



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Bruno Miguel Faustino Sequeira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alterações Vasculares na Doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Carla Carvalho, da Dra. Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Armanda Santos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Bruno Miguel Faustino Sequeira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Alterações Vasculares na Doença de Alzheimer" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Carla Carvalho, da Dra. Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Armanda Santos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

Eu, Bruno Miguel Faustino Sequeira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016214192, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Alterações Vasculares na Doença de Alzheimer” 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, 28 de outubro de 2021.

Bruno Miguel Faustino Sequeira

(Bruno Miguel Faustino Sequeira)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, pela oportunidade que me proporcionaram e pelo constante esforço para que nunca nada me faltasse. Obrigado por estarem sempre presentes nas etapas mais importantes deste percurso e por me darem a força necessária para superar os momentos menos bons.

À minha família, pelo apoio incondicional durante todo o meu percurso académico e por me incentivarem sempre a perseguir os meus sonhos.

A todos os amigos que fiz durante esta caminhada, pelos momentos incríveis que partilhámos ao longo destes 5 anos e que certamente irão perdurar para sempre nas nossas memórias, mas também por todo o apoio e conforto nas horas mais difíceis.

Aos colegas que me acompanharam ao longo destes meses de estágio, pela amizade, companheirismo e entreatajuda.

A toda a equipa do Departamento de Garantia da Qualidade da Bluepharma, especialmente à Dra. Ana Lemos, pela oportunidade que me concedeu, e à Dra. Carla Carvalho, pelo apoio constante, pela partilha de conhecimentos e também pelo exemplo de profissionalismo.

A toda a equipa técnica da Farmácia de Celas, pela forma como me integraram, pelos conhecimentos e valores transmitidos, pela confiança que depositaram em mim e por todos os momentos de boa disposição vividos.

À Professora Doutora Armanda Santos, pela compreensão, pela disponibilidade demonstrada e pelas orientações dadas ao longo da realização da monografia.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todos os Professores que marcaram de forma positiva este meu percurso e contribuíram para o enriquecimento da minha formação.

# Índice

## Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>7</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Grupo Bluepharma: considerações gerais</b> .....	<b>9</b>
<b>3. Análise SWOT</b> .....	<b>9</b>
3.1. Pontos Fortes.....	10
3.1.1. Plano de acolhimento e integração dos novos colaboradores.....	10
3.1.2. Formação contínua e acompanhamento ao longo do estágio .....	11
3.1.3. Tarefas realizadas: elaboração de PQRs.....	12
3.1.4. Contacto com <i>softwares</i> e plataformas informáticas .....	13
3.1.5. Reuniões diárias do Departamento.....	13
3.1.6. Autonomia.....	14
3.2. Pontos Fracos .....	14
3.2.1. Regime de teletrabalho .....	14
3.2.2. Pouco contacto com outras áreas dentro do Departamento.....	15
3.3. Oportunidades.....	16
3.3.1. Aquisição de uma visão geral sobre a Indústria Farmacêutica .....	16
3.4. Ameaças .....	16
3.4.1. Abordagem da Garantia da Qualidade no MICF .....	16
3.4.2. Necessidade de competências além das adquiridas no MICF .....	17
<b>4. Considerações Finais</b> .....	<b>17</b>
<b>5. Referências Bibliográficas</b> .....	<b>19</b>

## Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>21</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>22</b>
<b>2. Farmácia de Celas: considerações gerais</b> .....	<b>23</b>
<b>3. Análise SWOT</b> .....	<b>24</b>
3.1. Pontos Fortes.....	24
3.1.1. Estágio estruturado e planeado.....	24
3.1.2. Integração na equipa de trabalho.....	26
3.1.3. Preparação de medicamentos manipulados.....	26
3.1.4. Filosofia <i>Kaizen</i> .....	27
3.1.5. Contacto com o Sifarma 2000 <sup>®</sup> e com o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma <sup>®</sup> .....	28
3.2. Pontos Fracos .....	29
3.2.1. Poucas formações complementares.....	29
3.2.2. Aconselhamento na área de dermocosmética.....	29
3.3. Oportunidades.....	30
3.3.1. Diversidade de utentes.....	30
3.4. Ameaças .....	30
3.4.1. Receitas manuais.....	30
3.4.2. Rutura de <i>stocks</i> .....	31
3.4.3. Participação dos testes rápidos de antígeno à COVID-19 .....	32
<b>4. Casos Clínicos</b> .....	<b>33</b>

<b>5. Considerações Finais .....</b>	<b>35</b>
<b>6. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>37</b>
<b>Resumo .....</b>	<b>40</b>

**Parte III – Monografia: "Alterações Vasculares na Doença de Alzheimer"**

<b>Abstract .....</b>	<b>41</b>
<b>Lista de Abreviaturas .....</b>	<b>42</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>43</b>
<b>2. Doença de Alzheimer.....</b>	<b>44</b>
2.1. Fisiopatologia da DA .....	45
2.1.1. Proteína $\beta$ -amiloide.....	45
2.1.2. Proteína tau.....	48
2.2. Manifestações Clínicas .....	49
2.3. Diagnóstico.....	49
<b>3. Alterações Vasculares na Doença de Alzheimer .....</b>	<b>50</b>
3.1. Comprometimento cognitivo vascular.....	52
3.2. Alterações morfológicas da vasculatura cerebral .....	53
3.2.1. Deposição do peptídeo $\beta$ -amiloide e Angiopatia Amiloide Cerebral.....	53
3.2.2. Aterosclerose intracraniana .....	56
3.3. Alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica.....	58
<b>4. Conclusão .....</b>	<b>61</b>
<b>5. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>63</b>

# **PARTE I**

## **Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica**

Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A



Orientado pela Dra. Carla Carvalho

## **Lista de Abreviaturas**

**BPF** - Boas Práticas de Fabrico

**COVID-19** - Doença por Coronavírus (do inglês, *Coronavirus Disease*)

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

**IPC** - *In-Process Control*

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**OoS** - *Out of Specification*

**OoT** - *Out of Trend*

**PQR** - *Product Quality Review*

**SOP** - *Standard Operating Procedure*

**SWOT** - Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*)



## I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) apresenta um plano de estudos bastante completo e diversificado, promovendo a aquisição de competências que vão de encontro às várias áreas profissionais que o estudante pode integrar no seu futuro. Tendo em conta o vasto leque de saídas profissionais que este curso possibilita, a FFUC dá aos seus estudantes a oportunidade de realizar um estágio numa outra área para além de Farmácia Comunitária, como por exemplo em Assuntos Regulamentares, em Indústria Farmacêutica, em Investigação ou em Farmácia Hospitalar. Portanto, este estágio curricular adicional permite que os estudantes explorem outras áreas profissionais, propiciando o contacto com novas experiências e a aquisição de novas valências. Tendo essa ideia em mente, decidi aproveitar a oportunidade que me é concedida pela FFUC e resolvi candidatar-me a um estágio na área de Indústria Farmacêutica. Esta foi uma área pela qual fui ganhando um crescente interesse ao longo do curso, demonstrando vontade de complementar a minha formação e aplicar os conhecimentos adquiridos até ao momento.

De modo a conseguir realizar este estágio em Indústria Farmacêutica, decidi fazer um estágio de verão em Farmácia Comunitária, no final do terceiro ano do ciclo de estudos. Escolhi realizar este estágio numa farmácia perto da minha área de residência, a Farmácia Dias Amaral. Desta forma, consegui reduzir o número de horas que teria de obrigatoriamente fazer em Farmácia Comunitária no final do quinto ano, possibilitando assim a realização de um outro estágio.

Após alguma ponderação relativamente às opções disponíveis, decidi candidatar-me a um estágio na Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A., sediada em Coimbra. Esta empresa coloca à disposição dos estudantes da FFUC várias vagas para realização do estágio curricular, que contemplam diversos departamentos dentro da mesma. Foi-me solicitado que colocasse por ordem de preferência as três áreas em que tinha maior interesse em realizar o meu estágio, tendo escolhido o Departamento de Garantia de Qualidade como primeira opção. Após o processo de candidatura, foi marcada uma entrevista e, alguns dias mais tarde, fiquei a saber que tinha sido selecionado para realizar o estágio neste departamento.

O meu estágio teve início no dia 11 de janeiro e estendeu-se até ao dia 1 de abril de 2021. Fui integrado num dos grupos de trabalho do Departamento de Garantia da Qualidade, o grupo dos Produtos & Processos, ficando responsável pela elaboração de relatórios que se designam por *Product Quality Reviews* (PQRs). Mais à frente neste documento, descrevo com

mais detalhe as funções que me foram delegadas. Durante o estágio, estive sob orientação da Dra. Carla Carvalho, mas contei sempre com o apoio de toda a equipa do departamento.

O presente relatório tem como principal objetivo a apresentação da minha análise crítica relativamente a este estágio curricular em Indústria Farmacêutica, tendo como base as tarefas que desempenhei e a forma como decorreu a integração dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF. Este relatório foi redigido seguindo o método de análise SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), em que serão abordados os pontos fortes e os pontos fracos, numa perspetiva interna, e as oportunidades e as ameaças, numa perspetiva externa, que mais se destacaram ao longo do período de estágio.

