DA.^{22;23}

A fosforilação da tau é regulada pela atividade concertada de cinases e fosfatases. A cinase 5 dependente das ciclinas (Cdk5), a cinase 3 β da sintase do glicogénio (GSK3 β) e a proteína fosfatase 2A (PP2A) são as principais enzimas envolvidas neste processo. Interessantemente, tem-se verificado um aumento da atividade das cinases e uma diminuição da atividade da PP2A, na DA. Este desequilíbrio entre a atividade das cinases e fosfatases poderá contribuir de forma importante para a hiperfosforilação da tau na patologia em

questão.²² Além do mais, vários estudos indicam que o peptídeo A β pode estar envolvido na hiperfosforilação e agregação da proteína tau, através de vários mecanismos, incluindo a ativação de cinases.²⁴

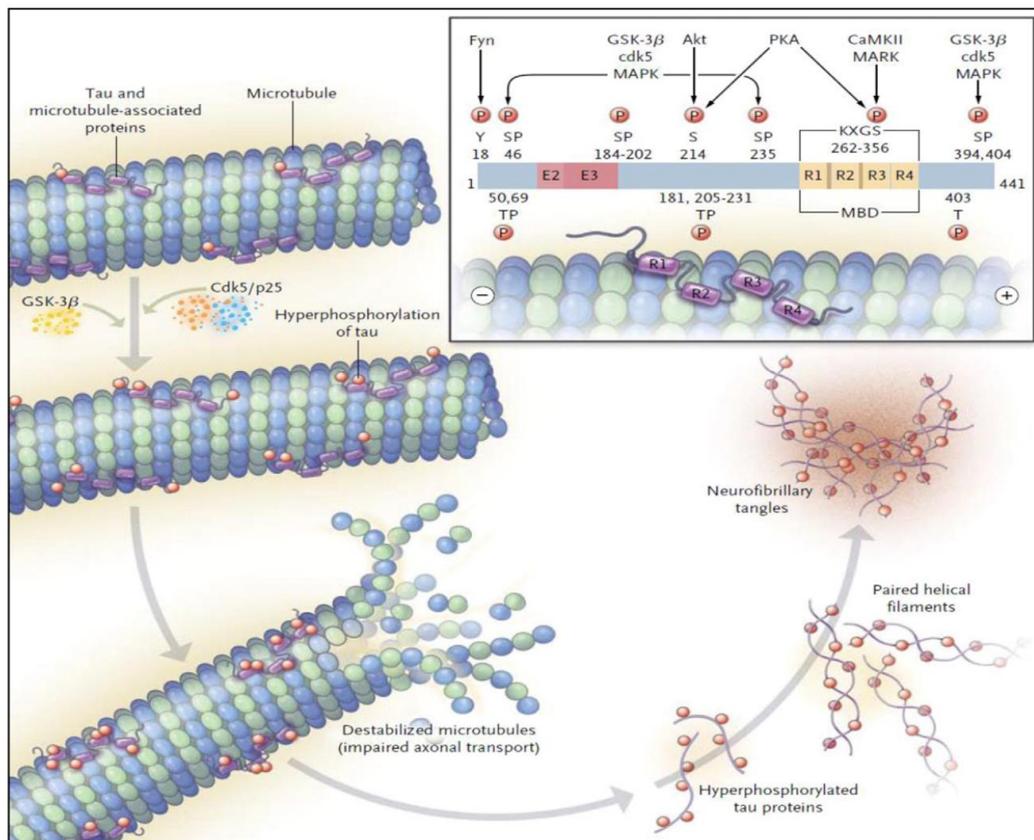


Figura 3: Hiperfosforilação da proteína tau. A hiperfosforilação da proteína tau resulta na sua dissociação a partir dos microtúbulos, levando à destabilização destes. A tau hiperfosforilada agrega em filamentos helicoidais, os quais tendem a agregar e formar NFTs. (Retirado de ²⁰)

2.3.2.2. Truncação da Proteína Tau

A hiperfosforilação não é o único mecanismo envolvido na agregação da proteína tau. A truncação é também uma das modificações associadas a este fenómeno, consistindo na clivagem proteolítica da tau, propiciando, deste modo, a sua agregação. A Caspase 3 é responsável pela clivagem da tau, no cérebro de doentes de Alzheimer.²²

Para além de agregar mais rapidamente do que a tau funcional, a tau truncada incrementa a morte celular via apoptose.²²

2.3.2.3. Glicosilação da Proteína Tau

Existem evidências de que a proteína tau sofre glicosilação, mais concretamente, N-glicosilação. Esta modificação permite manter e estabilizar os pares de filamentos helicoidais, o que, por sua vez, facilita e promove a ação das cinases, resultando num aumento da fosforilação e diminuição da desfosforilação.²²

Vestígios de tau não-hiperfosforilada glicosilada, isolada no cérebro de doentes de Alzheimer, indicam que a glicosilação precede a hiperfosforilação, podendo até promovê-la.²²

Adicionalmente, os níveis de O-glicosilação, um mecanismo que regula a fosforilação da tau, encontram-se diminuídos na DA. Tal, contribui para a presença da forma hiperfosforilada da tau, assim como da sua agregação.²²

2.3.3. Neuroinflamação

Para além dos agregados do peptídeo A β e da proteína tau, a neuroinflamação, envolvendo a microglia e os astrócitos, também parece desempenhar um papel muito importante na doença de Alzheimer, tendo sido descrita pelo Dr. Alois Alzheimer no seu primeiro caso.^{16;18}

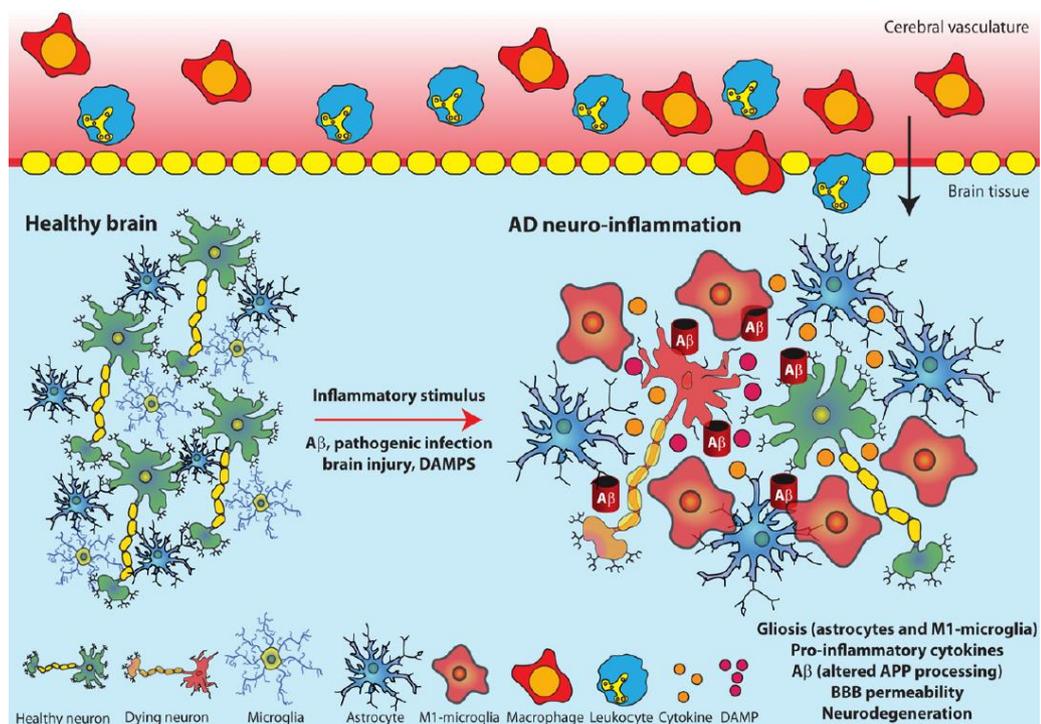


Figura 4: Neuroinflamação na Doença de Alzheimer. (Retirado de ¹⁶)

A neuroinflamação consiste numa resposta inflamatória no Sistema Nervoso Central (SNC), suscitada por um estímulo inflamatório inicial que desencadeia a ativação da microglia num estado pró-inflamatório (Fenótipo M1). Esta microglia ativada secreta várias citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias que levam ao recrutamento adicional de astrócitos e microglia para o local de inflamação. Em circunstâncias normais, este processo promove a remoção do estímulo nocivo inicial e a microglia altera o seu estado de ativação para um fenótipo anti-inflamatório (Fenótipo M2), produzindo fatores neurotróficos e citocinas anti-inflamatórias, restaurando-se a homeostasia.¹⁶

Contudo, na DA, verifica-se uma ativação persistente da microglia no estado M1 e dos astrócitos, o que resulta numa produção excessiva de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como a Interleucina (IL)-1 β , Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α), a IL-6, a IL-12 e o Interferão- γ (IFN- γ), bem como de Óxido Nítrico (\cdot NO) e espécies reativas de oxigénio (ROS), gerando-se, assim, um estado inflamatório crónico, com um tremendo impacto negativo na função neuronal. Neste contexto, importa referir que no cérebro de doentes de Alzheimer se observam inúmeras células microgliais ativadas, assim, como astrócitos reativos, a rodear as placas senis (Figura 4).¹⁶

A microglia desempenha um importante papel na *clearance* do peptídeo A β , através da sua fagocitose e degradação enzimática nos lisossomas, pela neprililina, enzima degradadora da insulina e metaloproteases da matriz.¹⁶ Estudos com modelos animais de DA demonstram que, inicialmente, a ativação da microglia restringe a formação de placas senis e atrasa a progressão da DA.²⁵ No entanto, face aos elevados níveis de A β que ocorrem na DA, a ativação da microglia torna-se prolongada, verificando-se que, ao fim de algum tempo, embora esta continue a produzir mediadores inflamatórios, perde a capacidade de fagocitar e processar o peptídeo A β . Tal ocorre devido a uma diminuição da expressão dos recetores A β e das enzimas responsáveis pela sua degradação, resultando na acumulação deste peptídeo. A falha da microglia na *clearance* do A β poderá estar relacionada com a resposta inflamatória, uma vez que o TNF- α , umas das principais citocinas produzidas pela microglia, reduz a expressão dos recetores SRA e CD36, envolvidos no reconhecimento e internalização deste peptídeo.²⁶

Relativamente à proteína tau, diversos estudos demonstram que a sua alteração também induz a ativação da microglia. Neste contexto, tem-se observado a co-localização de oligómeros da proteína tau com microglia ativada e astrócitos reativos, em doentes de Alzheimer e em modelos animais da doença.²⁷ Se por um lado a tau alterada leva à ativação da microglia, também a microglia ativada parece ter um importante impacto na patologia da tau. Efetivamente, estudos com animais demonstram que a ativação da microglia promove a hiperfosforilação da tau e a formação de NTFs.²⁸