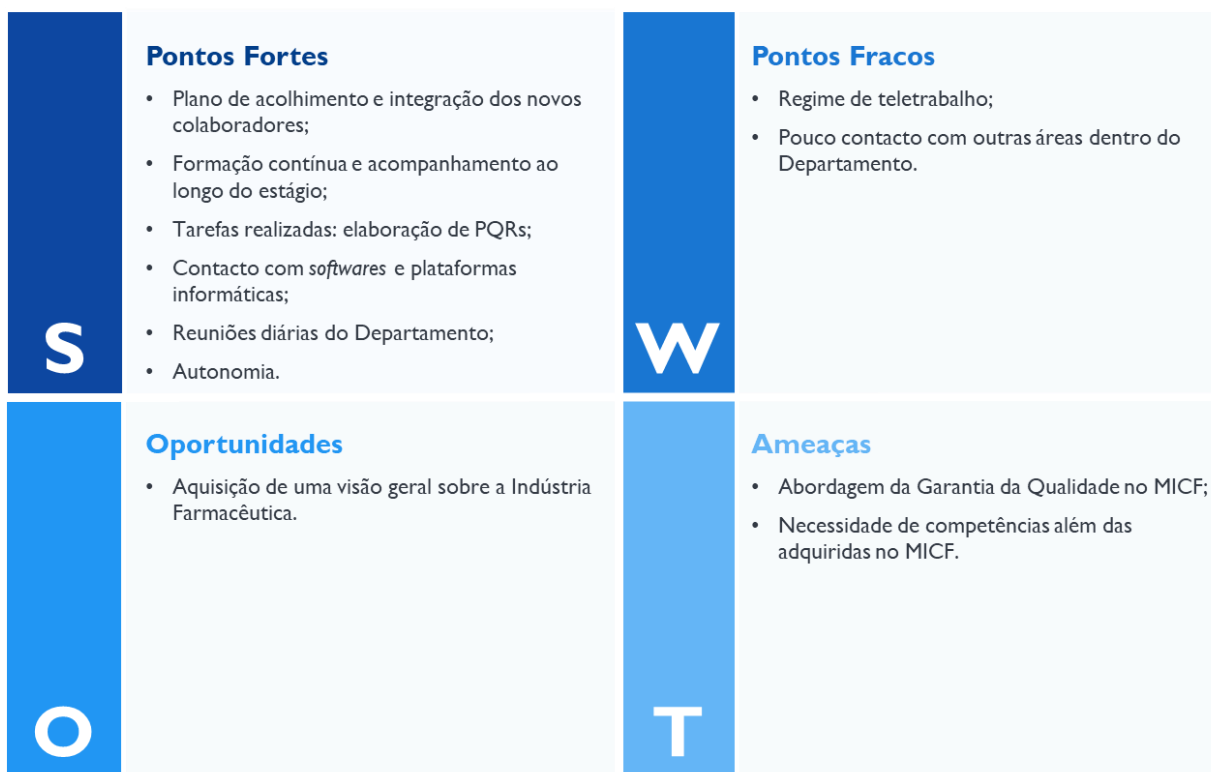
## **2. Grupo Bluepharma: considerações gerais**

A Bluepharma é uma empresa Farmacêutica, sediada em Coimbra, que se encontra em atividade desde 2001. Esta surgiu na sequência da aquisição de uma unidade industrial, que pertencia à multinacional alemã Bayer. Atualmente, o Grupo Bluepharma integra 19 empresas e emprega mais de 700 colaboradores, sendo considerado um dos grupos mais empreendedores e inovadores no setor farmacêutico (Bluepharma, 2020a).

A atividade da Bluepharma incide sobre toda a cadeia de valor do medicamento, sendo que esta se centra essencialmente em três diferentes áreas: na investigação e desenvolvimento de medicamentos, na produção de medicamentos próprios e para terceiros e na comercialização de medicamentos genéricos (Bluepharma, 2020b).

## **3. Análise SWOT**

O presente relatório foi estruturado com base numa ferramenta de análise que se designa por SWOT, nome que resulta da junção das iniciais das palavras inglesas *Strengths, Weaknesses, Opportunities* e *Threats*. De seguida, apresento a minha análise crítica, devidamente fundamentada, sobre aqueles que considero terem sido os pontos fortes e os pontos fracos que, numa dimensão interna, mais se evidenciaram no decorrer da experiência. Para além disso, destaco ainda as principais oportunidades e as ameaças que, numa dimensão externa, mais se fizeram sentir ao longo do estágio.



**Figura I** - Resumo esquemático da análise SWOT relativa ao estágio em Indústria Farmacêutica.

### 3.1. Pontos Fortes

#### 3.1.1. Plano de acolhimento e integração dos novos colaboradores

No primeiro dia, os novos estagiários oriundos da FFUC foram recebidos na sede da Bluepharma, situada em São Martinho do Bispo, por um dos membros da equipa dos Recursos Humanos, que lhes preparou uma sessão de boas-vindas. Esta sessão permitiu conhecer um pouco mais sobre a história da empresa e o modo como está atualmente organizada. Para além disso, houve ainda oportunidade para que cada um dos presentes fizesse uma pequena apresentação, falando um pouco sobre si e revelando as principais expectativas que tinha para o estágio. Mal terminou esta sessão, os novos estagiários foram conduzidos aos departamentos que iriam integrar nos meses seguintes. No meu caso, fui encaminhado para a sala do Departamento de Garantia da Qualidade, onde tive a oportunidade de conhecer uma parte da equipa que se encontrava presente nas instalações, nomeadamente a tutora que me iria acompanhar e orientar ao longo do meu estágio, a Dra. Carla Carvalho.

De seguida, fomos acompanhados por um dos membros da equipa até às instalações onde se localizavam os serviços de informática, para que nos fosse facultado o material necessário para as funções que iríamos executar. Neste primeiro momento, foi-nos cedido

um computador portátil, com acesso às plataformas internas da empresa e aos programas que necessitaríamos de utilizar, um rato sem fios e uns auscultadores com microfone.

Nos dias seguintes, estava também programada uma visita à área de produção, às linhas de embalagem e aos laboratórios, mas esta só foi concretizada próximo do término do estágio.

Esta contextualização inicial foi fundamental para que houvesse desde logo um maior envolvimento com a empresa, acabando por facilitar o processo de integração. Também destaco a atribuição de um tutor a cada estagiário como um dos pontos fortes, uma vez que permitiu uma maior interação e um acompanhamento ajustado às necessidades de cada um, o que, na prática, resultou numa melhor aprendizagem.

### **3.1.2. Formação contínua e acompanhamento ao longo do estágio**

O plano de integração dos novos colaboradores da Bluepharma engloba um conjunto de formações de âmbito geral, com uma periodicidade semanal. Estas formações têm como propósito dar a conhecer a empresa, realçando a sua missão, os seus valores e os seus objetivos, mas também transmitir algumas noções elementares sobre a área da Indústria Farmacêutica. Nestas ações de formação, foram abordados temas relacionados com o Sistema de Gestão Integrado, a Melhoria Contínua, a Segurança e Saúde no Trabalho, as Boas Práticas de Fabrico (BPF), os Assuntos Regulamentares, a Farmacovigilância e os Sistemas Documentais utilizados na empresa. No início de cada semana, eram disponibilizadas várias formações numa plataforma interna, que tinham um prazo definido até ao qual poderiam ser assistidas. A maior parte destas eram seguidas de uma avaliação, em que era exigido um mínimo de respostas certas para se ter aprovação.

No início do estágio, foi-me dado um documento onde estava estruturado um plano de formação contínua já mais direcionado para o campo de atuação do Departamento de Garantia da Qualidade. Este plano assentava principalmente na leitura de *Standard Operating Procedures* (SOPs), que me permitiram ter contacto com vários conceitos teóricos e compreender as diferentes etapas associadas a vários processos. Desta forma, consegui perceber melhor as metodologias de trabalho, ficando mais inteirado de toda a dinâmica do Departamento.

Os primeiros dias de estágio foram preenchidos quase integralmente com formações direcionadas para mim, para que pudesse aprender a fazer as tarefas que me iriam ser designadas. A maioria destas formações ficaram a cargo da minha tutora, que transmitiu de uma forma perceptível e gradual todos os conhecimentos necessários para o desempenho das

minhas funções. Além deste acompanhamento inicial, a Dra. Carla Carvalho foi-me orientando ao longo de todo o estágio, estando sempre disponível para me esclarecer dúvidas ou para me auxiliar em momentos de maior dificuldade.

Para além disso, pontualmente, iam-se realizando algumas formações destinadas a toda a equipa do Departamento de Garantia da Qualidade.

De uma forma geral, estas formações revelaram-se importantes para ter uma maior perceção de como funciona uma indústria farmacêutica. Considero que o plano de formação contínua foi um dos pontos fortes do meu estágio, pois os conceitos adquiridos foram bastante pertinentes para a compreensão das tarefas que realizei.

### **3.1.3. Tarefas realizadas: elaboração de PQRs**

Como já referi anteriormente, as tarefas que me foram delegadas ao longo do meu estágio curricular na Bluepharma assentaram fundamentalmente na elaboração de PQRs. Nas primeiras semanas, dediquei-me de forma exclusiva aos PQRs de *Finish Product*. Mais tarde, tive a oportunidade de receber formação para aprender a elaborar PQRs de *Bulk*, passando a acumular em simultâneo estas duas funções.

O PQR é um documento onde é efetuada uma revisão periódica dos parâmetros de qualidade de um determinado produto. Estas revisões periódicas são uma exigência das BPF, sendo que os seus principais objetivos e os conteúdos que devem ser obrigatoriamente incluídos estão bem definidos no Capítulo I do Volume 4 do EudraLex. De uma forma geral, os PQRs têm como propósito verificar a consistência dos processos de fabrico e de embalagem, verificar a adequabilidade das especificações definidas para os materiais de partida e para o produto acabado, identificar tendências nos dados do produto e detetar melhorias que possam aplicadas quer ao produto quer aos processos (European Commission, 2013). Os PQRs podem ser divididos em: PQRs de *Bulk*, onde se analisam os dados relativamente ao processo de produção e às características do produto semiacabado, e PQRs de *Finish Product*, que contemplam informação sobre o produto acabado e o respetivo processo de embalagem. Uma SOP interna da Bluepharma estabelece que deve ser feita uma revisão periódica da qualidade por cada produto produzido e/ou embalado na empresa, sendo normalmente conduzidas com uma periodicidade anual.

Durante a elaboração dos PQRs, tive a oportunidade de contactar com muita documentação diretamente relacionada com os processos de fabrico e embalagem, o que me permitiu compreender melhor o circuito do medicamento, desde a chegada das matérias-primas até à obtenção de um produto final pronto a ser libertado para o mercado. Atendendo

a que os PQRs incluem todos os dados relativos às fases de produção e de embalagem, a sua elaboração permitiu-me ficar a par dos *In-Process Controls* (IPCs) e dos controlos de qualidade realizados durante estes processos. Para além disso, esta tarefa deu-me algumas noções importantes relativamente a Desvios, *Out of Specifications* (OOS) e *Out of Trends* (OOT) detetadas durante os processos. Fiquei também a perceber como são tratadas as reclamações recebidas pela empresa para cada tipo de produto e de que forma são implementados as *Corrective and Preventive Actions* (CAPAs), que consistem em ações que têm como objetivo corrigir e prevenir o aparecimento de não-conformidades, quer durante o fabrico quer durante o embalagem dos produtos.

A recolha, o tratamento e análise de toda a informação necessária à elaboração de um PQR foram, sem dúvida, um desafio à minha capacidade de organização. A interpretação de resultados e as conclusões a retirar acabaram também por estimular o meu espírito crítico.

Em suma, a elaboração destes tipos de documentos deu-me uma visão geral relativamente aos processos de fabrico e de embalagem e promoveu o desenvolvimento de algumas competências pessoais, pelo que considero que este foi um dos pontos fortes do meu estágio.