É ainda importante frisar que a microglia desempenha um importante papel na disseminação da patologia tau, tanto pela via sináptica como pela via não-sináptica, como se pode observar na Figura 5.²⁹

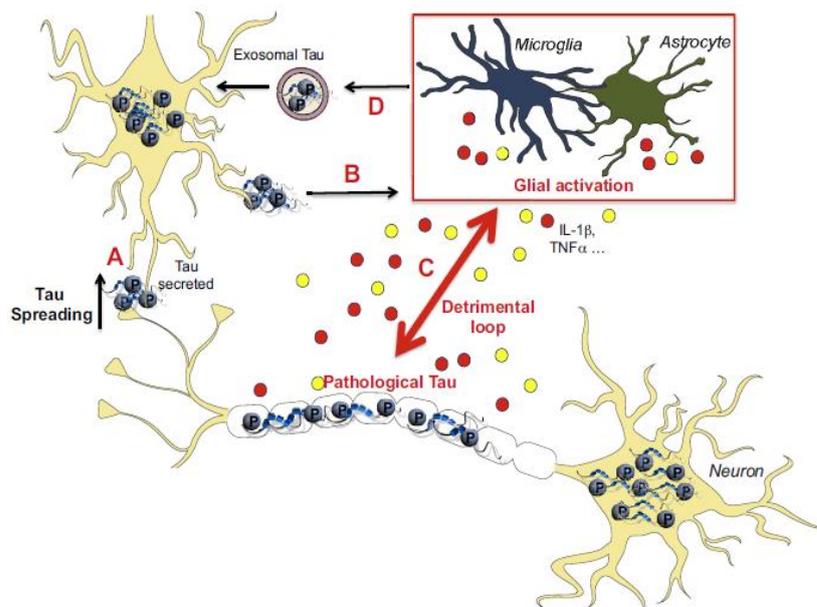


Figura 5: Patologia Tau. Tau hiperfosforilada pode ser disseminada entre células, explicando, deste modo, a propagação da patologia tau (A). Consequentemente, ocorre ativação da microglia e dos astrócitos, responsáveis pela libertação de citocinas ou moléculas inflamatórias neurotóxicas, como a IL-1 β ou TNF α (B). A Ativação da glia, através da modulação das cinases, intensifica a patologia da tau, perpetuando um ciclo vicioso (C). Ademais, a microglia também está envolvida na propagação da tau, através da libertação exossomal desta, após a sua fagocitose (D). (Retirado de ³⁰)

A microglia executa a fagocitose da proteína tau e, uma vez internalizada, esta pode ser degradada ou incorporada e libertada em microvesículas, denominadas exossomas. Níveis aumentados de proteína tau associada a exossomas têm sido detetados em cérebros de doentes de Alzheimer, sugerindo um papel ativo da microglia na propagação da patologia tau, através da fagocitose e consequente exocitose.²⁹

Quanto aos astrócitos, estes podem ser ativados pelas citocinas pró-inflamatórias libertadas pela microglia, possuindo, também eles, a capacidade de produzir e secretar este tipo de mediadores inflamatórios. Desta forma, a situação inflamatória gerada pela microglia incita a ativação do fenótipo A1 dos astrócitos, caracterizada pela perda da capacidade da estimulação do crescimento e sobrevivência neuronal, sinapsogénese e fagocitose. Estudos indicam que, na DA, ocorre uma sobreexpressão do fenótipo A1 por parte dos astrócitos, contribuindo para a perda de integridade neuronal.^{16;29}

Do exposto, resulta que, se a tau alterada e a acumulação de A β podem induzir uma ativação exacerbada da glia, a neuroinflamação resultante pode, por sua vez, provocar alterações da tau e do A β , gerando-se, desta forma, um ciclo vicioso que poderá contribuir para a degeneração e morte neuronal.^{29;30}

2.3.4. Disfunção Vascular

O cérebro, apesar de constituir apenas 2% da massa corporal total, utiliza cerca de 20% da glucose e oxigénio consumidos por todo o organismo. Os vasos sanguíneos cerebrais são vitais no fornecimento de nutrientes ao cérebro e remoção de compostos provenientes do metabolismo cerebral. Desta forma, é crucial manter um adequado Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC), de modo a garantir que as necessidades deste órgão são satisfeitas e, consequentemente, assegurar a sua integridade estrutural e funcional.³¹

No SNC, os neurónios, células vasculares (células endoteliais, perícitos e células musculares lisas vasculares) e a glia (astrócitos, microglia e oligodendrócitos) formam uma estrutura altamente dinâmica, designada de Unidade Neurovascular (UNV).^{31;32;33} A comunicação concertada entre as várias células que compõem a UNV (Figura 6), entre outras funções, é responsável pelo acoplamento neurovascular e pela regulação da função da Barreira Hematoencefálica(BHE).³² O acoplamento neurovascular é um mecanismo que permite regular localmente o FSC, de acordo com a atividade neuronal em áreas cerebrais específicas. Assim, quando aumenta a atividade neuronal numa determinada área cerebral, o FCS nessa região também aumenta, o que permite o fornecimento de substratos metabólicos e a remoção de compostos resultantes do metabolismo celular.³³

A BHE, parte integrante da UNV, é formada essencialmente por células endoteliais cerebrovasculares ligadas entre si através de *tight junctions*. Trata-se de uma interface dinâmica de permeabilidade altamente seletiva, a qual é essencial para o transporte de nutrientes e para a proteção do SNC, uma vez que impede a entrada de componentes plasmáticos, compostos potencialmente tóxicos e microorganismos, no cérebro. A BHE constitui, também, uma importante via de *clearance* para potenciais moléculas tóxicas produzidas ou acumuladas no cérebro, como é o caso do peptídeo A β .^{31;32}

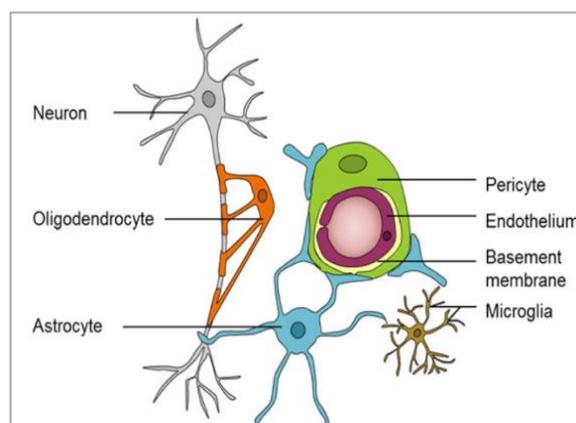


Figura 6: Unidade Neurovascular. (Retirado de ³¹)

Atualmente, existem fortes evidências de que a disfunção cerebrovascular, associada à disfunção da BHE, diminuição do FSC e desacoplamento neurovascular, contribui de forma crítica para a neurodegeneração e déficit cognitivo, na DA. Desta forma, surgiu a hipótese vascular que se baseia em 2 pontos ou *hits*. Esta postula que fatores de risco vascular (hipertensão, diabetes e doenças cardíacas) e fatores de risco genético (presença do alelo APOE ϵ 4) podem levar a danos vasculares cerebrais, os quais podem resultar em hipoperfusão cerebral e/ou disfunção da BHE, com a consequente acumulação cerebral de neurotoxinas (Hit 1). Adicionalmente, a disfunção da BHE irá comprometer a *clearance* do peptídeo A β e a hipoperfusão parece potencializar a produção deste peptídeo, o que, conjuntamente, resulta num aumento dos níveis de A β e na sua acumulação no cérebro (Hit 2). Estas duas vias podem, de forma independente ou sinérgica, conduzir a disfunção sináptica, degeneração e morte neuronal.^{31,32}

De seguida são discutidos os diferentes mecanismos associados a esta hipótese, os quais se interligam entre si, perpetuando um ciclo vicioso que poderá culminar na neurodegenerescência associada à DA (Figura 7).³¹

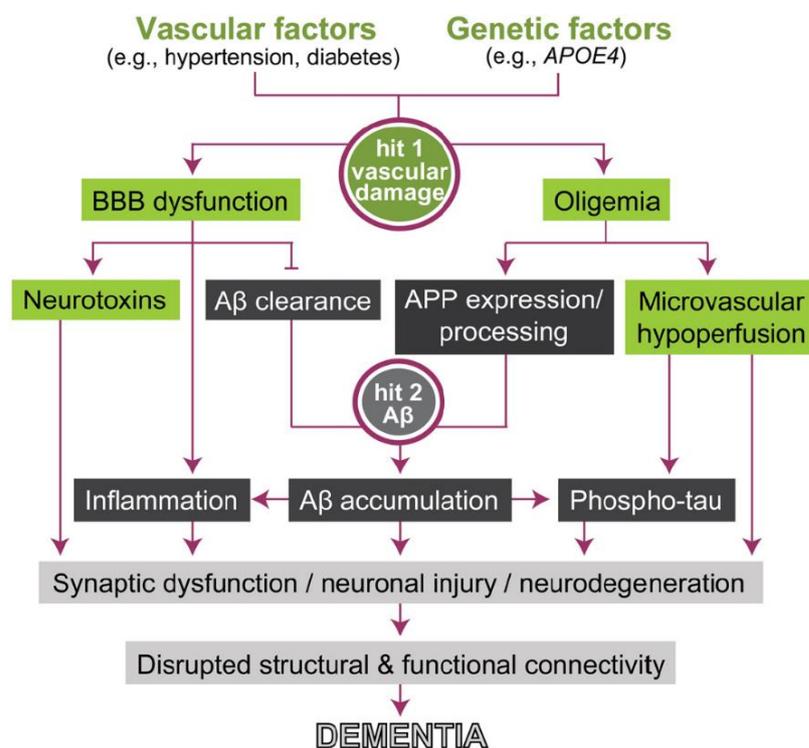


Figura 7: O papel da disfunção vascular na Doença de Alzheimer. (Retirado de ³¹)

2.3.4.1. Hipoperfusão Cerebral e Hipóxia

Vários estudos evidenciam uma diminuição do FSC e desacoplamento neurovascular em determinadas áreas cerebrais de doentes de Alzheimer, quando comparados com

indivíduos saudáveis. Esta situação patológica pode despoletar um estado de hipoperfusão e, conseqüentemente, hipóxia, comprometendo o fornecimento de oxigênio e glicose necessários para a normal função neuronal.³⁴

Estudos *in vitro* mostram que a hipóxia induz a permeabilidade das junções endoteliais e conseqüentemente a permeabilidade da BHE, aumenta a produção de ROS e a expressão de genes pró-inflamatórios, levando ao desenvolvimento de neuroinflamação e stresse oxidativo, com um tremendo impacto negativo, não apenas na função neuronal, como também na BHE, promovendo/agravando a sua disfunção.³⁴

Adicionalmente, este estado de privação de oxigênio provoca um aumento da produção de A β , uma vez que ocorre estimulação da expressão da BACE-1.³⁵