#### **3.1.4. Contacto com softwares e plataformas informáticas**

Durante a elaboração dos PQRs, é necessário recorrer a diversos sistemas informáticos, quer para fazer a recolha de dados, quer para fazer o seu tratamento e análise. Nesse sentido, tive a oportunidade de contactar com diversas plataformas e *softwares* que até então desconhecia totalmente, como é o caso do *Ennov Doc*, do *Ennov Process* e do *Veeva Vault* (plataformas de gestão documental e de processos), do SAP® (*software* de gestão empresarial), do JMP® (*software* de análise estatística), entre outros.

Para além disso, trabalhei diariamente com o *Microsoft Word* e com o *Microsoft Office Excel*, o que permitiu aprofundar as minhas competências e aprender novas funcionalidades nestes dois programas.

#### **3.1.5. Reuniões diárias do Departamento**

No seguimento da aplicação da Filosofia *Kaizen*, o Departamento de Garantia da Qualidade realiza diariamente uma reunião com todos os membros da equipa, tendo uma duração média de cerca de 30 minutos. Atendendo a que a maioria dos colaboradores se encontrava em regime de teletrabalho, estas reuniões decorriam *online*, através da plataforma *Microsoft Teams*. Consoante o dia da semana, as reuniões tinham diferentes propósitos. À

segunda-feira, a equipa era dividida nos vários grupos de trabalho para que cada elemento pudesse apresentar o seu plano com as tarefas que se propunha a realizar durante a semana. De terça-feira a quinta-feira, a reunião era aproveitada para apresentação e análise de indicadores de desempenho, partilha de informações relevantes para a equipa, definição de planos de trabalho, entre outros. Por fim, à sexta-feira, era feito um balanço da semana, sendo que cada colaborador falava das tarefas que tinha realizado e, eventualmente, das que tinham ficado por cumprir. Pontualmente, as reuniões *Kaizen* eram utilizadas para dar formação a toda a equipa.

Considero que estas reuniões contribuíram positivamente para o desenrolar do meu estágio pois permitiram-me estar a par da dinâmica do Departamento e do seu campo de ação, dando-me uma maior noção das funções desempenhadas pelos vários colaboradores. Para além disso, como estive a maior parte do tempo em teletrabalho, este acabava por ser o momento do dia em que tinha um contacto mais direto com toda a equipa.

### **3.1.6. Autonomia**

Outro dos pontos fortes que destaco é a autonomia que me foi dada para realizar as minhas funções, o que de certa forma reflete a confiança que foi depositada em mim. A primeira semana de intensa formação deu-me as bases necessárias para desenvolver as tarefas que me foram propostas. Embora nos primeiros tempos fosse constantemente confrontado com situações que não conseguia resolver sem auxílio de alguém com mais experiência, senti que, com o decorrer do estágio, fui ficando cada vez mais autónomo a realizar as minhas tarefas. Para além disso, desde início, foi-me dada a liberdade para fazer o planeamento da minha semana, consoante as tarefas que me eram propostas. A autonomia e responsabilidade com que fui desenvolvendo as tarefas ao longo do estágio possibilitaram o desenvolvimento de algumas competências relacionadas com a capacidade de organização e de gestão de tempo.

Para me ajudar a fazer uma gestão mais cuidadosa do meu tempo, foi-me dado um documento para que pudesse registar o tempo que despendia por dia em cada uma das tarefas. Nos últimos dias de estágio, fiz uma análise estatística destes dados, que me permitiu concluir que cerca 78 % do meu tempo foi aplicado na recolha de dados e elaboração dos PQRs.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Regime de teletrabalho**

No início do ano de 2021, o nosso país foi assolado pela aquela que foi designada de terceira vaga da pandemia de COVID-19. Neste período, houve um aumento repentino do

número de casos de hospitalizações e de vítimas mortais, o que levou o Governo português a decretar várias medidas no sentido de minimizar os riscos de transmissão da doença. Entre as medidas promulgadas estava a obrigatoriedade de adoção do regime de teletrabalho, sempre que as funções do colaborador o permitissem. Assim sendo, tendo em conta que as funções que me foram atribuídas eram compatíveis com o regime de teletrabalho, a maior parte do meu estágio foi realizado a partir de casa. Apenas me desloquei à Bluepharma nos três primeiros dias de estágio, porque foram períodos em que era necessário receber formação de uma forma mais intensiva, sendo mais proveitoso e rentável se esta fosse dada presencialmente. Para além disso, desloquei-me pontualmente à empresa quando era necessário receber mais formação (por exemplo, quando comecei a elaborar PQRs de *Bulk*) ou consultar informações apenas presentes no arquivo físico.

Apesar de sentir um apoio constante por parte da equipa na realização das minhas tarefas, este estágio não permitiu um verdadeiro contacto com o ambiente trabalho da empresa, nem uma interação mais profunda com os colaboradores do Departamento. De certa forma, senti também que o teletrabalho acabou por comprometer um pouco a minha motivação, condicionando ligeiramente o meu desempenho geral. Como tal, considero que o teletrabalho foi um dos pontos fracos do meu estágio.

No entanto, importa referir que a Bluepharma me deu todas as condições para desempenhar adequadamente as minhas funções, fornecendo-me todo o material informático necessário para tal. Para além dos equipamentos que me foram cedidos no primeiro dia, tive ainda a possibilidade de pedir um segundo monitor, que se revelou bastante útil para a realização das minhas tarefas.

### **3.2.2. Pouco contacto com outras áreas dentro do Departamento**

Como já referi anteriormente, o Departamento de Garantia da Qualidade tem um vasto campo de ação dentro da empresa. Durante o período em que estive a Bluepharma, as minhas funções cingiram-se exclusivamente à elaboração de PQRs. No entanto, gostaria de ter tido a oportunidade de acompanhar e perceber melhor o trabalho que é desenvolvido pelos outros grupos do Departamento, para poder ampliar ainda mais os meus conhecimentos nesta área. Porém, tendo em conta a curta duração do estágio e as circunstâncias em que foi realizado, compreendo que tal não seria exequível.



### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Aquisição de uma visão geral sobre a Indústria Farmacêutica**

Este estágio curricular deu-me a oportunidade de adquirir uma visão geral sobre a Indústria Farmacêutica, dando-me uma maior noção da complexidade funcional e estrutural que lhe está subjacente. Este período também me permitiu ficar a conhecer um pouco melhor a forma como está organizada a empresa, nomeadamente no que diz respeito aos departamentos que a constituem e ao trabalho que é desenvolvido por cada um deles. Neste campo, pude compreender mais detalhadamente o papel do Departamento de Garantia da Qualidade e a importância que este tem na garantia sistemática da qualidade dos medicamentos. Para além disso, este estágio permitiu-me perceber mais pormenorizadamente a cadeia de valor do medicamento e o percurso que este faz dentro da empresa, desde a investigação e desenvolvimento até à sua entrada no mercado. As visitas realizadas à área de produção, às linhas de embalagem e à zona dos laboratórios contribuíram bastante para ampliar a visão que tinha relativamente à Indústria Farmacêutica.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Abordagem da Garantia da Qualidade no MICF**

O plano de estudos do MICF integra várias unidades curriculares cujos conteúdos se encontram direcionados para a área da Indústria Farmacêutica, nomeadamente Tecnologia Farmacêutica I, II e III, Gestão e Garantia da Qualidade (GGQ) e Assuntos Regulamentares do Medicamento. Estas são fundamentais para proporcionar uma base sólida de conhecimentos para quem opte por ingressar nesta área no seu futuro profissional.

No entanto, uma das maiores ameaças que senti no decorrer do meu estágio e que, de certa forma, acabou por ter alguma influência no meu desempenho no início do mesmo, esteve precisamente relacionada com as poucas bases que adquiri em GGQ relativamente a esta área da Garantia da Qualidade. De uma forma geral, a componente teórica desta unidade curricular focou-se muito na análise de normas de certificação, como por exemplo das Normas ISO 9001 e ISO 14001, e no estudo das BPF, entre outros conteúdos direcionados para as áreas de Distribuição e de Farmácia Comunitária. Apesar de ter apreendido conceitos bastante pertinentes na leitura e análise de toda esta documentação, senti que não fiquei com uma noção alargada da sua aplicabilidade na prática. Como acabei de referir, numa fase inicial do estágio, percebi que me faltavam várias noções básicas das BPF, o que exigiu um esforço extra da minha parte para que estas dificuldades fossem superadas. Tendo em consideração a

relevância da área de Garantia da Qualidade no contexto da Indústria Farmacêutica, no meu ponto de vista, seria importante sair desta unidade curricular com uma maior noção da sua importância na prática. Para tal, acho que seria benéfico ponderar a forma como estes temas são abordados, sendo preponderante que haja uma maior interligação dos conceitos com a sua aplicação prática.

### **3.4.2. Necessidade de competências além das adquiridas no MICF**

A elaboração de PQRs requer algumas competências pessoais complementares aos conhecimentos adquiridos na formação académica. Esta tarefa exige conhecimentos avançados em inglês, em *Microsoft Office Excel* e em análise estatística. A maioria da documentação com que contactei durante o estágio estava redigida em inglês e, como era evidente, os PQRs que elaborei também teriam de estar escritos nesta língua. Apesar de no meu dia-a-dia contactar diariamente com textos em inglês e até ter alguma facilidade na sua interpretação, senti algumas dificuldades na expressão escrita durante a elaboração dos documentos, principalmente numa fase inicial do estágio. Com o decorrer do tempo, constatei que houve uma evolução de forma gradual nesta parte, pois o contacto mais intensivo com a língua inglesa permitiu-me relembrar e aprimorar conhecimentos que estavam um pouco esquecidos. Quanto às limitações que senti durante a utilização *Microsoft Office Excel* ou quando era necessário fazer uma análise estatística de determinados dados, estas acabaram por ser facilmente ultrapassadas com a ajuda da equipa do Departamento, que sempre mostrou total disponibilidade para esclarecer as minhas dúvidas.

Tudo isto dá ênfase à importância da necessidade de complementar o plano curricular com formações ou pequenos cursos direccionados para determinadas áreas, de forma a que sejam adquiridas outras competências que poderão ser essenciais para o futuro profissional.

## **4. Considerações Finais**

Este estágio curricular foi o meu primeiro contacto direto com a realidade de uma indústria farmacêutica, sendo esta uma experiência para a qual fui ganhando algumas expectativas à medida que ia adquirindo mais conhecimentos sobre a área durante o MICF.

Apesar do estágio se ter realizado maioritariamente de forma remota, esta não deixou de ser uma etapa bastante enriquecedora e em que tive a oportunidade de adquirir várias competências. Embora este tenha sido de curta duração, senti que ampliei bastante os meus conhecimentos relativamente à área de Indústria Farmacêutica, particularmente no que concerne à parte da Garantia da Qualidade. Por isso, o balanço que faço desta experiência é

bastante positivo, uma vez que termino o estágio com uma visão mais alargada relativamente ao campo de atuação do departamento onde fui alocado e da importância que este tem dentro da empresa.

Este estágio representa uma oportunidade única de aprendizagem e evolução, conferindo aos alunos da FFUC um fator diferenciador, uma vez que lhes permite ter contacto com mais uma das vertentes na qual o farmacêutico pode ter um papel ativo. Assim, considero que este foi também uma mais-valia para alargar as minhas perspetivas profissionais, ajudando a definir um possível rumo para o meu futuro.

Por fim, resta-me agradecer a toda a equipa do Departamento de Garantia da Qualidade, em especial à Dra. Carla Carvalho, pelo acompanhamento prestado e pelos conhecimentos transmitidos ao longo de todo o estágio.

## 5. Referências Bibliográficas

BLUEPHARMA - **Grupo Bluepharma**, 2020a. [Consultado a 2 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.bluepharma.pt/aboutbluepharmagroup.php>>.

BLUEPHARMA - **Quem somos**, 2020b. [Consultado a 2 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.bluepharma.pt/about-us.php>>.

EUROPEAN COMISSION - **EudraLex Volume 4** - EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use - Chapter I: Pharmaceutical Quality System, 2013. [Consultado a 4 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:[https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)>.

# **PARTE II**

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

Farmácia de Celas



**farmáciadecelas**

Orientado pela Dra. Cláudia Silvestre

## **Lista de Abreviaturas**

**CHUC** - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**COVID-19** - Doença por Coronavírus (do inglês, *Coronavirus Disease*)

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

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**NMAS** - Novo Módulo de Atendimento do Sifarma®

**PVF** - Preço de Venda à Farmácia

**PVP** - Preço de Venda ao Público

**SNS** - Serviço Nacional de Saúde

**SWOT** - Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*)

**TRAg** - Testes Rápidos de Antígeno

## I. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) é bastante diversificado, contemplando várias áreas científicas no âmbito das Ciências da Saúde, o que permite que os estudantes adquiram capacidades e competências fundamentais para as diferentes áreas profissionais em que poderão ingressar no seu futuro. No último ano do ciclo de estudos, o MICF proporciona aos seus estudantes a realização de um estágio curricular, de caráter obrigatório, na área de Farmácia Comunitária. Isto vai de encontro ao que está contemplado na Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de janeiro de 2013, que define como parte integrante da formação de um farmacêutico a realização de um período mínimo de 6 meses de estágio em farmácia aberta ao público ou num hospital. Para muitos dos estudantes, este estágio acaba por ser o primeiro contacto com a realidade de uma farmácia e com a logística que esta envolve, dando-lhe a conhecer todas as funções inerentes à profissão de um farmacêutico comunitário e ao papel que este desempenha enquanto agente de saúde pública. Este estágio curricular também se revela crucial para a consolidação de conhecimentos e aprendizagem de novas valências, complementando deste modo as vertentes teórica e prática adquiridas nas diferentes unidades curriculares que integram o plano de estudos do MICF.

A Farmácia Comunitária continua a ser um dos principais campos de atuação do farmacêutico, sendo este um local privilegiado para o contacto direto com a população. A sua ampla cobertura geográfica e as robustas competências técnico-científicas dos profissionais que nela trabalham, fazem da farmácia um local de eleição na prestação de serviços de saúde à comunidade, sendo muitas vezes o primeiro sítio ao qual as pessoas se dirigem na tentativa de resolver transtornos de saúde menores. Por isso, torna-se preponderante que o farmacêutico seja um profissional capaz de aconselhar e promover o uso correto e racional dos medicamentos e de prestar cuidados no apoio à saúde da população, podendo assim evitar deslocações desnecessárias a outros serviços de saúde. De facto, o farmacêutico pode ter um papel ativo em diversas áreas, como na gestão e otimização da terapêutica, na administração de medicamentos, na promoção de comportamentos saudáveis, na determinação de parâmetro bioquímicos, entre outras. Hoje em dia, o espectro de atividades executadas pelo farmacêutico é bastante amplo, sendo cada vez mais os serviços essenciais à saúde que são disponibilizados, quer seja numa dimensão mais preventiva ou numa dimensão terapêutica. (Ordem dos Farmacêuticos, [s.d.]).

Escolhi realizar o meu estágio em Farmácia Comunitária na Farmácia de Celas, localizada em Coimbra. Este decorreu entre os dias 5 de abril e 31 de julho de 2021, perfazendo as 670h obrigatórias que teria de completar. Durante este período de 4 meses, estive sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre, a proprietária e Diretora Técnica da Farmácia de Celas. No entanto, fui também guiado e apoiado por toda a equipa técnica, que se revelou essencial para a aprendizagem de novas competências e para a minha evolução enquanto profissional.

Este relatório tem como finalidade a apresentação da minha visão crítica relativamente a este estágio em Farmácia Comunitária e a tudo o que envolveu essa experiência. Esta será exposta sob a forma de uma análise SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), em que serão analisados os pontos fortes e os pontos fracos, numa perspetiva interna, e as oportunidades e as ameaças, numa perspetiva externa, que se evidenciaram nos 4 meses de estágio.

## **2. Farmácia de Celas: considerações gerais**

A Farmácia de Celas foi fundada em 1957, tendo nessa altura a designação de “Farmácia Montes Claros”. Esta estava inicialmente localizada na Rua António José D’Almeida. Vários anos mais tarde, houve uma mudança de instalações para a Avenida Armando Gonçalves, com a intenção de melhorar os serviços prestados aos seus utentes (Farmácia de Celas, [s.d.]). Atualmente, a Farmácia de Celas situa-se no edifício n.º 279 da Estrada de Coselhas, próximo da Circular Interna e da Circular Externa de Coimbra. Estas acabam por ser duas das vias que são preferencialmente utilizadas para aceder a diversas unidades hospitalares da cidade, nomeadamente ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), ao Hospital Pediátrico, ao Hospital CUF Coimbra e ao Hospital da Luz, tendo implicações diretas na diversidade de utentes que se deslocam à Farmácia de Celas.

A equipa de trabalho da Farmácia de Celas é constituída por seis elementos: a Dra. Cláudia Silvestre (Diretora Técnica), a Dra. Catarina Moreira (Farmacêutica), a Dra. Rita Teixeira (Farmacêutica), a Dra. Diana Costa (Farmacêutica), a Cristina Melo (Ajudante Técnica) e a Isabel Marques (Auxiliar).

A Farmácia de Celas encontra-se em funcionamento de segunda a sexta, das 8h30 às 20h00, e aos sábados, das 9h00 às 13h30.

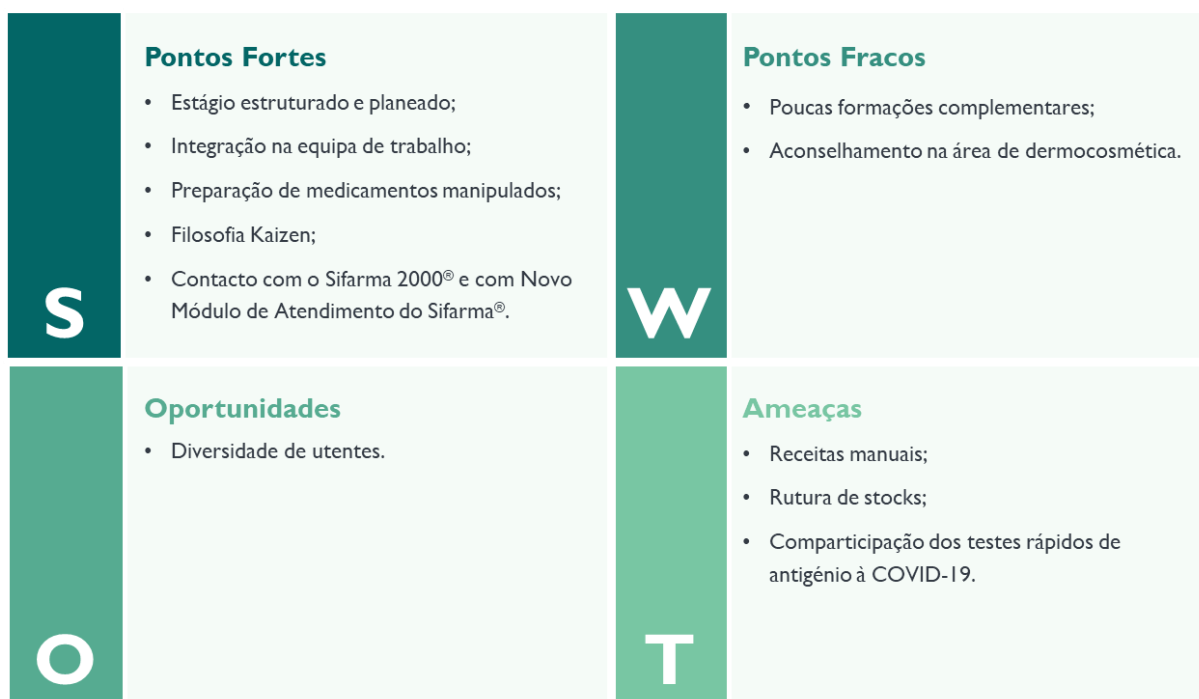
A nível de infraestruturas, a Farmácia de Celas está segmentada em duas zonas distintas: a zona de *back-office* e a zona de atendimento. Esta última possui três balcões de atendimento



em funcionamento e três gabinetes de atendimento personalizado, que permitem prestar aos seus utentes os mais variados serviços, como medição de parâmetros bioquímicos, administração de vacinas fora do plano Nacional de Vacinação, consultas de nutrição, consultas de podologia, massagem terapêutica de *shiatsu*, fotodepilação, entre outros.

### 3. Análise SWOT

Este relatório foi estruturado com base num método de análise que se designa por SWOT, nome que resulta da junção das iniciais das palavras inglesas *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*. De seguida, apresento a minha visão crítica, devidamente fundamentada, sobre aqueles que considero terem sido os pontos fortes e os pontos fracos que, a um nível interno, mais se destacaram ao longo da experiência. Para além disso, identifico ainda as principais oportunidades e as ameaças que, a um nível externo, tiveram influência direta no decorrer deste estágio.