2.3.4.2. Óxido Nítrico

O \cdot NO é uma molécula fundamental para a homeostase neurovascular, produzida por 3 isoformas distintas da Sintase do Óxido Nítrico (NOS): a endotelial (eNOS), a neuronal (nNOS) e a indutível (iNOS).³⁴

Numa situação de stresse oxidativo ocorre uma diminuição da biodisponibilidade desta molécula. De forma semelhante, os níveis de \cdot NO diminuem com o envelhecimento ou com o aparecimento de patologias cerebrovasculares, uma vez que há um decréscimo da sua síntese, pelas células endoteliais. Assim sendo, nestas circunstâncias, a vasodilatação irá ser comprometida, uma vez que esta molécula é vital para a regulação do tónus vascular e desempenha um papel crucial na regulação do acoplamento neurovascular. Conseqüentemente, irá verificar-se uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, desacoplamento neurovascular, stresse oxidativo e alteração da função da BHE.³⁴

2.3.4.3. Disfunção da Barreira Hematoencefálica

Na DA verifica-se a ocorrência de uma disfunção da BHE associada a um aumento da sua permeabilidade, alteração de transportadores específicos, diminuição da *clearance* de moléculas tóxicas, nomeadamente do peptídeo A β , e produção de moléculas neurotóxicas. A hipoperfusão cerebral, inflamação e o stresse oxidativo podem contribuir para tal disfunção.³¹

a) Permeabilidade da Barreira Hematoencefálica

A perda da integridade da BHE (Figura 8), nomeadamente a nível do hipocampo, é uma ocorrência do envelhecimento, apresentando, no entanto, uma maior gravidade em indivíduos com demência e DA. A degeneração de perócitos, células que interagem intimamente com as

células endoteliais cerebrovasculares e que contribuem para a manutenção da estabilidade estrutural da BHE, regulação do fluxo sanguíneo capilar e *clearance* de subprodutos tóxicos, é frequente na DA e tem sido associada, de forma importante, à perda de integridade da BHE.^{31;34}

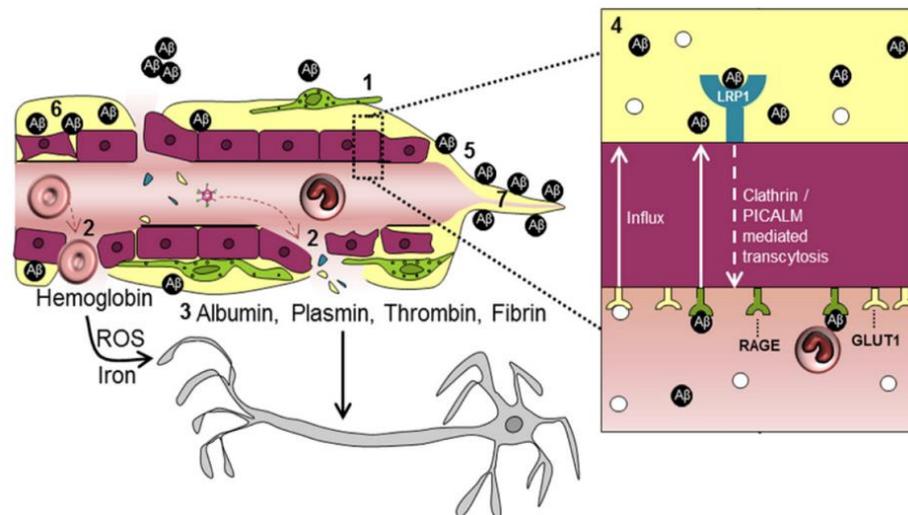


Figura 8: Perda da Integridade da BHE. Nos capilares de um indivíduo com DA, ocorrem ciclos viciosos que conduzem à neurodegeneração. 1- Degeneração dos pericitos. 2- Aumento da permeabilidade da BHE. 3- Extravasamento de proteínas derivadas do sangue, tóxicas para os neurónios e que agravam a situação da BHE. 4- A expressão dos transportadores da BHE é alterada. (Retirado de ³¹)

Com o aumento da permeabilidade da BHE, ocorre o extravasamento de proteínas plasmáticas (fibrinogénio, trombina, hemoglobina, plasmina e albumina). Estas proteínas são tóxicas para os neurónios e ativam a resposta imunitária, levando a neuroinflamação e stresse oxidativo, o que agrava a disfunção da BHE. Também o extravasamento de glóbulos vermelhos, através da acumulação de ferro derivado da hemoglobina, conduz a um aumento da produção de ROS e suscita o desenvolvimento de stresse oxidativo.³¹

b) Transportador de Glucose I

A glucose é a principal fonte de energia cerebral. Para que esta molécula atravessasse a BHE, necessita do auxílio do transportador GLUT-1 (Transportador de Glucose I).³⁴ Dados *post-mortem* indicam que ocorre um decréscimo no número de GLUT-1 presentes nos microvasos cerebrais, em doentes de Alzheimer. Desta forma, na DA, ocorre uma diminuição da quantidade de glucose transportada para o cérebro, não sendo suficiente para atender às necessidades energéticas deste órgão.^{31;34}

Os GLUT1, além de necessários para o transporte da glucose através da BHE, são críticos para o normal funcionamento da rede de capilares, manutenção do FSC e integridade da BHE.^{31;36}

c) Clearance do Peptídeo Beta-Amilóide

A *clearance* de A β fica comprometida numa situação de disfunção vascular, uma vez que a BHE se encontra disfuncional.³⁴ O transporte do peptídeo A β através da BHE é realizado com o auxílio do RAGE (Recetor dos Produtos Finais de Glicação Avançada) e LRP-I (*Low-density Lipoprotein Receptor-related Protein 1*), uma vez que se trata de uma molécula de grandes dimensões.^{32;37}

O LRP-I desempenha um importante papel na *clearance* do peptídeo A β , ao mediar o seu transporte a partir do cérebro. Na DA, verifica-se uma significativa redução da expressão dos LRP-I nas células endoteliais da BHE e nas células musculares lisas vasculares, o que compromete a *clearance* de A β . Modificações oxidativas deste recetor, previnem a sua ligação ao peptídeo A β , limitando a *clearance* do mesmo. Nos doentes de Alzheimer observa-se ainda uma expressão aumentada do RAGE, um recetor envolvido no transporte de A β do sangue para o cérebro, nas células endoteliais cerebrovasculares. Estas alterações contribuirão de forma importante para a acumulação cerebral de A β , na DA. A expressão aumentada do RAGE está, ainda, associada a um aumento da produção de ROS e ativação da via inflamatória do NF- κ B (Factor Nuclear Kappa B) no endotélio, contribuindo para o desenvolvimento de neuroinflamação e stresse oxidativo.^{32;37}

d) Produção de mediadores inflamatórios

Aquando da disfunção vascular, as células endoteliais tornam-se reativas, produzindo e libertando proteínas pró-inflamatórias. Tal resulta num ciclo vicioso, uma vez que o ambiente inflamatório propicia disfunção da BHE.³⁴

e) Disfunção Mitocondrial e Stresse Oxidativo

Como discutido previamente, a privação de oxigénio desencadeia stresse oxidativo e um aumento da produção de A β . Ambos os fatores contribuem para alterações mitocondriais. A mitocôndria tem um papel preponderante no transporte dependente de ATP (Adenosina Trifosfato), através da BHE, uma vez que é a responsável pela produção de energia. Dados mostram que, na DA, a densidade mitocondrial é menor e que estes organelos sofrem danos. Desta forma, irão ocorrer problemas no transporte de grandes moléculas através da BHE e gerar-se-á stresse oxidativo.³⁴

Estudos *in vitro* demonstram que o stresse oxidativo crónico provoca um aumento da permeabilidade da BHE e promove adesão dos leucócitos. Pensa-se que, para além de um alvo do stresse oxidativo, a BHE também contribui para este ambiente, uma vez que o endotélio é

muito reativo, sendo uma fonte de proteínas inflamatórias e ROS.³⁴ Assim sendo, os dados sugerem que a BHE é tanto um alvo como uma fonte de stresse oxidativo contribuindo, ativamente, para a neurodegeneração.³⁴

De forma semelhante, a mitocôndria é também uma fonte e um alvo das ROS, uma vez que os lípidos, proteínas e DNA mitocondrial são altamente suscetíveis ao stresse oxidativo.³⁴

Em suma, disfunção microvascular e todos os fenómenos a ela associados interrelacionam-se, instigando um ciclo vicioso que decorre e resulta na alteração da permeabilidade da BHE. A perpetuação deste estado leva a um aumento da produção de ROS, gerando-se stresse oxidativo. Este, por sua vez, provoca danos a nível mitocondrial, impactando, negativamente, a produção de energia e podendo levar à morte neuronal.³⁴

3. FATORES DE RISCO

O crescente número de casos da doença de Alzheimer e a inexistência de uma terapêutica modificadora da doença tornou imprescindível o estudo dos fatores de risco associados a esta patologia, de modo a possibilitar uma intervenção precoce.¹³ Os fatores de risco identificados em vários estudos dividem-se em modificáveis e não modificáveis. Estima-se que um em cada três casos de DA possa estar relacionado com fatores de risco modificáveis.^{13;38} Desta forma, a prática clínica de redução de risco poderá ter um impacto positivo no desenvolvimento da doença, provocando o decréscimo da incidência da mesma.¹³

3.1. Fatores de Risco Modificáveis

O controlo dos fatores de risco modificáveis é crucial na prevenção do desenvolvimento da DA. Estes fatores estão essencialmente relacionados com o estilo de vida, ambiente e saúde cardiovascular.³⁹

3.1.1. Diabetes Mellitus Tipo 2

A diabetes *Mellitus* tipo 2 tem sido associada a um risco acrescido de desenvolvimento da DA.^{39;40} Esta patologia é caracterizada por insulinoresistência e, conseqüentemente, hiperglicemia, provocando danos microvasculares em vários órgãos, entre os quais, o cérebro.⁴⁰ Contudo, pensa-se que um dos mecanismos envolvidos seja a competição da insulina em excesso com o peptídeo A β , pela enzima degradadora da insulina, a qual se traduz numa redução da degradação de A β e na sua conseqüente acumulação no cérebro.³⁹

3.1.2. Hipertensão Arterial

A hipertensão arterial tem vindo a ser relacionada com atrofia cerebral, lesões na substância branca e formação de tranças neurofibrilares. Assim sendo, é concebível que exista associação entre esta patologia e a DA.⁴⁰ Efetivamente, tem sido demonstrado que a hipertensão arterial na meia-idade aumenta em cerca de 50% o risco de desenvolver DA em idades mais avançadas.³⁹

Pensa-se que a pressão arterial elevada possa comprometer a integridade vascular da BHE, resultando no extravasamento de proteínas para o parênquima cerebral o que, conseqüentemente, suscita danos celulares, apoptose e um aumento da acumulação de A β , tal como já foi discutido anteriormente.³⁹