**Figura I** - Resumo esquemático da análise SWOT relativa ao estágio em Farmácia Comunitária.

#### 3.1. Pontos Fortes

##### 3.1.1. Estágio estruturado e planeado

Sendo este estágio um dos primeiros contactos com o dia-a-dia de uma farmácia e com toda a logística que envolve, é importante que a formação se vá desenvolvendo de uma forma gradual. O modo como o estágio se foi desenrolando permitiu-me adquirir e consolidar conhecimentos relacionados com as tarefas de *back-office* antes de passar para o balcão de

atendimento. Deste modo, fiquei ciente da relevância destas tarefas e na contribuição que estas poderão ter para um atendimento de qualidade e em tempo útil. Assim, não me senti exposto de forma precoce ao atendimento ao público, que era um dos meus receios iniciais. Por isso, considero que o facto de o meu estágio ter sido dividido em etapas foi um dos principais fatores que contribuiu para que este fosse bem-sucedido.

Durante as primeiras semanas de estágio, as tarefas que me foram delegadas estiveram maioritariamente relacionadas com a parte do *back-office*. Numa primeira fase, comecei por aprender a dar entrada no sistema Sifarma 2000<sup>®</sup> das encomendas diárias dos diferentes fornecedores. Esta tarefa revelou-se de extrema importância, na medida em que pude ter um primeiro contacto com os medicamentos e outros produtos de saúde e bem-estar que chegam diariamente à farmácia. Na receção de encomendas, tive ainda a oportunidade de aprender a interpretar as faturas dos diferentes fornecedores, recordando conceitos como o preço de venda ao público (PVP) e o preço de venda à farmácia (PVF). Durante este processo, fui também alertado para a importância dos códigos *datamatrix* impressos nas cartonagens dos medicamentos, que funcionam como um identificador único destes. Para além disso, percebi de que forma se realiza a gestão dos prazos de validade dos produtos e de que forma são definidas as margens de comercialização para produtos em que é feita a marcação interna de preços. Paralelamente, aprendi também a fazer a gestão dos produtos reservados no Novo Módulo de Atendimento do Sifarma<sup>®</sup> (NMAS). Outra das tarefas em que despendi algum tempo durante todo o período de estágio foi na arrumação de medicamentos nos respetivos locais e na reposição de produtos na zona de atendimento, o que me permitiu ter uma noção abrangente da sua localização.

Com o avançar do tempo, foram-me explicadas mais funcionalidades do sistema Sifarma 2000<sup>®</sup>, nomeadamente como fazer a devolução de um produto ao seu fornecedor e, posteriormente, como fazer a regularização dessa devolução, dependendo se foi ou não aceite. Também tive oportunidade de perceber como é feita a encomenda diária e quais os principais fatores que devem ser tidos em conta.

Nos momentos mais calmos e em que havia menos volume de trabalho, era incentivado a estudar os produtos da farmácia, recorrendo a esquemas de aconselhamento farmacêutico, e a simular atendimentos com os meus colegas estagiários.

A partir do segundo mês do estágio, fui incentivado a passar cada vez mais tempo na área de atendimento, junto aos membros da equipa da Farmácia de Celas. Inicialmente, no papel de observador, pude perceber as diferentes etapas de um atendimento e de que forma era feita interação entre o farmacêutico e o utente. Simultaneamente, iam-me sendo explicadas

as funcionalidades e particularidades do NMAS. Algum tempo depois, à medida que ganhei mais confiança, fui ficando de uma forma natural e gradual mais independente no atendimento, estando sempre alguém da equipa disponível para me auxiliar quando necessário.

### **3.1.2. Integração na equipa de trabalho**

Quando iniciei o meu estágio, não conhecia nenhum dos membros da equipa da Farmácia de Celas, mas senti-me desde logo muito bem acolhido por todos. Constatei que se tratava de uma equipa competente e dinâmica, destacando-se o seu profissionalismo no sentido de proporcionar serviços de qualidade e em que a saúde e o bem-estar do utente são colocados em primeiro plano.

Durante o período que estive na Farmácia de Celas, senti que a equipa esteve sempre empenhada em proporcionar um estágio enriquecedor, promovendo continuamente a aquisição de novos conhecimentos. É de destacar a disponibilidade demonstrada por todos os elementos para partilhar experiências e transmitir conhecimentos, quer referentes à logística interna da farmácia, quer de carácter técnico e científico. No que diz respeito à parte mais relacionada com o aconselhamento farmacêutico, foram-me disponibilizadas as ferramentas necessárias para adquirir noções sobre as principais áreas em que este é feito, para que me conseguisse adaptar às situações que poderiam surgir no balcão de atendimento. Para além disso, saliento a disponibilidade da equipa para me esclarecer as dúvidas que iam surgindo e para me ajudar nos momentos em que sentia mais dificuldades, particularmente quando me encontrava a fazer atendimentos. Considero que este ambiente de entreaajuda que vigora entre os membros da equipa foi essencial para o desenvolvimento de toda a minha aprendizagem durante este estágio. Realço também a crescente confiança que foi sendo depositada em mim, o que se traduziu numa maior autonomia para realizar as minhas funções, e a forma como a equipa me motivou e incentivou, nomeadamente na fase em que iniciei os atendimentos.

Todos os aspetos que até agora referi contribuíram para uma fácil integração na equipa técnica, o que acabou por facilitar a aquisição de competências que considero que poderão ser essenciais para o meu futuro profissional. Por tudo o que foi descrito anteriormente, entendo que este foi um dos pontos fortes do meu estágio.

### **3.1.3. Preparação de medicamentos manipulados**

Apesar da preparação de medicamentos manipulados na farmácia comunitária ser cada vez menos frequente, estes continuam a revelar-se de extrema importância para responder às necessidades individuais de certos utentes ou até mesmo de determinados grupos da

população. Embora a gama de produtos disponibilizados pela indústria farmacêutica seja cada vez maior, continua a recorrer-se aos medicamentos manipulados quando é necessário fazer um ajuste de dose ou da forma farmacêutica às características fisiopatológicas de cada utente. A preparação de medicamentos manipulados permite ainda contornar intolerâncias a certos excipientes que façam parte da composição de determinados medicamentos. Para além disso, possibilitam a associação de dois ou mais princípios ativos não disponíveis no mercado, em casos em que se pretende a sua administração concomitante.

A Farmácia de Celas continua a preparar um número considerável de medicamentos manipulados, quer de uso humano quer de uso veterinário. Esta é uma das áreas em que o farmacêutico pode intervir de forma direta, sendo o responsável por todos os passos desta preparação, tendo sempre como base as “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar”, de forma a garantir a qualidade e a segurança dos mesmos.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de participar na preparação de alguns medicamentos manipulados, como a Suspensão Oral de Propanolol a 5 %, que é utilizada para fins pediátricos. Sob supervisão da farmacêutica responsável, foi solicitado o meu apoio para realizar os cálculos para determinar as quantidades de matérias-primas a utilizar e para preencher a ficha de preparação do medicamento manipulado em questão. Nesta ficha, era necessário registar os dados do utente a quem se destinava o medicamento manipulado, os dados do prescritor, as matérias-primas e as quantidades utilizadas, o procedimento de preparação, o prazo de utilização, os recipientes para acondicionamento, entre outros. Há também um espaço reservado para o cálculo do PVP, que obedece a regras específicas, aprovadas pela Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Após o acondicionamento do medicamento, tive ainda a possibilidade de perceber como se prepara o rótulo recorrendo ao sistema Sifarma 2000<sup>®</sup>. Em suma, considero que o contacto que tive com esta área durante o estágio foi bastante enriquecedora, tendo sido uma oportunidade de recordar e até mesmo ampliar os conhecimentos apreendidos ao longo de todo o MICEF, em particular na unidade curricular de Farmácia Galénica.

#### **3.1.4. Filosofia Kaizen**

O termo *Kaizen*, que numa tradução literal significa “mudar para melhor”, dá nome a uma filosofia japonesa que se encontra atualmente implementada em empresas das mais diversas áreas. Esta filosofia assenta na implementação de práticas de melhoria contínua, sendo incentivada a participação ativa de todos os elementos da equipa de trabalho na resolução de

problemas. Esta é atualmente reconhecida como um pilar da estratégia competitiva a longo prazo de uma organização, pois as melhorias que vão sendo continuamente postas em práticas irão traduzir-se num aumento da produtividade e da rentabilidade (Kaizen Institute, [s.d.]).

Um dos exemplos da aplicação prática da filosofia *Kaizen* na Farmácia de Celas está relacionado com a organização dos espaços, havendo locais específicos e devidamente sinalizados para cada objeto, o que permite economizar tempo na sua procura. Outro dos exemplos prende-se com os quadros informativos presentes na zona de *back-office*, que apresentam indicadores de *performance* da equipa e os objetivos a alcançar, planos de trabalho e distribuição de tarefas, calendarização dos eventos que vão decorrer na farmácia, informação das campanhas em vigor, entre outros. Por fim, posso ainda destacar a criação de duas zonas, junto aos balcões de atendimento, designadas de *cockpit*, onde foram colocados os medicamentos com maior rotação na farmácia. Esta estratégia permitiu diminuir significativamente o tempo despendido para ir à zona de *back-office* buscar a medicação, aumentando assim a interação com o utente.

De uma forma geral, todo este conceito de organização foi bastante positivo para o meu estágio, na medida em que permitiu aumentar a eficiência na realização de algumas tarefas, ao diminuir o tempo despendido em cada uma delas, acabando por se traduzir em melhorias significativas no desempenho de toda a equipa. Com este contacto, também me pude aperceber da importância que o conceito de melhoria contínua representa para o bom funcionamento de uma empresa.

### **3.1.5. Contacto com o Sifarma 2000<sup>®</sup> e com o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma<sup>®</sup>**

Atualmente, a Farmácia de Celas utiliza simultaneamente dois programas para auxiliar nos processos de gestão interna e de atendimento – o Sifarma 2000<sup>®</sup> e o NMAS. Até ao momento, ainda não tinha contactado fisicamente com nenhum destes dois *softwares*. Nas aulas teórico-práticas da unidade curricular de Organização e Gestão Farmacêutica, pude perceber algumas das principais funcionalidades do Sifarma 2000<sup>®</sup>, mas, como nesse período as aulas estavam a ser lecionadas remotamente, acabei por não ter um contacto direto com este. No meu estágio de verão em Farmácia Comunitária, também não tive oportunidade de trabalhar com este sistema, uma vez que a farmácia em questão utilizava o 4DigitalCare<sup>®</sup>.

O NMAS é utilizado na parte do atendimento e do processamento das vendas e na gestão dos produtos reservados. Por comparação com o Sifarma 2000<sup>®</sup>, o NMAS revelou-se

um sistema mais intuitivo e visualmente mais apelativo, o que acaba por simplificar alguns dos processos associados ao processo do atendimento.

Durante o meu estágio, contactei diariamente com estes dois programas, o que se revelou fundamental para a aquisição de competências práticas em ambos. Tendo em conta que estes são os *softwares* utilizados pela maioria das farmácias comunitárias, considero que a consolidação de conhecimentos nestes constitui um dos pontos fortes deste estágio.

## **3.2. Pontos Fracos**

### **3.2.1. Poucas formações complementares**

Nesta fase inicial de contacto com o mundo da Farmácia Comunitária, considero particularmente pertinente a existência de formações complementares dadas pelos vários organismos e entidades, de forma dar a conhecer alguns dos produtos que estão disponíveis no mercado. Estas formações revelam-se essenciais para que seja providenciado um melhor aconselhamento ao utente.

Embora tenha tido a oportunidade de participar em algumas formações (mais especificamente, duas em formato *online* e duas presenciais), considero que o seu número foi um pouco reduzido. De facto, o contexto pandémico que se vivia na altura em que iniciei o estágio pode ter tido influência neste número. Assim, considero este como um dos pontos fracos, pois gostaria de ter participado em mais formações, principalmente na área da dermocosmética, para poder ampliar os meus conhecimentos relativos às diferentes linhas de produtos presentes na farmácia.

### **3.2.2. Aconselhamento na área da dermocosmética**

A Farmácia de Celas trabalha com várias marcas e gamas de produtos cosméticos, escolhidos de acordo com o tipo de clientes e as suas principais necessidades. Quando me deparei com a quantidade produtos disponíveis, senti desde logo que iria ter dificuldades no seu aconselhamento, pois não considerava que tinha os conhecimentos suficientes para tal. Apesar da unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética fornecer bases importantes nesta área, chegamos ao estágio de Farmácia Comunitária sem conhecer detalhadamente cada uma das marcas. A equipa incentivou-me a estudar os diferentes produtos, recorrendo a materiais disponibilizados pelas marcas, mas os 4 meses de estágio acabam por ser insuficientes para adquirir os conhecimentos necessários para proporcionar um correto aconselhamento ao utente. Atendendo a que existem diversos outros estabelecimentos comerciais a vender

produtos cosméticos, é um aconselhamento de qualidade que vai distinguir as farmácias perante esses locais.

Ainda que considere que houve uma evolução positiva dos meus conhecimentos, foram poucos os atendimentos que terminei sem pedir auxílio a algum membro da equipa. Reforço o facto de toda a equipa se mostrar disponível para me dar apoio e para me ajudar a contornar este ponto fraco.

### **3.3. Oportunidades**

#### **3.3.1. Diversidade de utentes**

Tendo em consideração a atual localização da Farmácia de Celas, é expectável que uma grande fração dos utentes desta sejam pessoas vindas de consultas nas múltiplas unidades hospitalares em redor. Efetivamente, foram vários os casos em que os utentes referiam que se encontravam ali apenas de passagem, sendo oriundos de diferentes pontos do nosso país. Por um lado, este facto acaba por dificultar a fidelização destes utentes, uma vez que as suas deslocações à farmácia estão dependentes das idas aos serviços de saúde nas proximidades. Por isso, torna-se importante causar uma boa primeira impressão ao utente e proporcionar-lhe um atendimento de qualidade, para que numa próxima oportunidade volte a recorrer aos serviços da farmácia.

Do ponto de vista do meu estágio, entendi esta diversidade de utentes como uma oportunidade, uma vez que me permitiu contactar com uma grande variedade de situações. O contacto com utentes de várias faixas etárias e que se diferenciam pelas realidades económicas e sociais em que vivem e pelos seus níveis de literacia em saúde, permitiu-me melhorar as minhas capacidades de comunicação e de adaptação perante diferentes situações. Esta heterogeneidade de atendimentos enfatizou a importância de adequar a abordagem e o discurso perante o utente que temos à nossa frente. Com isto, sinto que saí do estágio mais bem preparado para lidar com as variadas situações que possam vir a surgir no futuro.

### **3.4. Ameaças**

#### **3.4.1. Receitas manuais**

A atual legislação dita que a prescrição de medicamentos e outras tecnologias de saúde participadas tem de ser feita eletronicamente, a não ser que se verifique uma das situações excecionais que estão legalmente contempladas. A prescrição manual justifica-se apenas nos casos de falência do sistema informático, de inadaptação fundamentada do prescriptor, de prescrição no domicílio ou de até um máximo de 40 receitas por mês (Infarmed, 2018).

A longo do estágio, foram-me explicadas várias vezes todas as especificidades de uma receita manual, tendo sido alertado para os múltiplos elementos que devem ser incluídos de forma obrigatória, para que os medicamentos possam ser comparticipados. Assim, quando se é confrontado com uma destas receitas, de uma forma geral, é necessário ter em atenção: o modelo da receita, a identificação da exceção que justifica a utilização da receita manual, os dados do utente, a entidade financeira responsável, a existência de um regime especial de comparticipação, a vinheta que identifica o prescriptor, a identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta, o número de medicamentos e de embalagens prescritos, a assinatura do prescriptor e a data de prescrição (Infarmed, 2018). Face ao elevado número de elementos que precisam de ser conferidos, senti-me sempre um pouco inseguro nos atendimentos em que me deparei com receitas manuais, pois a probabilidade de cometer um erro é bastante superior comparativamente aos casos em que há prescrição eletrónica.

Outro dos problemas que surge frequentemente neste tipo de receitas é a difícil compreensão do que vem descrito. Por vezes, a caligrafia do prescriptor é de complicada perceção, sendo de acentuada importância a sua descodificação, pois não pode haver margem para erro na interpretação dos princípios ativos e das dosagens prescritas.

Assim sendo, nestes casos, recorri frequentemente à equipa técnica da farmácia, no sentido de me auxiliar e, ao mesmo tempo, evitar a ocorrência de erros eventualmente prejudiciais para o utente.

### **3.4.2. Rutura de stocks**

A gestão de *stocks* revela-se de extrema importância para satisfazer as necessidades dos utentes. Tendo em conta a heterogeneidade de situações que aparecem diariamente na Farmácia de Celas, fazer essa gestão é uma tarefa imprescindível e bastante desafiante.

A gestão dos *stocks* físicos acaba por ser bastante influenciada pela disponibilidade dos medicamentos nos distribuidores, havendo medicamentos que se encontram esgotados ou que apenas estão disponíveis em pequenas quantidades. Nestas situações, nem todos os utentes compreendem que não se trata de um problema interno da farmácia, o que pode comprometer uma nova ida do utente a esta. Tendo em consideração que uma porção dos utentes a Farmácia de Celas se encontra de passagem por Coimbra, tudo isto ganha ainda mais relevância, porque se determinado medicamento não estiver disponível no momento, o utente provavelmente não voltará para o comprar e poderá criar na sua cabeça uma imagem negativa da farmácia.



De forma a tentar minimizar estas situações, era feita diariamente a verificação juntos dos fornecedores da disponibilidade dos medicamentos que não eram entregues na encomenda diária por se encontrarem esgotados.

### **3.4.3. Comparticipação dos testes rápidos de antígeno à COVID-19**

A partir do dia 1 de julho de 2021, os testes rápidos de antígeno (TRAg) à COVID-19 passaram a ser 100 % comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS), com o objetivo de intensificar a testagem por parte da população, identificando de forma precoce casos assintomáticos. Cada pessoa poderia usufruir de até 4 testes gratuitos por mês, desde que não tivesse o esquema vacinal completo há mais de 14 dias ou desde que não tivesse um certificado de recuperação válido. Este regime de comparticipação também não se aplicava a menores de 12 anos de idade (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2021).

De uma forma geral, as farmácias foram surpreendidas pelas notícias difundidas pela comunicação social que davam conta deste regime transitório de comparticipação, não estando devidamente preparadas para todo o processo que se iria seguir.

Este serviço exigia uma elevada carga burocrática e administrativa, pois, para além de ser necessário recolher vários dados pessoais do utente, este tinha ainda de assinar um consentimento informado e um compromisso de honra, no qual declarava que reunia os critérios para que o teste fosse comparticipado pelo SNS. Após a realização do teste, era ainda necessário elaborar e enviar o certificado com os resultados do teste para o utente e comunicar esse resultado às autoridades de saúde. A demora nestes processos, aliada com a intensa procura registada nas primeiras semanas, levou a que parte dos recursos humanos da farmácia estivessem alocados quase de forma exclusiva a estas funções. Nos primeiros dias, notou-se que algumas tarefas essenciais no dia-a-dia da farmácia ficaram para segundo plano, uma vez que o volume de trabalho era bastante grande. Considero que foi uma ameaça ao meu estágio, na medida em que houve uma diminuição da diversidade de tarefas que executei, sobretudo às quintas-feiras e sextas-feiras, que eram os dias de maior afluência.

No entanto, podemos sempre olhar para as situações e avaliá-las de um outro prisma. Estes dias mais movimentados contribuíram para que eu aprendesse a lidar melhor em contextos de grande pressão e em momentos de maior *stress*.

## **4. Casos Clínicos**

### **Caso Clínico I**

Utente do sexo feminino, na faixa etária dos 40 anos, apresentou-se na farmácia com queixas de ardor e desconforto ao urinar. Revelou também que sentia uma sensação constante de necessidade de urinar, mas que, quando se deslocava à casa de banho, apenas conseguia libertar pequenas quantidades de urina.

Posto isto, questioneei a utente se tinha notado alguma alteração na cor da urina, que remetesse para a presença de sangue, ou se tinha tido febre. A resposta da utente foi negativa para ambas as questões. Perguntei há quanto tempo é que os sintomas que descreveu perduravam. A utente referiu que se sentia assim há cerca de dois dias e que estes sintomas se iniciaram pouco depois de uma viagem em que reteve durante muito tempo a urina na bexiga. Expliquei-lhe que estes eram sintomas característicos de uma infeção urinária numa fase ainda inicial e que esta situação poderia ser resolvida com a toma de um suplemento à base de plantas. Nesse sentido, sugeri o Advancis® Urivial SOS, em ampolas. Este suplemento alimentar é recomendado tanto para prevenir como para aliviar os sintomas associados a uma infeção do trato urinário. Este contém na sua constituição uva-ursina (ação diurética, antisséptica e anti-inflamatória), urze (ação antisséptica e diurética), bétula (ação diurética e anti-inflamatória), mirtilo (que impede a adesão das bactérias patogénicas às paredes das vias urinárias), entre outros. Para além disso, contém também um alto teor de Vitamina B6, que vai ajudar no normal funcionamento do sistema imunitário (Advancis, [s.d.]). Informe-i a utente sobre a posologia (uma ampola ao pequeno-almoço e uma ampola ao jantar) e reforcei a importância da ingestão abundante de água como uma mais-valia no tratamento. Por fim, adverti para a necessidade de consultar um médico caso não existisse um alívio dos sintomas.