3.1.3. Dislipidémia

A hipercolesterolemia parece aumentar o risco de desenvolver DA, uma vez que elevados níveis de colesterol comprometem a função da BHE. Adicionalmente, alguns estudos baseados em modelos animais demonstraram que esta condição está associada a uma deposição de A β aumentada, incremento da formação de NFTs, declínio cognitivo e disfunção neuronal compatível com a DA.⁴¹

3.1.4. Peso Corporal

Quanto ao incremento do risco de DA, estudos observacionais têm evidenciado a existência de uma relação U entre o peso corporal e o desenvolvimento da patologia em questão. Desta forma, tanto o baixo peso corporal, como o elevado peso corporal estão associados a este risco. Ademais, a idade é também um fator a considerar, no que respeita ao peso corporal, uma vez que a obesidade na meia-idade está associada a um aumento do risco de DA, em 60%.³⁹

3.1.5. Stresse

O stresse caracteriza-se pela hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, provocando um aumento da produção de cortisol que, conseqüentemente, leva a um incremento da deposição de A β no cérebro. Tem sido demonstrado que esta condição também conduz a um aumento da acumulação de proteína tau hiperfosforilada, uma lesão característica da DA. Por esta razão, é concebível que a exposição crónica a stresse possa agravar o risco de desenvolver DA.⁴¹

3.1.6. Distúrbios do Sono

Distúrbios do sono são frequentemente reportados na DA, afetando cerca de 25% a 40% dos doentes que apresentam as condições ligeiras a moderadas da patologia. Vários estudos têm demonstrado que distúrbios do sono se encontram relacionados com um aumento do risco de desenvolver DA.⁴²

Um sono de má qualidade provoca um aumento da síntese de A β e diminui a sua *clearance*, contribuindo assim para a acumulação patológica desta proteína. Por outro lado, após um alargado período de vigília, ocorre uma diminuição da produção de antioxidantes, levando ao aparecimento de stresse oxidativo e, conseqüentemente, danos neuronais. Posteriormente, estes danos poderão conduzir ao aparecimento de défice cognitivo.⁴²

Indivíduos com apneia do sono, caracterizada por hipóxia noturna intermitente devido à obstrução parcial ou total das vias respiratórias superiores durante o sono, apresentam níveis mais elevados de A β . Paralelamente, ocorre também um incremento da hiperfosforilação da proteína tau.⁴²

3.2. Fatores de Risco Não Modificáveis

Os fatores de risco não modificáveis são maioritariamente genéticos e, contrariamente aos abordados anteriormente, não têm um papel ativo na prevenção. Estes são úteis para determinar grupos de risco e promover um diagnóstico precoce, através da consciencialização da doença.

3.2.1. Idade

A idade é apontada como o fator de risco mais significativa, existindo uma maior probabilidade de desenvolver DA com o envelhecimento.⁴³ Na Figura 9, relativa à estimativa do número de pessoas com demência em Portugal, para além de se observar uma tendência crescente no que respeita ao número de casos, observa-se, também, o aumento destes por faixa etária.⁶

É importante notar que a DA não é uma patologia inerente ao envelhecimento, isto é, a idade avançada não é suficiente para causar o desenvolvimento desta patologia.⁸

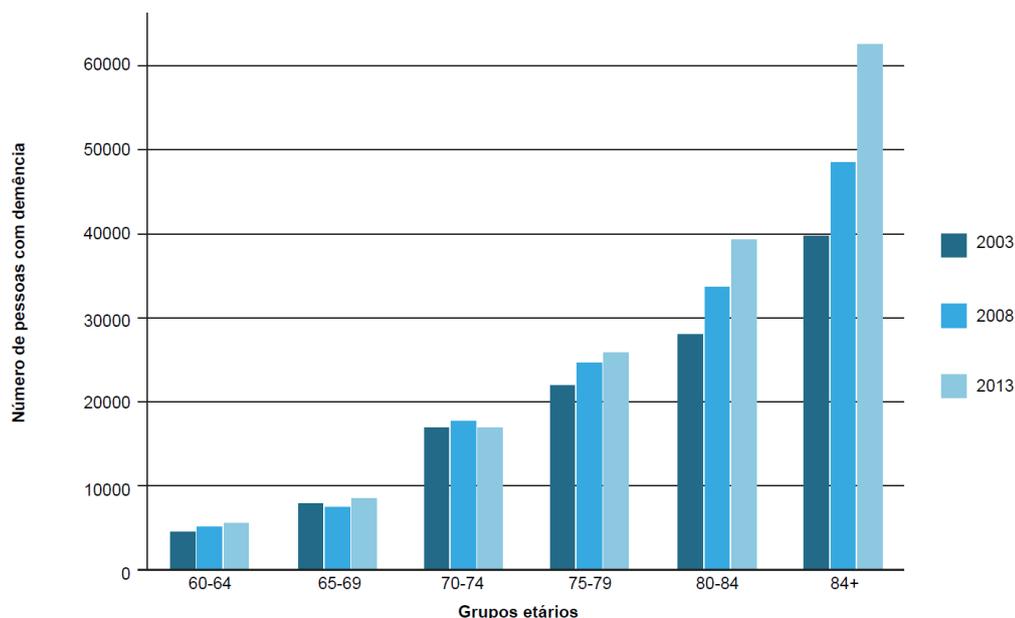


Figura 9: Estimativa do número de casos de demência em Portugal, de acordo com a idade. (Retirado de ⁶)

3.2.2. Apolipoproteína E ϵ 4

Várias mutações genéticas potenciam o desenvolvimento da DA, contudo a mutação envolvendo o alelo ϵ 4 do gene APOE é a que constitui um maior risco para o desenvolvimento de DA esporádica.³⁸ No SNC, a Apolipoproteína E (ApoE) é maioritariamente produzida pelos astrócitos, sendo a sua função transportar colesterol e outros lípidos para os neurónios, via recetores ApoE. Estes pertencem, essencialmente, à família de recetores da lipoproteína de baixa densidade (LDLR).^{17:20}

No ser humano, são três os alelos principais do gene APOE, sendo denominados de APOE ϵ 2, APOE ϵ 3 e APOE ϵ 4. Estes codificam três isoformas da ApoE (ApoE2, ApoE3 e ApoE4), as quais diferem nos aminoácidos presentes nas posições 112 e/ou 158. O alelo ϵ 3 é o mais frequente (77%), seguindo-se o ϵ 4 (13,7%) e, por fim, o ϵ 2 (8,4%). Contudo, nos doentes de Alzheimer, a frequência do alelo ϵ 4 aumenta significativamente para cerca de 40% a 65%.^{17:44}

Neste contexto, é importante referir que a presença deste alelo, não só aumenta o risco de desenvolvimento de DA, como parece diminuir a idade de início da doença. Tal ocorre devido ao importante papel desempenhado pela ApoE na regulação do metabolismo, agregação, deposição e eliminação do peptídeo A β , estando a sua acumulação no cérebro dependente das diferentes isoformas, segundo o padrão ApoE ϵ 4 > ApoE ϵ 3 > ApoE ϵ 2.^{17:44}

Quanto à agregação do peptídeo A β , vários estudos evidenciam que a ApoE4 apresenta uma maior capacidade de estimular, comparativamente à ApoE3.⁴⁴ Além do mais, a ApoE intervém na *clearance* do A β , estando envolvida nos processos de degradação enzimática, endocitose pelas células gliais e transporte através da BHE mediado por recetores.⁴⁴

A lipidação da ApoE pelo ABCA1 (ATP-Binding Cassette A1), após a sua síntese, é um dos processos associados à *clearance* do A β .^{20;44} A ApoE lipídada liga-se ao peptídeo A β , constituindo um mediador na sua captação, por intermédio de recetores de superfície celulares. Estudos em animais demonstram que uma melhoria na lipidação da ApoE inibe a deposição de A β e que a deleção do gene da ABCA1 aumenta a sua acumulação. Tal ocorre porque a ApoE lipídada pela ABCA1 apresenta uma maior capacidade de *clearance* de A β , promovendo a sua eliminação pela via celular. De forma concordante ao disposto acima, análises ao LCR de doentes de Alzheimer evidenciam uma diminuição da eficiência deste mecanismo de efluxo na ordem dos 30%, comparativamente a indivíduos saudáveis.¹⁷

Na Figura 10 é possível observar a interação da ApoE com o peptídeo A β , assim como as repercussões da mesma.¹⁷

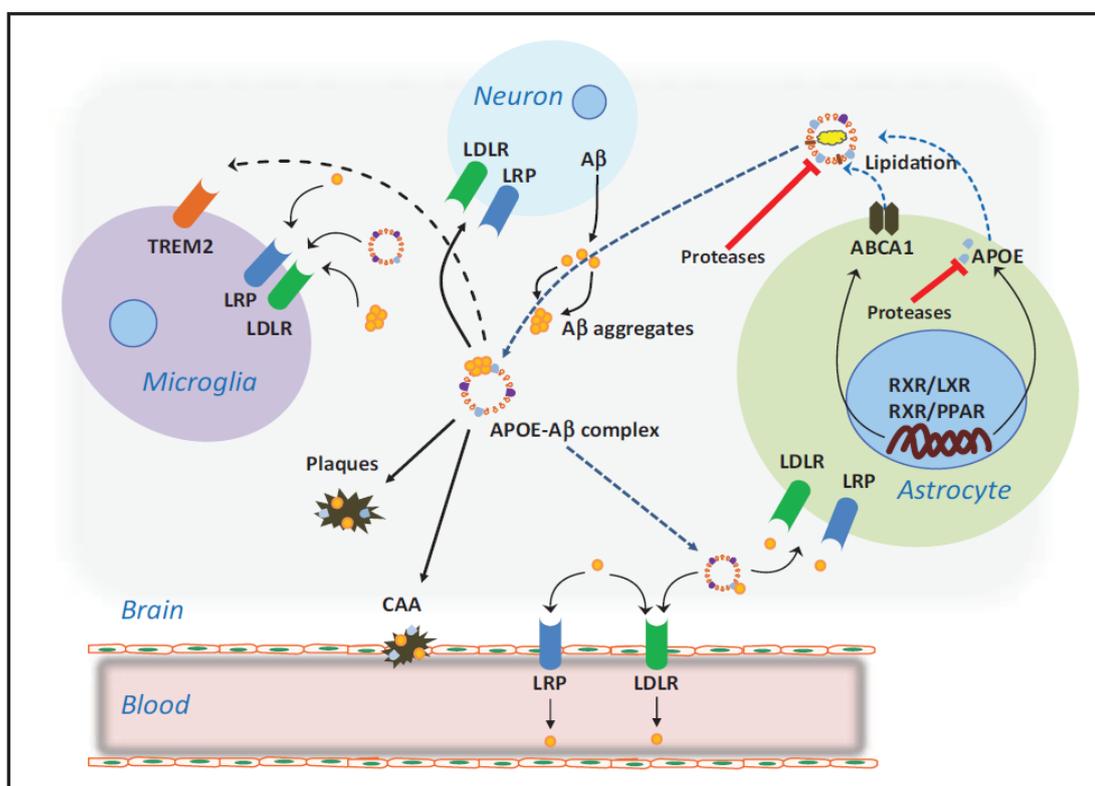


Figura 10: Mecanismo molecular da ApoE e β A, na doença de Alzheimer. A transcrição da APOE nos astrócitos é regulada pelos heterodímeros formados pelo RXR (Recetor Retinóide X). O nível de APOE pode ser regulado por diferentes protéases, diminuindo a sua concentração. APOE liga-se à β A, acabando por formar placas e CAA (Angiopatia Amilóide Cerebral). (Retirado de ¹⁷)