### **Caso Clínico II**

Utente do sexo feminino, na faixa etária dos 60 anos, dirige-se à farmácia para comprar os medicamentos que lhe foram prescritos pelo médico. Enquanto executava os procedimentos habituais, a senhora dirigiu-se a mim perguntando-me se a poderia ajudar com uma situação. A senhora relatou que o seu marido apresentava desde há alguns dias a região anal e as regiões adjacentes bastante avermelhadas e com pequenas borbulhas, que lhe davam algum prurido. Para além disso, refere que o marido se queixa de irritação, dor e de uma pressão na zona do ânus, apresentando uma pequena saliência no local. A utente contou ainda que o senhor não se quer dirigir ao médico, nem mesmo à farmácia da sua zona de residência, apesar da sua insistência.

Os sintomas descritos apontam para uma situação de crise hemorroidal. Perguntei há quanto tempo é que tinham aparecido estes sintomas. A utente respondeu que estes se manifestavam há uns 4 ou 5 dias, mas que já não era a primeira vez que isto lhe acontecia. Tentei também perceber que outros problemas de saúde o senhor poderia ter e que medicação tomava atualmente.

Após avaliar toda a situação, resolvi recomendar a espuma de limpeza Procto-Eze® para higiene da zona perianal. A sua composição à base de extratos naturais vai ajudar a suavizar e a refrescar toda aquela zona, sendo importante para coadjuvar o tratamento. Aconselhei também uma pomada para aplicação local, a NeoFiteroid® bioPomada, para alívio da dor, do ardor e do prurido. Este é um produto à base de complexos moleculares vegetais que lhe conferem uma ação lubrificante, protetora e refrescante (Aboca, [s.d.]). A senhora acabou por confidenciar que já tinha esta pomada em casa, pelo que acabou por não a levar. Sugeri a utilização desta pomada após a evacuação e depois de uma lavagem cuidada de toda a zona anal e perianal, sendo que esta poderia ser utilizada várias vezes ao dia. Por fim, recomendei ainda a toma de um venotrópico, tendo sugerido o Daflon® 1000, em que as substâncias ativas são os bioflavonoides. Expliquei cuidadosamente a posologia que deveria ser seguida, apesar de esta estar descrita na embalagem – durante os períodos de crise hemorroidária: nos primeiros 4 dias, tomar 1 comprimido 3 vezes ao dia, nos 3 dias seguintes, diminuir para 1 comprimido duas vezes ao dia. Depois, deve fazer-se a posologia de manutenção – 1 comprimido por dia (Infarmed, 2020). Para tratamento da irritação na zona perianal, sugeri ainda a utilização de Bepanthen® Creme, para haver uma regeneração da pele nesses locais (Bayer, [s.d.]). Caso os sintomas não melhorassem nos dias seguintes, aconselhei a senhora a incentivar o marido a consultar um médico

Para terminar, deixei algumas medidas farmacológicas que poderiam auxiliar no tratamento, como: evitar o consumo de alimentos muito condimentados, picante, álcool, café; fazer banhos de assento com água tépida várias vezes ao dia; aumentar a ingestão de alimentos ricos em fibras e a ingestão de fluidos; evitar períodos prolongados na sanita; entre outros.

### **Caso Clínico III**

Utente do sexo feminino, na faixa etária dos 30 anos, desloca-se à farmácia para tentar resolver a tosse que persiste há alguns dias. Questionei há quanto tempo tinha surgido essa tosse e se já tinha tomado algum medicamento na tentativa de atenuar o problema. A utente respondeu que andava assim há cerca de uma semana e que ainda não tinha tomado nada. Perguntei se se tinha apercebido de ter desenvolvido mais algum tipo de sintomas, mas a

senhora respondeu negativamente. Após mais algumas questões, percebi que se tratava de uma tosse produtiva, sendo a libertação e secreções mais intensa durante o período da manhã.

Recomendei à utente a toma de Grintuss<sup>®</sup> Adult, um xarope que contém na sua composição mel e complexos moleculares de grindélia, tanchagem e helicriso. Este produto é classificado como um dispositivo médico e está indicado tanto para tosse seca, como para tosse produtiva. Este vai ter um efeito barreira sobre a mucosa, protegendo-a do contacto com agentes irritantes, vai promover a eliminação do muco e vai ter uma ação lubrificante a nível da faringe. Expliquei à utente que poderia tomar duas colheres doseadoras de xarope entre duas a quatro vezes por dia (Aboca, [s.d.]). Por fim, alertei para a necessidade de consultar um médico, caso os sintomas persistissem.

## **5. Considerações Finais**

A elaboração do presente relatório permitiu-me refletir de forma mais profunda sobre a experiência que vivenciei nos 4 meses de estágio e sobre a importância que este teve enquanto uma das etapas finais do MICF. O estágio deve ser encarado como uma peça chave do plano de formação de um farmacêutico, uma vez que tem um papel fundamental não só na consolidação de conhecimentos técnicos e científicos adquiridos nas diferentes unidades curriculares do curso, mas também no desenvolvimento de novas competências. Este acaba por ser um período de grande crescimento pessoal e profissional, no qual se desenvolvem competências e valores imprescindíveis para o adequado exercício da profissão. Para além disso, o estágio proporciona um contacto mais direto com a realidade profissional antes de finalizar o curso. Deste modo, temos a oportunidade de ter uma perspetiva mais clara sobre a logística que envolve o dia-a-dia de uma farmácia e sobre as funções desempenhadas pelo farmacêutico comunitário e o seu contributo para o bem-estar da comunidade que o rodeia.

Numa reflexão mais introspetiva, considero que foi notória a minha evolução à medida que o estágio se ia desenrolando. Senti que houve um desenvolvimento progressivo das minhas competências técnicas, mas também de outras valências mais relacionadas com a parte humana e social. De facto, no dia-a-dia de uma farmácia comunitária, somos confrontados com sucessivos desafios que põem à prova os nossos conhecimentos e que nos permitem colocar em prática o que aprendemos nos 5 anos de curso. Nesse sentido, a Farmácia de Celas ofereceu-me uma preparação notável e experiência prática fundamental para o meu futuro profissional, dando-me ao mesmo tempo uma noção clara do ritmo de trabalho intrínseco a uma farmácia comunitária. Por tudo isto, considero que este estágio curricular representa,

sem dúvida, uma mais-valia para o futuro profissional dos estudantes, seja qual for a área que sigam no futuro.

Por último, resta-me agradecer a toda a equipa técnica da Farmácia de Celas pelo acompanhamento diário, pelo empenho em proporcionar-me um estágio completo e enriquecedor e por todos os conhecimentos e valores transmitidos.

## 6. Referências Bibliográficas

ABOCA - **Grintuss® Adult Xarope** [Consultado a 24 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.aboca.com/pt-pt/produto/grintuss-adult-xarope/>>.

ABOCA - **NeoFitoroid® Biopomada** [Consultado a 24 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.aboca.com/pt-pt/produto/neofitoroid-biopomada-2/>>.

ADVANCIS - **ADVANCIS® URIVAL SOS** [Consultado a 24 de setembro 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.advancispharma.com/pt/cuidados-femininos/advancis-urival-sos/>>.

BAYER - **Bepanthen® Creme** [Consultado a 24 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.bepanthen.pt/gama-bepanthen/cremes-queimaduras-e-irritacoes/bepanthen-creme>>.

**Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013.** Jornal Oficial da União Europeia [Consultado a 15 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:354:0132:0170:pt:PDF>>.

FARMÁCIA DE CELAS - **Farmácia de Celas** [Consultado a 16 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.farmaciadecelas.pt/index/index/page/inaicio>>.

INFARMED, I.P. - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**, 2018 [Consultado a 16 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:[https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=>](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=>)>.

INFARMED, I.P. - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.** Legislação Farmacêutica Compilada, 2004 [Consultado a 23 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:[https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)>

INFARMED, I.P. – **Resumo das Características do Medicamento: Daflon® 1000**, 2020. [Consultado a 24 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml;jsessionid=uaED-lmw-DrXCpt0drUcAp38aOSnM5oIKzII NfjG.fo2>>.

INSTITUTO NACIONAL DE SAÚDE DOUTOR RICARDO JORGE - **Testes rápidos de antigénio passam a ser compartilhados a 100%**, 2021. [Consultado a 27 de setembro de 2021]. Disponível na Internet:<URL:<http://www.insa.min-saude.pt/testes-rapidos-de-antigenio-passam-a-ser-compartilhados-a-100/>>.

KAIZEN INSTITUTE - **What is KAIZEN™** [Consultado a 24 de setembro 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.kaizen.com/what-is-kaizen.html>>.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária** [Consultado a 16 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: URL:<https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>>.

**Portaria 769/2004**. Diário da República, I Série-B [Consultado a 18 de setembro de 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://dre.pt/application/conteudo/517633>>.

# **PARTE III**

## **Monografia**

**“Alterações Vasculares na Doença de Alzheimer”**

Orientado pela Professora Doutora Armanda Santos



## Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é considerada a principal causa de demência a nível mundial, representando cerca de 60 a 70 % do número total de casos diagnosticados. A DA é uma doença neurodegenerativa crónica do Sistema Nervoso Central (SNC), que tem na sua base mecanismos fisiopatológicos bastante complexos, que ainda não estão totalmente esclarecidos. Dada a crescente incidência e prevalência da DA, torna-se ainda mais urgente conhecer a sua etiologia e os mecanismos que estão na sua base. Os dois principais marcadores patológicos da DA são os agregados extracelulares do peptídeo  $\beta$ -amiloide e os agregados da proteína tau hiperfosforilada que se acumulam no interior dos neurónios.

As alterações da vasculatura cerebral, que muitas vezes precedem ou acompanham o desenvolvimento da DA, podem ter um papel patogénico relevante no desenrolar desta doença. Surgem cada vez mais evidências de que há uma forte componente vascular na DA, sendo que esta vertente ainda não foi muito estudada. De facto, vários estudos clínicos e patológicos demonstram que os efeitos provocados pelos mecanismos da DA são agravados pela presença de lesões a nível da vasculatura cerebral, antecipando o aparecimento de sintomas que evidenciam a existência de comprometimento cognitivo. Esta é uma área à qual deve ser dada uma maior importância, podendo abrir caminho para novas abordagens na prevenção, diagnóstico e até mesmo tratamento deste que é um dos maiores desafios da saúde dos tempos atuais.