3.2.3. Mutações na Proteína Precursora Amilóide e na Presenilina

Foram identificadas mais de 30 mutações envolvendo a APP, as quais se traduzem num aumento da produção de A β ou na produção de A β com suscetibilidade acrescida à agregação, podendo, conseqüentemente, desempenhar um importante papel no desenvolvimento da DA.³⁸

Mutações dos genes que codificam a Presenilina (Psen) podem provocar alterações na clivagem da APP. O complexo γ -secretase é constituído por 4 proteínas, sendo a Psen uma das suas subunidades catalíticas. Tem-se observado que mutações nos genes que codificam as proteínas Psen1 e Psen2 alteram o padrão de clivagem da γ -secretase, provocando um aumento do *ratio* A β_{42} / A β_{40} .^{18;20}

3.2.4. Mutação do Recetor Desencadeador das Células Mielóides 2

A mutação no TREM2 (Recetor Desencadeador das Células Mielóides 2) é rara. Não obstante, quando ocorre, está relacionada com um aumento do risco de desenvolvimento de DA ou da sua gravidade, possivelmente resultante da disfunção na *clearance* de A β . A neuroinflamação também aparenta ser um dos mecanismos envolvidos, uma vez que este recetor, encontrado na microglia, possui um papel na inflamação, fagocitose e sistema imune do SNC.³⁸

3.2.5. Síndrome de Down

Os doentes com Síndrome de Down (SD) apresentam um maior risco de desenvolver DA, uma vez que possuem uma cópia extra do cromossoma 21, cromossoma este onde se localiza o gene que codifica a APP. Nesta situação irá ocorrer uma sobreexpressão de APP que, conseqüentemente, provocará um incremento na síntese de A β no cérebro. Estes doentes desenvolvem, assim, a forma familiar da DA, caracterizada por um início precoce.^{8;38}

Estima-se que cerca de 30% dos indivíduos com SD, aos 50 anos de idade, sofre de DA. Aos 60 anos, o número de afetados é de 60%.⁸ Tendo em conta que a esperança média de vida de um indivíduo com SD é, atualmente, de 55 a 60 anos, estima-se que aproximadamente 70% destes desenvolva DA.³⁹

3.2.6. Traumatismo Craniano

O Traumatismo Craniano (TC) é considerado o fator de risco ambiental mais significativo, no que respeita à DA.³⁸

Após um TC, os níveis de A β ficam aumentados devido a vários fatores. A expressão de APP sofre um incremento e, paralelamente, as enzimas β -secretase e γ -secretase também aumentam, resultando numa maior digestão da APP e, conseqüentemente, numa formação e deposição de A β , aumentadas.³⁸

4. FATORES PROTETORES

Os fatores protetores estão associados a um menor risco de desenvolver doença de Alzheimer, isto é, contribuem para uma menor incidência da patologia.⁴¹ Por esta razão, o seu estudo é fundamental, uma vez que, atualmente, ainda não existem opções viáveis de terapêutica modificadora da doença. Adicionalmente, o estudo destes fatores poderá contribuir para a descoberta de novos tratamentos.³⁹

4.1. Reserva Cognitiva

Indivíduos com mais anos de escolaridade apresentam um risco diminuído de desenvolver DA, uma vez que ocorre um fortalecimento da reserva cognitiva.⁸

A reserva cognitiva permite, mesmo após ocorrerem mudanças neurodegenerativas, o normal funcionamento cognitivo e parece ter impacto no início do desenvolvimento da DA.³⁹ Contudo, não é apenas o nível educacional que está relacionado com a reserva cognitiva. Atividades de lazer, exercício físico e relacionamentos também contribuem para o seu fortalecimento, demonstrando assim a importância do estímulo social e intelectual, na função cognitiva normal.^{8;41}

4.2. Dieta Mediterrânea

A dieta mediterrânea, caracterizada pela ingestão de ácidos gordos insaturados e antioxidantes, é considerada um fator de proteção, no que respeita ao desenvolvimento da DA.⁴¹ Estudos observacionais demonstraram associação da aderência à dieta mediterrânea com taxas de declínio cognitivo mais lentas, melhorias na função cognitiva e progressão reduzida para DA.³⁹

Certos constituintes presentes nos alimentos são essenciais para a proteção da função cognitiva, de entre os quais os ácidos gordos insaturados, polifenóis, antioxidantes e vitaminas, todos eles característicos da dieta mediterrânea. Os antioxidantes, como é o caso das vitaminas C e E, são capazes de prevenir os danos causados por ROS. O ácido docosahexaenóico, um ácido gordo do tipo ómega-3, auxilia na *clearance* de A β .⁴¹ Por sua vez,

os polifenóis possuem a capacidade de restringir o desenvolvimento das NFTs, diminuir a expressão de genes considerados fatores de risco e limitar a formação de agregados de $A\beta$.⁴⁵

4.3. Exercício Físico

Alguns estudos apontam para o exercício físico com um fator de proteção, uma vez que ocorre uma redução do risco de DA em cerca de 45% a 50%, quando se compara com indivíduos de hábitos sedentários.^{39;41}

O efeito neuroprotetor proporcionado pela atividade física está relacionado com vários mecanismos, de entre os quais a melhoria do fluxo sanguíneo cerebral. Para além disto, o exercício físico contribui para o aumento de fatores neurotróficos como o BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro), VEGF (Fator de Crescimento do Endotélio Vascular) e IGF-I (Fator de Crescimento Insulina-Like do tipo I), promovendo a estimulação da neurogénese e plasticidade sináptica. A redução dos radicais livres e o aumento da atividade da enzima superóxido dismutase e da eNOS é também um dos mecanismos envolvidos.^{14;41}

5. DIAGNÓSTICO

Inicialmente, o diagnóstico provável de DA era atribuído a doentes com idades compreendidas entre os 40 e os 90 anos e que apresentassem demência progressiva, quando outras causas para estes sintomas se excluía. O diagnóstico definitivo era apenas alcançado após a morte, com a realização de uma autópsia. Atualmente, é possível diagnosticar esta patologia precocemente, recorrendo a biomarcadores.⁴⁶

Um biomarcador para a DA deve refletir os achados fisiopatológicos cerebrais característicos da doença, isto é, as placas senis e NFTs, assim como outros mecanismos inerentes à sintomatologia, como é o caso da degeneração axonal e sináptica.⁴⁷

Os biomarcadores são, geralmente, quantificados no LCR, no sangue e no cérebro. No último caso é necessário recorrer a técnicas de imagiologia como Ressonância Magnética (RM) e PET (Tomografia de Emissão de Positrões). Os biomarcadores mais comuns e aceites de forma geral são o $A\beta_{42}$, o *ratio* $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, a proteína tau total e fosforilada. Para além destes, a neurogranina, um biomarcador em desenvolvimento, parece ser promissora para a avaliação de alguns mecanismos relacionados com a DA (Figura 11).^{46;47}

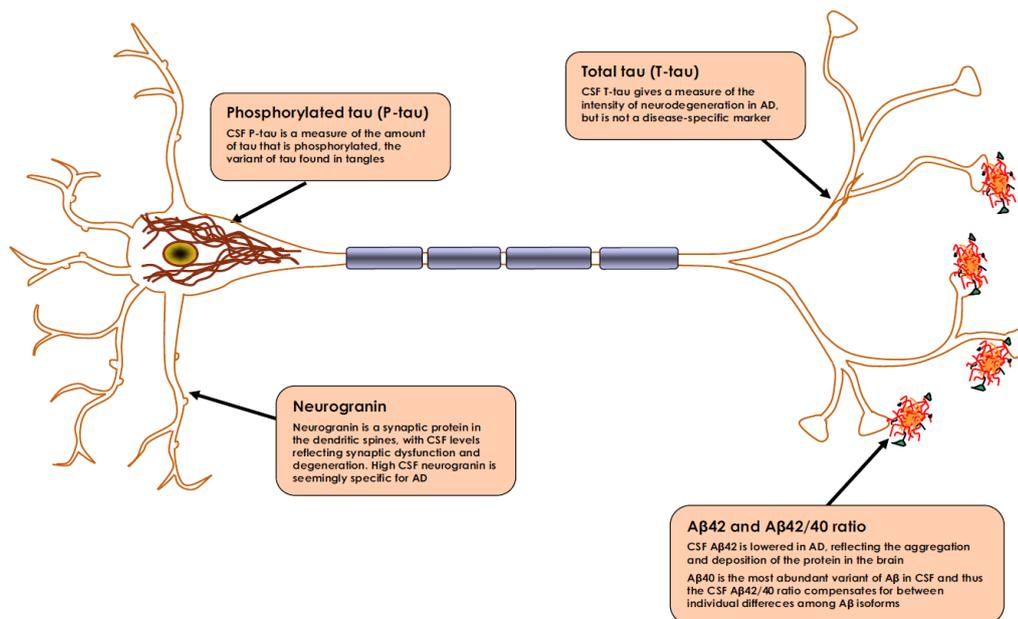


Figura II: Representação dos biomarcadores mais utilizados para a DA: $A\beta_{42}$, o $ratio A\beta_{42}/A\beta_{40}$, a proteína tau total e fosforilada e a neurogranina. (Retirado de ⁴⁶)

5.1. Biomarcadores da Patologia Amilóide

Após se descobrir que o peptídeo $A\beta$ é secretado para o LCR, iniciou-se o desenvolvimento de uma técnica que o permitisse quantificar.⁴⁶ Atualmente, a medição da concentração de $A\beta_{42}$ no LCR é feita através de técnicas baseadas em anticorpos, nomeadamente ELISA (Ensaio de Imunoabsorção Enzimática). Doentes com Alzheimer possuem um decréscimo da concentração de $A\beta_{42}$ no LCR. Este decréscimo reflete o sequestro da isoforma em questão, pelas placas senis. Este parâmetro pode ser detetado nas fases mais precoces da DA, nomeadamente na fase pré-clínica e na de DCL.⁴⁷

Para além da isoforma da proteína β -amilóide com 42 aminoácidos, também outras são encontradas no cérebro, nomeadamente a isoforma com 40 aminoácidos ($A\beta_{40}$), a mais abundante. Vários estudos demonstraram que a análise das concentrações das duas isoformas conduzia a um diagnóstico mais correto, tendo, por isso, surgido o $ratio A\beta_{42}/A\beta_{40}$ no LCR ou plasma, como biomarcador. Neste caso, a isoforma $A\beta_{40}$ parece funcionar como um controlo individual para a quantidade total de β -amilóide produzida no cérebro. Na DA é esperado um $ratio A\beta_{42}/A\beta_{40}$ reduzido.⁴⁶

A avaliação deste parâmetro no sangue tem-se relevado difícil uma vez que não se consegue estabelecer uma boa correlação entre o $A\beta$ presente no plasma e a patologia amilóide cerebral. Contudo, estudos recentes conseguiram relacionar estes dois parâmetros

usando a técnica de espectrometria de massa. Apesar de promissores, estes resultados ainda necessitam de uma validação mais completa.⁴⁷

A técnica de imagiologia molecular, PET, recorre à utilização de sondas marcadas com radioisótopos para a realização do diagnóstico. Neste caso, utilizam-se sondas marcadas com ^{18}F , uma vez que apresentam uma meia-vida superior às inicialmente desenvolvidas com ^{11}C . Os doentes de Alzheimer apresentam uma maior retenção da sonda nas regiões corticais do cérebro, tal como é possível observar na Figura 12.⁴⁷

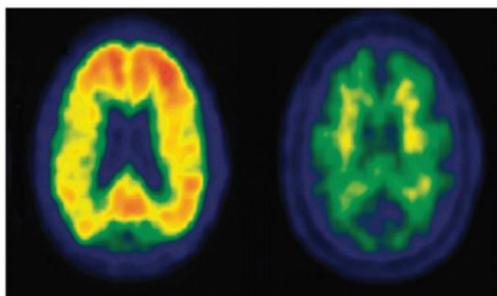


Figura 12: Comparação do resultado de uma PET de um doente que progrediu de DCL para DA (esquerda) com o resultado de um doente que não avançou de DCL para DA (direita). (Retirado de ⁴⁸)

A carga amilóide determinada por PET, recorrendo ao radioisótopo ^{18}F , apresenta uma boa correlação com o peptídeo $\text{A}\beta$ efetivamente presente no cérebro. Esta técnica permite acompanhar a progressão da doença, uma vez que, devido à sua elevada sensibilidade, é capaz que detetar concentrações picomolares da proteína.⁴⁸

5.2. Biomarcadores da Patologia Tau

A proteína tau fosforilada é o componente principal dos NFTs, na DA. Os neurónios que contêm estas tranças libertam tau fosforilada, sendo possível quantificá-la no LCR, utilizando o método ELISA. Este biomarcador encontra-se aumentado na DA, no entanto, apesar de específico para a doença em questão, a sua correlação com a patologia neurofibrilar cerebral é fraca.⁴⁷

A avaliação da proteína tau no sangue, onde esta também se encontra elevada, tem resultado em conclusões pouco favoráveis. Contudo, a determinação da proteína tau fosforilada em exossomas poderá constituir uma possível abordagem neste campo.^{46;47}

De modo a visualizar a patologia tau com recurso à PET, têm sido desenvolvidas sondas, como é o caso da ^{18}F -AV1451, que se liga aos agregados de proteína tau, na DA.

Porém, esta sonda não possui a capacidade de se ligar a todas as isoformas patológicas da proteína, nem se correlaciona fielmente com a carga patológica cerebral da tau.⁴⁷

5.3. Biomarcadores da Disfunção Sináptica e Axonal

Para além da tau fosforilada, também é possível quantificar a proteína tau total. A sua quantificação pode ser utilizada como medida de lesões ou degeneração axonal, na DA. Os doentes de Alzheimer apresentam quantidades elevadas de tau total no LCR. Quanto maior o seu incremento, mais intenso é o processo neurodegenerativo, fazendo com que este biomarcador seja uma medida da progressão clínica da doença.^{46,47}

Quanto à disfunção sináptica, esta é mensurável pela neurogranina presente no LCR, uma proteína dendrítica presente nos neurónios, envolvida na potenciação, a longo termo, das sinapses. Vários estudos demonstram uma elevação da concentração de neurogranina na DA, mas não noutras doenças neurodegenerativas. Parece também existir correlação entre a magnitude do aumento de neurogranina e a gravidade do défice cognitivo e atrofia cerebral.⁴⁷

6. TERAPÊUTICA NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Apesar da investigação que tem vindo a ser realizada no âmbito da Doença de Alzheimer, os avanços relativos à sua terapêutica têm sido poucos. À data, existem apenas duas classes medicamentosas aprovadas para o seu tratamento. Tais medicamentos visam essencialmente o controlo da sintomatologia, não tendo capacidade de prevenir ou travar eficazmente a neurodegeneração. Ademais, os ensaios clínicos realizados no âmbito desta patologia têm-se revelado infrutíferos, fazendo com que uma terapêutica modificadora de doença permaneça elusiva.⁴⁹

6.1. Terapêutica Convencional

6.1.1. Inibidores da Colinesterase

Os Inibidores da Colinesterase (IC) surgiram à luz da hipótese colinérgica, segundo a qual o défice cognitivo, na DA, está associado a uma diminuição da atividade da enzima responsável pela produção de acetilcolina, a acetilcolina transferase, e ao conseqüente decréscimo da concentração deste neurotransmissor. Os IC ligam-se de forma reversível à enzima responsável pela degradação da acetilcolina na fenda sináptica, aumentando, assim, a disponibilidade sináptica desta e a transmissão colinérgica entre os neurónios.⁵⁰

Atualmente, estão aprovadas 3 moléculas pertencentes a esta classe: donepezilo, galantamina e rivastigmina. Estes fármacos têm mostrado melhorar a função cognitiva, as capacidades funcionais e algumas manifestações de comportamento. Dados adicionais sugerem um retardamento no desenvolvimento do défice cognitivo, quando comparado à evolução normal da doença. Estudos clínicos indicam ainda que a utilização de IC é mais benéfica numa fase inicial da doença, atingindo melhores resultados ao nível da função cognitiva, comparativamente a um início tardio da terapêutica.⁵¹

6.1.2. Antagonista dos Recetores NMDA (N-Metil-D-Aspartato)

As alterações características da DA (formação de depósitos de β -amilóide, hiperfosforilação da tau e produção de NFTs) estão relacionadas com a ativação dos recetores NMDA. Estes recetores ionotrópicos são ativados pelo neurotransmissor glutamato, tendo um papel muito importante na transmissão excitatória cerebral, manutenção da integridade sináptica, aprendizagem e memória. Uma estimulação excessiva destes recetores provoca influxo exagerado de Ca^{2+} que, conseqüentemente, leva à abertura do poro de permeabilidade transitória mitocondrial, depleção de ATP e formação de ROS, resultando, ultimamente, em disfunção mitocondrial. Assim, o normal funcionamento dos recetores NMDA é necessário para uma função cognitiva normal, podendo a sua disfunção estar relacionada com a patogénese da DA a nível sináptico.⁵²

A memantina é um antagonista parcial dos recetores NMDA, exercendo um efeito protetor através da limitação da excessiva excitação glutamatérgica. Estudos comparativos entre este fármaco e o placebo demonstram que a memantina possui efeitos benéficos na função cognitiva, aumentando a capacidade de realizar as tarefas do quotidiano. Apesar deste efeito benéfico ser ligeiro, o facto de ser tolerável, torna a memantina uma boa opção para o tratamento da DA.⁵⁰

6.1.3. Terapia Combinada

A terapia combinada de IC com memantina, em doentes de Alzheimer em estado moderado ou grave, tem mostrado resultados positivos em alguns ensaios clínicos, observando-se melhoras estatisticamente significativas a nível cognitivo e funcional, ainda que reduzidas.⁵⁰

6.2. Novas Abordagens Terapêuticas

Várias moléculas conhecidas têm sido estudadas no âmbito da DA. Entre as moléculas estudadas, são de referir as estatinas, nomeadamente a sinvastatina e a atorvastatina, e os anti-

inflamatórios não-esteróides. Contudo, os resultados obtidos não têm sido favoráveis, não se tendo observado qualquer melhoria do declínio cognitivo ou funcional com estas moléculas.⁵⁰

Por conseguinte, é necessário abordar o problema de outro ponto de vista, de modo a desenvolver novas estratégias terapêuticas eficazes e seguras.⁵⁰

6.2.1. Terapia Anti-Amilóide

Em 2019, 22,3% dos ensaios clínicos a decorrer no âmbito da DA focavam-se na terapêutica anti-amilóide. De modo a combater a acumulação cerebral do peptídeo A β , podem adotar-se diferentes estratégias, sendo uma delas a utilização de inibidores da β e γ -secretase, de modo a diminuir a produção de A β . Outras estratégias envolvem a administração de fármacos antiagregantes que visam impedir a agregação de A β , a remoção de A β através de imunoterapia e o uso de fármacos reguladores da atividade das proteases, de modo a proporcionar a *clearance* deste peptídeo patológico. Entre as estratégias referidas, destacam-se a imunoterapia e os inibidores da BACE-I.⁵³

Anticorpos monoclonais tendo como alvo o peptídeo A β são a principal forma de imunoterapia passiva para a DA. Contudo, os ensaios clínicos randomizados para este tipo de terapias não têm obtido resultados positivos. É o caso do Solanezumab, um anticorpo monoclonal com capacidade de se ligar à forma monomérica e solúvel de A β e que, apesar de reduzir significativamente a concentração plasmática de A β livre, não demonstrou efeitos modificadores da doença. Tal como verificado com o Solanezumab, também anticorpos monoclonais como o Gantenerumab, o qual se liga às formas oligoméricas e fibrilares do A β , e o Crenezumab, que se liga às várias formas de A β , falharam na fase III dos ensaios clínicos.⁵³

No que respeita aos inibidores da BACE-I, os resultados de fase III não são promissores, uma vez que os fármacos testados não geraram resultados positivos. O Verubecestat foi uma das moléculas testadas e, embora tenha reduzido os níveis de A β no LCR em cerca de 90%, não melhorou o declínio cognitivo e apresentou efeitos secundários significativos. Para além do Verubecestat, outros inibidores da BACE-I têm-se revelado ineficazes. Atualmente, o Elenbecestat, o qual possui a capacidade de reduzir em 80% o peptídeo A β presente no LCR, encontra-se em fase III.⁵³

Devido aos resultados negativos obtidos com a terapêutica anti-amilóide, o foco investigacional tem divergido para outras vertentes da doença, tendo diminuído os ensaios clínicos neste âmbito.⁵⁴

6.2.2. Terapia Anti-Tau

TRx0237 é um inibidor da agregação da proteína tau. Este fármaco encontra-se em fase III, estando a ser comparada a eficácia de diferentes doses em doentes com DA pré-clínica.⁵⁴

AADvacI é uma vacina ativa que induz a resposta imunitária através da ligação a vários epítomos presentes nas formas patológicas da tau. Desta forma, irá inibir a agregação da tau e diminuir a formação de NFTs. Os resultados de fase II deste fármaco não são ainda conhecidos.⁵⁴

O anticorpo monoclonal Zaganemab foi desenhado de modo a captar e neutralizar os agregados de proteína tau. Este encontra-se em fase II, estando a ser avaliada a sua segurança e eficácia em doentes de Alzheimer sintomáticos.⁵⁴

Uma vez que os ensaios clínicos envolvendo terapias anti-tau ainda se encontram em desenvolvimento, não existe informação suficiente quanto à sua eficácia no tratamento da neurodegeneração característica da DA. Contudo, o facto de não terem sido cancelados revela-se promissor.⁵⁴

7. O PAPEL DO FARMACÊUTICO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Enquanto profissional de saúde, cabe ao farmacêutico aconselhar, informar, detetar interações e problemas relacionados com os medicamentos contribuindo, desta forma, para uma melhor qualidade de vida dos utentes.⁵⁵

No exercer da profissão farmacêutica existe um contacto constante com os utentes, gerando confiança e familiaridade. A proximidade faz com que o farmacêutico seja procurado quando surge a necessidade de um conselho na área da saúde, tornando-se, muitas vezes, num confidente. Esta posição privilegiada permite a deteção de sintomas característicos de algumas patologias que poderiam ser desvalorizadas num contexto mais formal.⁵⁵

Assim, o farmacêutico exerce um papel preponderante no apoio do doente de Alzheimer e dos seus cuidadores.^{55;56}

7.1. Modificação de Fatores de Risco e Promoção dos Fatores Protetores

Um estudo realizado em Espanha avaliou o conhecimento de farmacêuticos e médicos de clínica geral, no que respeita à DA. Entre as categorias avaliadas, desde o impacto da doença,

fatores de risco, curso da doença, cuidados, terapêutica e sintomas, a menor pontuação alcançada registou-se no conhecimento relativo aos fatores de risco.⁵⁵

Ainda que os resultados obtidos no estudo mencionado previamente não reflitam diretamente a situação nacional, é concebível que o nível de conhecimento da DA, em Portugal, seja semelhante ao do país vizinho. Assim, torna-se imperativa a formação dos farmacêuticos no âmbito desta patologia, de modo a que estes possam intervir junto dos utentes. Uma vez que estes profissionais já monitorizam vários parâmetros considerados fatores de risco, como é o caso da hipertensão e da hipercolesterolemia, a sua ação junto do doente pode ser significativa, explicando que o tratamento destas condições é essencial para preservar a saúde cardiovascular e a função cognitiva. Adicionalmente, o incentivo ao doente para a prática de fatores protetores, também recai sobre o farmacêutico comunitário.⁵⁵

Desta forma, o farmacêutico contribui ativamente para a educação da população no âmbito dos fatores de risco e fatores protetores, na DA. Esta intervenção é extremamente importante uma vez que, atualmente, não existe terapêutica modificadora da doença sendo, por esta razão, impreterível a prevenção.⁵⁶

7.2. Promoção do Diagnóstico Precoce

De modo a que o farmacêutico consiga promover um diagnóstico precoce, é necessário o conhecimento dos sinais e sintomas da DA. Uma vez que existe uma grande proximidade entre o utente e o profissional de saúde em questão, torna-se mais fácil para o farmacêutico reconhecer possíveis alterações cognitivas, do que para o médico. Deste modo, apesar de não possuir os meios necessários para efetuar o diagnóstico, o farmacêutico pode alertar o utente para a necessidade de aconselhamento médico e encaminhá-lo na direção correta.⁵⁶ Adicionalmente, pode fornecer ao utente o folheto iSaúde relativo à doença de Alzheimer, de modo a que este fique mais esclarecido quanto à patologia e aos seus sinais.

7.3. Aconselhamento Farmacêutico

Enquanto profissional do medicamento, o farmacêutico deve saber aconselhar o utente a nível posológico, conhecer os efeitos adversos e estar atento a possíveis interações medicamentosas.⁵⁶ Ademais, pode implementar várias medidas, quer farmacológicas, quer não farmacológicas.

7.3.1. Medidas Farmacológicas

A adesão continuada à terapêutica da doença de Alzheimer pode revelar-se morosa, uma vez que a medicação disponível é, muitas vezes, percebida como ineficaz. Por outro lado,

o aparecimento de efeitos adversos ou a expectativa irrealista quanto aos resultados, também conduzem ao abandono da terapêutica. Neste sentido, o farmacêutico pode intervir, aconselhando devidamente o utente ou o seu cuidador.⁵⁷

O primeiro passo na gestão da terapêutica consiste na eliminação de terapêutica redundante ou prejudicial. A difenidramina, um anti-histamínico com indicação terapêutica na indução do sono, sedativos-hipnóticos, benzodiazepinas e fármacos anti-muscarínicos são contraindicados em idosos e em indivíduos com défice cognitivo, não sendo, por esta razão, adequada a sua administração em doentes de Alzheimer.⁵⁸

A identificação e tratamento de comorbilidades que possam agravar a DA é essencial para uma melhor função cognitiva e comportamento. A desidratação, desequilíbrio eletrolítico, anemia, hipóxia, problemas tiróideos, infeções e carência de vitaminas são algumas das condições que podem contribuir para a descompensação da função cognitiva.⁵⁸

O uso de antipsicóticos também deve ser considerado e abordado com cautela, uma vez que a sua utilização está associada a um aumento do declínio cognitivo, da morbilidade e da mortalidade. A sua administração está reservada para situações de distúrbios comportamentais refratários, como é o caso de agressão severa, agitação e psicose não relacionada com delírio, dor ou infeção. A Agência Europeia do Medicamento (EMA) aprovou o uso de risperidona a curto prazo, na demência, em casos refratários. Quando extremamente necessários, estes medicamentos devem ser utilizados na dosagem mínima efetiva e pelo menor período de tempo possível.⁵⁸

Quanto à terapêutica aprovada para a DA, esta é normalmente dispensada em farmácia comunitária, aos doentes ou aos seus cuidadores. Aquando da dispensa, torna-se especialmente importante a intervenção farmacêutica, de modo a garantir a adesão à terapêutica.⁵⁷

A titulação gradual da dosagem dos IC permite um ajuste do utente aos efeitos adversos provocados por esta classe terapêutica. Estes incluem o aparecimento de náuseas, vômitos, anorexia, flatulência, diarreia e dores abdominais. De forma a melhorar esta situação, pode ser aconselhada a administração do fármaco após uma refeição. Adicionalmente, pode ocorrer insónia. Desta forma, a administração deve ser realizada, preferencialmente, durante a manhã e após uma refeição. O uso desta classe é contraindicado em doentes cardíacos graves ou instáveis, em casos de epilepsia não controlada, síncope de etiologia desconhecida e úlcera péptica ativa.⁵⁸

Quanto à memantina, os principais efeitos adversos incluem confusão, tonturas, obstipação, cefaleias e sonolência. Estes são sentidos de forma mais frequente após a titulação para a dosagem máxima recomendada.⁵⁸

Desta forma, aquando da dispensa da terapêutica, e em especial quando se trata da primeira vez, o farmacêutico deve transmitir a importância da adesão à terapêutica, visando que os efeitos adversos são expectáveis numa altura inicial e que, normalmente, são transitórios, melhorando com o uso continuado da terapêutica.⁵⁷

Quanto à suplementação, não existem dados que mostrem os seus benefícios, à exceção da vitamina E, que parece desempenhar um papel protetor no que respeita ao declínio cognitivo.⁵⁰ Por esta razão, compostos associados à função cognitiva, como é o caso da ginkgo biloba, ácidos gordos ómega-3 e ácido fólico, não devem ser aconselhados aos doentes de Alzheimer.⁵⁸ Em caso de necessidade, o farmacêutico pode recomendar o uso de melatonina para o combate à insónia que, muitas vezes, afeta dos doentes. Esta substância é a mais indicada para este efeito, uma vez que a insónia pode estar relacionada com uma disrupção do ritmo circadiano.⁵⁷

7.3.2. Medidas Não-Farmacológicas

Para além das medidas farmacológicas, a adoção de medidas não farmacológicas pelo doente de Alzheimer assume, também, particular relevância. Primeiramente, o doente deve praticar uma alimentação equilibrada, evitando dietas altamente calóricas e ricas em açúcares e ácidos gordos insaturados. Deve privilegiar o consumo de ácidos gordos ómega-3, em particular, os provenientes de peixe. Contrariamente, os ácidos gordos ómega-6 presentes na carne podem ser prejudiciais, uma vez que o ácido araquidónico, um dos seus subprodutos, pode agravar o processo inflamatório e promover a agregação de β -amilóide. Desta forma, é recomendada a adoção da dieta mediterrânea pelos doentes, devendo-lhes ser transmitida a necessidade de elevado consumo de frutas, vegetais e peixe rico em ómega-3.⁵⁹

O exercício físico é também uma das medidas a ser adotada, uma vez que este contribui para uma redução dos sintomas comportamentais relacionados com a demência e um aumento da capacidade de realizar as tarefas do quotidiano. De forma semelhante, a terapia ocupacional também pode beneficiar o doente através do aumento das suas capacidades funcionais e independência.⁶⁰

8. CONCLUSÃO

O presente trabalho de revisão bibliográfica permitiu compilar informações científicas extremamente relevantes no âmbito da doença de Alzheimer. A estratégia abrangente possibilitou o estudo de várias vertentes da patologia, de modo a formular uma opinião cientificamente fundamentada sobre o tema.

Apesar de extensivamente estudada, ainda não se conhecem todas as nuances relacionadas com a DA, verificando-se a existência de lacunas no conhecimento, nomeadamente no que diz respeito à sua etiologia e patogénese. Cabe à comunidade científica aprofundar o estudo da mecanística envolvida na disfunção sináptica e neurodegeneração características da DA. Para tal é necessário ter em conta que se trata de uma patologia complexa, não se devendo adotar um pensamento restritivo nem eleger apenas uma hipótese como explicação definitiva da doença. Neste sentido, é relevante destacar o papel do peptídeo β -amilóide, da proteína tau, da neuroinflamação e da disfunção microvascular, os quais, de uma forma interligada, parecem contribuir para o desenvolvimento da DA.

A inexistência de uma terapia modificadora da doença torna esta patologia um problema mundial, exacerbado ainda pelo contínuo aumento de casos. Desta forma, é impreterível consciencializar a população para a existência desta patologia, de modo a promover a adoção de comportamentos protetores e o abandono de condutas de risco. A realização de um diagnóstico precoce é também determinante, pois a terapêutica existente apresenta melhores resultados numa fase inicial da doença. Neste âmbito, o farmacêutico desempenha um papel muito importante, uma vez que é um profissional de saúde com grande contacto com o utente e com possibilidade de o aconselhar sobre o assunto.

Em suma, é necessário continuar a procurar desenvolver novas estratégias terapêuticas capazes de eficazmente prevenir e/ou travarem a neurodegeneração que ocorre na DA. De modo a que tal suceda, é crucial obter um conhecimento mais profundo acerca da etiologia e patogénese desta doença neurodegenerativa.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LEESON, George W. - **The Growth, Ageing and Urbanisation of our World**. Journal of Population Ageing. 11:2 (2018) 107–115.
2. YANG, Hyun Duk *et al.* - **History of Alzheimer ' s Disease**. Dementia and Neurocognitive Disorders. 15:4 (2016) 115–121.
3. BORENSTEIN, Amy R.; MORTIMER, James A. - **Alzheimer's Disease: Life Course Perspectives on Risk Reduction**. 1. ed. USA : Academic Press (2016) ISBN 9780128045381.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders**. WHO. (2013).
5. LOPEZ, Oscar L.; KULLER, Lewis H. - **Epidemiology of aging and associated cognitive disorders : Prevalence and incidence of Alzheimer ' s disease and other dementias**. Geriatric Neurology. 167:3 (2019) 139–148.
6. SANTANA, Isabel *et al.* - **Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação**. Acta Médica Portuguesa. 28:2 (2015) 182–189.
7. NICHOLS, Emma *et al.* - **Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016**. The Lancet Neurology. 18:1 (2019) 88–106.
8. ALZHEIMER ASSOCIATION - **2019 Alzheimer's disease facts and figures**. Alzheimer's and Dementia. 15:3 (2019) 1–88.
9. TELLECHEA, P. *et al.* - **Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity?** Neurología. 33:4 (2018) 244–253.
10. MENDEZ, Mario F. - **Early-Onset Alzheimer Disease**. Neurologic Clinics. 35:2 (2017) 263–281.
11. LISTA, Simone *et al.* - **Biomarkers in Sporadic and Familial Alzheimer's Disease**. Journal of Alzheimer's Disease. 47:2 (2015) 291–317.
12. BALIN, Brian J.; HUDSON, Alan P. - **Etiology and pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease**. Current Allergy and Asthma Reports. 14:3 (2014) 417–427.
13. ISAACSON, Richard S. *et al.* - **The clinical practice of risk reduction for Alzheimer's disease: A precision medicine approach**. Alzheimer's and Dementia. 14:12 (2018) 1663–1673.

- 14.MENDIOLA-PRECOMA, J. *et al.* - **Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease.** BioMed Research International. 2016:2 (2016) 1–17.
- 15.FRANCIS, Paul T. *et al.* - **The Cholinergic Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Review of Progress.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 66:1 (1999) 137–147.
- 16.MINTER, Myles R.; TAYLOR, Juliet M.; CRACK, Peter J. - **The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease.** Journal of Neurochemistry. 136:3 (2016) 457–474.
- 17.LIAO, Fan; YOON, Hyejin; KIM, Jungsu - **Apolipoprotein e metabolism and functions in brain and its role in Alzheimer's disease.** Current Opinion in Lipidology. 28:1 (2017) 60–67.
- 18.TIWARI, Sneham *et al.* - **Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics.** International Journal of Nanomedicine. 14:1 (2019) 5541–5554.
- 19.RICCIARELLI, Roberta; FEDELE, Ernesto - **The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind.** Current Neuropharmacology. 15:6 (2017) 926–935.
- 20.BARAGE, Sagar H.; SONAWANE, Kailas D. - **Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease.** Neuropeptides. 52:1 (2015) 1–18.
- 21.GAO, Yu *et al.* - **Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies.** Current Alzheimer Research. 15:3 (2018) 283–300.
- 22.CHONG, Fong Ping *et al.* - **Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease.** Cellular and Molecular Neurobiology. 38:5 (2018) 965–980.
- 23.FÁ, M. *et al.* - **Extracellular Tau Oligomers Produce An Immediate Impairment of LTP and Memory.** Scientific Reports. 6:October (2016) 1–15.
- 24.LAFERLA, Frank M. - **Pathways linking A β and tau pathologies.** Biochemical Society Transactions. 38:4 (2010) 993–995.
- 25.SIMARD, Alain R. *et al.* - **Bone marrow-derived microglia play a critical role in restricting senile plaque formation in Alzheimer's disease.** Neuron. 49:4 (2006) 489–502.
- 26.HICKMAN, Suzanne E.; ALLISON, Elizabeth K.; KHOURY, Joseph EL - **Microglial dysfunction and defective β -amyloid clearance pathways in aging alzheimer's disease mice.** Journal of Neuroscience. 28:33 (2008) 8354–8360.

27. NILSON, Ashley N. *et al.* - **Tau oligomers associate with inflammation in the brain and retina of tauopathy mice and in neurodegenerative diseases.** *Journal of Alzheimer's Disease.* 55:3 (2017) 1083–1099.
28. LEE, Daniel C. *et al.* - **LPS- induced inflammation exacerbates phospho-tau pathology in rTg4510 mice.** *Journal of Neuroinflammation.* 7:1 (2010) 1–16.
29. LEYNS, Cheryl E. G.; HOLTZMAN, David M. - **Glial contributions to neurodegeneration in tauopathies.** *Molecular Neurodegeneration.* 12:1 (2017) 1–16.
30. LAURENT, Cyril; BUÉE, Luc; BLUM, David - **Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's Disease and Tauopathies?** *Biomedical Journal.* 41:1 (2018) 21–33.
31. NELSON, Amy R. *et al.* - **Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease.** *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease.* 1862:5 (2016) 887–900.
32. SAGARE, Abhay P.; BELL, Robert D.; ZLOKOVIC, Berislav V. - **Neurovascular dysfunction and faulty amyloid β -peptide clearance in Alzheimer disease.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2:10 (2012) 1–17.
33. HABIR, Osman; BERWICK, Jason; FRANCIS, Sheila E. - **Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis.** *BMC Neuroscience.* 19:1 (2018) 1–16.
34. MARCO, Luigi Yuri DI *et al.* - **Vascular dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease - A review of endothelium-mediated mechanisms and ensuing vicious circles.** *Neurobiology of Disease.* 82 (2015) 593–606.
35. BULBARELLI, Alessandra *et al.* - **A β 42 production in brain capillary endothelial cells after oxygen and glucose deprivation.** *Molecular and Cellular Neuroscience.* 49:4 (2012) 415–422.
36. WINKLER, Ethan A. *et al.* - **GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration.** *Nature Neuroscience.* 18:4 (2015) 521–530.
37. DEANE, Rashid *et al.* - **RAGE mediates amyloid- β peptide transport across the blood-brain barrier and accumulation in brain.** *Nature Medicine.* 9:7 (2003) 907–913.

- 38.HICKMAN, Richard A.; FAUSTIN, Arline; WISNIEWSKI, Thomas - **Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics.** *Neurologic Clinics.* 34:4 (2016) 941–953.
- 39.CROUS-BOU, Marta *et al.* - **Alzheimer’s disease prevention: From risk factors to early intervention.** *Alzheimer’s Research and Therapy.* 9:1 (2017) 1–9.
- 40.BRUIJN, Renée DE; IKRAM, F. A. G.; ARFAN, M. - **Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer’s disease.** *BMC Medicine.* 12:1 (2014) 1–9.
- 41.SILVA, Marcos Vinícius Ferreira *et al.* - **Alzheimer’s disease: Risk factors and potentially protective measures.** *Journal of Biomedical Science.* 26:1 (2019) 1–11.
- 42.MACEDO, Arthur Cassa; BALOUCH, Sara; TABET, Naji - **Is Sleep Disruption a Risk Factor for Alzheimer’s Disease?** *Journal of Alzheimer’s Disease.* 58:4 (2017) 993–1002.
- 43.EVANS, Stephanie *et al.* - **Alzheimer’s disease progression and risk factors: A standardized comparison between six large data sets.** *Alzheimer’s and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions.* 5:1 (2019) 515–523.
- 44.UDDIN, Md Sahab *et al.* - **APOE and Alzheimer’s Disease: Evidence Mounts that Targeting APOE4 may Combat Alzheimer’s Pathogenesis.** *Molecular Neurobiology.* 56:4 (2019) 2450–2465.
- 45.BOTCHWAY, Benson O. A. *et al.* - **Nutrition: Review on the possible treatment for Alzheimer’s disease.** *Journal of Alzheimer’s Disease.* 61:3 (2018) 867–883.
- 46.BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H. - **Biomarkers for Alzheimer’s disease: current status and prospects for the future.** *Journal of Internal Medicine.* 284:6 (2018) 643–663.
- 47.LASHLEY, Tammarny *et al.* - **Molecular biomarkers of Alzheimer’s disease: progress and prospects.** *DMM Disease Models and Mechanisms.* 11:5 (2018) 1–9.
- 48.HANE, Francis T. *et al.* - **Recent Progress in Alzheimer’s Disease Research, Part 3: Diagnosis and Treatment.** *Journal of Alzheimer’s Disease.* 57:3 (2017) 645–665.
- 49.BRIGGS, Robert; KENNELLY, Sean P.; O’NEILL, Desmond - **Drug Treatments in Alzheimer’s Disease.** *Clinical Medicine.* 16:3 (2016) 247–53.
- 50.EPPERLY, Ted; DUNAY, Megan A.; BOICE, Jack L. - **Alzheimer Disease: Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for Cognitive and Functional Symptoms.** *American family physician.* 95:12 (2017) 771–778.

- 51.HAMPEL, Harald *et al.* - **The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease.** *Brain.* 141:7 (2018) 1917–1933.
- 52.ZHANG, Yan *et al.* - **Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer ' s disease.** *Neurol Sci.* 37 (2016) 1039–1047.
- 53.LIU, Pei-Pei *et al.* - **History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease.** *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 4:1 (2019) 1–22.
- 54.HUANG, Li Kai; CHAO, Shu Ping; HU, Chaur Jong - **Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease.** *Journal of Biomedical Science.* 27:1 (2020) 1–14.
- 55.ALACREU, Mónica *et al.* - **Importance of increasing modifiable risk factors knowledge on Alzheimer's disease among community pharmacists and general practitioners in Spain.** *Frontiers in Pharmacology.* 10:1 (2019) 1–14.
- 56.ZERFAFA, Natalie; SCERRI, Charles - **Knowledge and pharmacological management of Alzheimer's disease by managing community pharmacists: a nationwide study.** *International Journal of Clinical Pharmacy.* 38:6 (2016) 1416–1424.
- 57.MARVANNOVA, Marketa; HENKEL, Paul - **Community Pharmacists' Knowledge Regarding Donepezil Averse Effects and Self-Care Recommendations for Insomnia for Persons with AD.** *Pharmacy.* 5:4 (2017) 42–51.
- 58.ATRI, Alireza - **The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management.** *Medical Clinics of North America.* 103:2 (2019) 263–293.
- 59.LIYANAGE, S. Imindu; VILEKAR, Prachi; WEAVER, Donald F. - **Nutrients in Alzheimer ' s Disease: The Interaction of Diet , Drugs and Disease.** *Canadian Journal of Neurological Sciences.* 46:1 (2019) 23–34.
- 60.ZUCHELLA, Chiara *et al.* - **The Multidisciplinary Approach to Alzheimer ' s Disease and Dementia . A Narrative Review of Non-Pharmacological Treatment.** *Frontiers in Neurology.* 9:December (2018) 1–22.