Esta monografia vai focar-se nas principais alterações da vasculatura cerebral que surgem na DA. Estas alterações vão ter um grande impacto na homeostase cerebral, tendo também implicações na *clearance* do peptídeo  $\beta$ -amiloide e de outros metabolitos tóxicos. Nesse seguimento, vão ser abordadas com mais detalhe três das principais alterações cerebrovasculares: a Angiopatia Amiloide Cerebral (AAC), a Aterosclerose Intracraniana e as alterações que surgem na Barreira Hematoencefálica (BHE), realçando a sua eventual relação com os mecanismos patológicos que estão subjacentes à DA.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Demência; Doenças Cerebrovasculares; Alterações Vasculares; Comprometimento Cognitivo; Angiopatia Amiloide Cerebral; Aterosclerose Intracraniana; Barreira Hematoencefálica.

## **Abstract**

Alzheimer's Disease (AD) is considered the most common cause of dementia worldwide, representing approximately 60 to 70 % of all diagnosed cases. AD is a chronic neurodegenerative disease of the Central Nervous System (CNS), with complex pathophysiological mechanisms that are still not fully understood. Considering the growing incidence and prevalence of AD, it is even more urgent to understand the etiology and the mechanisms involved in AD. The two main neuropathological hallmarks of AD are the extracellular accumulation of protein  $\beta$ -amyloid aggregates and the accumulation of hyperphosphorylated tau protein aggregates inside the neuron.

Changes in the cerebral vasculature, which often precede or accompany the development of AD, may play a relevant pathogenic role in the development of this disease. There is increasing evidence that exists a strong vascular component in AD, and this topic has not been much explored. In fact, several clinical and pathological studies show that the effects caused by AD mechanisms are aggravated by the presence of lesions in the cerebral vasculature, anticipating the onset of cognitive symptoms of the disease. It should be given more attention to vascular dysfunction role in AD because it can create new ways for prevention, diagnosis and therapy for one of the greatest health challenges of our times.

This monography focuses on the main changes in the cerebral vasculature that occur in AD, which has a significant impact on cerebral homeostasis and has implications on the clearance of  $\beta$ -amyloid peptide and other toxic metabolites. Therefore, three of the main cerebrovascular dysfunctions will be analysed in more detail: Cerebral Amyloid Angiopathy (CAA), Intracranial Atherosclerosis and pathological changes in Blood-Brain Barrier (BBB), highlighting its possible relation with the pathological mechanisms of AD.

**Keywords:** Alzheimer's Disease; Dementia; Cerebrovascular Disease; Vascular Dysfunctions; Cognitive Impairment; Cerebral Amyloid Angiopathy; Intracranial Atherosclerosis; Blood-Brain Barrier.

## **Lista de Abreviaturas**

**AAC** - Angiopatia Amiloide Cerebral

**AICD** – Domínio Intracelular da Proteína Precursora Amiloide

**APP** - Proteína Precursora Amiloide

**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

**A $\beta$**  –  $\beta$ -amiloide

**BACE-I** -  *$\beta$ -site APP cleavage enzyme*

**BHE** - Barreira Hematoencefálica

**CCV** - Comprometimento Cognitivo Vascular

**CSF** - Líquido Cefalorraquidiano

**DA** - Doença de Alzheimer

**GLUT-I** - Transportador de Glicose I

**JAM** - Moléculas de Adesão Juncional

**LDLs** - Lipoproteínas de Baixa Densidade

**LPRI** - *Low-density Lipoprotein Receptor-related Protein 1*

**MAPT** - *Microtubule Associated Protein Tau*

**mGluR5** - Receptor Metabotrópico de Glutamato 5

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

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**PET** - Tomografia por Emissão de Positrões

**PSEN-1** - Presenilina 1

**PSEN-2** - Presenilina 2

**RAGE** - *Receptor for Advanced Glycation End-products*

**ROS** - Espécies Reativas de Oxigênio

**SNS** - Sistema Nervoso Central

**VLDLR** - *Very Low-density Lipoprotein Receptor*

## I. Introdução

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define demência como uma síndrome, normalmente de natureza crônica ou progressiva, em que há uma deterioração da função cognitiva superior àquela que é esperada no normal processo de envelhecimento (World Health Organization, 2021).

Em 2020, existiam mais de 50 milhões de pessoas a viver com demência no mundo inteiro. As previsões dos especialistas apontam para que estes números possam duplicar a cada 20 anos, podendo atingir-se os 82 milhões de casos em 2030, o que se deve em parte ao envelhecimento demográfico (Alzheimer's Disease International, [s.d.]). Tendo em conta os números apresentados, a demência é hoje reconhecida como uma das principais causas de incapacidade e dependência entre as pessoas com idades mais avançadas. Para além disso, a demência tem também repercussões nos cuidadores, nos familiares e na sociedade em geral (World Health Organization, 2021).

A demência pode ter como causas subjacentes uma variedade de doenças que afetam o cérebro, sendo que doença de Alzheimer (DA) é a mais comum nas pessoas com mais de 60 anos de idade (World Health Organization, 2021).

A integridade estrutural e funcional do cérebro humano está fortemente dependente da existência de um equilíbrio entre as exigências energéticas impostas pela atividade neuronal e a entrega dos substratos através da corrente sanguínea (Iadecola, 2004). O cérebro consome cerca de 20 % da totalidade do oxigénio e da glicose do corpo humano, que são transportados até lá através do fluxo sanguíneo, tendo também de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). As altas necessidades energéticas e a quase inexistência de reservas a nível dos tecidos locais fazem com que o cérebro seja um órgão altamente dependente da regulação do fluxo sanguíneo, da saúde vascular e do sistema cardiovascular. Caso o fluxo sanguíneo não seja adequado para satisfazer as necessidades energéticas ou caso ocorra alguma interrupção do fluxo sanguíneo, a função cerebral cessa em segundos, ocorrendo danos irreversíveis nos constituintes celulares em minutos (Iadecola, 2004)(Kisler *et al.*, 2017).

Existem várias evidências de que as alterações que afetam o fluxo sanguíneo cerebral vão também ter uma contribuição importante para o desenvolvimento da DA (Iadecola, 2019). As alterações cerebrovasculares vão acentuar o declínio cognitivo e a morte neuronal provocadas pelos processos fisiopatológicos envolvidos na DA. As doenças da vasculatura cerebral são atualmente reconhecidas com um dos fatores de risco *major* para o desenvolvimento da DA, estando também associadas a uma menor *performance* na maioria dos

domínios cognitivos. Alguns estudos sugerem que durante a fase pré-clínica da DA, as alterações vasculares estão entre as primeiras alterações a ser detetadas, ocorrendo antes de outros biomarcadores utilizados mais frequentemente na prática clínica, onde se incluem biomarcadores imagiológicos e biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (CSF), baseados nos níveis de peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), de peptídeo  $A\beta$ -42, de proteína tau fosforilada e de proteína tau total (Sweeney *et al.*, 2019). Por isso, torna-se importante tentar perceber qual a relação entre este tipo de patologias e a DA, de forma a definir novos biomarcadores fidedignos que possam contribuir para o diagnóstico precoce da doença ou até mesmo para encontrar novos alvos terapêuticos.

Nesta monografia, vai ser feita uma abordagem geral às principais características e manifestações clínicas da DA, aos mecanismos moleculares subjacentes aos processos neurodegenerativos e ao processo de diagnóstico. Para além disso, vão ser discutidas as interações que poderão existir entre algumas das doenças cerebrovasculares e a DA e o seu potencial envolvimento no desenvolvimento e progressão desta doença neurodegenerativa.

## **2. Doença de Alzheimer**

A DA é uma doença neurodegenerativa crónica do Sistema Nervoso Central (SNS), de natureza progressiva e irreversível, que tem subjacentes mecanismos fisiopatológicos bastante complexos (Lane *et al.*, 2018). Esta é considerada a principal causa de demência a nível mundial, uma vez que representa aproximadamente entre 60 a 70 % da totalidade dos casos diagnosticados (Alzheimer's Association, 2021) (World Health Organization, 2021).

Os dois principais marcadores patológicos da DA são os agregados extracelulares do peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), na forma de placas senis, e os agregados da proteína tau hiperfosforilada no interior dos neurónios, na forma de emaranhados neurofibrilares. A DA também está associada a processos de inflamação, à desregulação da resposta imunológica, a lesões vasculares, a *stress* oxidativo, a disfunção mitocondrial e a toxicidade medida pelo cálcio. Estes mecanismos parecem ter um papel importante na patogénese da DA, contribuindo para o aparecimento de danos neuronais que se refletem na disfunção da atividade sináptica e na neurodegeneração (Sun *et al.*, 2018) (Tarawneh, 2020).

Tendo por base as características fenotípicas e os fatores de risco genéticos apresentados pelos indivíduos com DA, podem distinguir-se duas formas clínicas desta doença: a forma esporádica e a forma familiar. A grande maioria dos indivíduos têm a forma esporádica da DA, que se caracteriza por um início tardio das manifestações clínicas. O aparecimento dos

sintomas ocorre, em média, a partir dos 80 anos de idade (Jagust, 2018) (Masters *et al.*, 2015). O desenvolvimento desta forma da doença advém de uma complexa interação entre fatores de risco genéticos e ambientais. O gene que codifica a Apolipoproteína E  $\epsilon 4$  representa o maior fator de risco genético para o desenvolvimento da DA esporádica. Para além disso, foram também identificados mais de 20 fatores de risco genéticos relacionados com a resposta inflamatória, o metabolismo do colesterol e a via endocítica, nomeadamente com os processos de reciclagem dos endossomas (Lane *et al.*, 2018). A forma autossómica dominante da DA, também designada por forma familiar, é muito mais rara, representando apenas cerca de 1 % dos casos diagnosticados. Nestes casos, os sintomas da doença começam geralmente a manifestar-se no intervalo de idades que vai desde os 30 aos 65 anos. Os indivíduos que apresentam esta condição herdaram dos seus progenitores mutações nos genes que codificam a Proteína Precursora Amiloide (APP), ou a Presenilina 1 (PSEN-1), ou a Presenilina 2 (PSEN-2), as quais promovem uma produção excessiva de  $A\beta$  ou o aparecimento de formas aberrantes da mesma (Abeyinghe *et al.*, 2020) (Masters *et al.*, 2015).

Apesar das diferenças que apresentam, estas duas formas clínicas da DA acabam por ter pontos em comum, no que diz respeito à distribuição dos agregados da proteína  $A\beta$  e ao padrão de acumulação da proteína tau no cérebro, assim como no padrão de hipometabolismo da glicose e na atrofia cerebral que ocorre nessas regiões (Jagust, 2018).

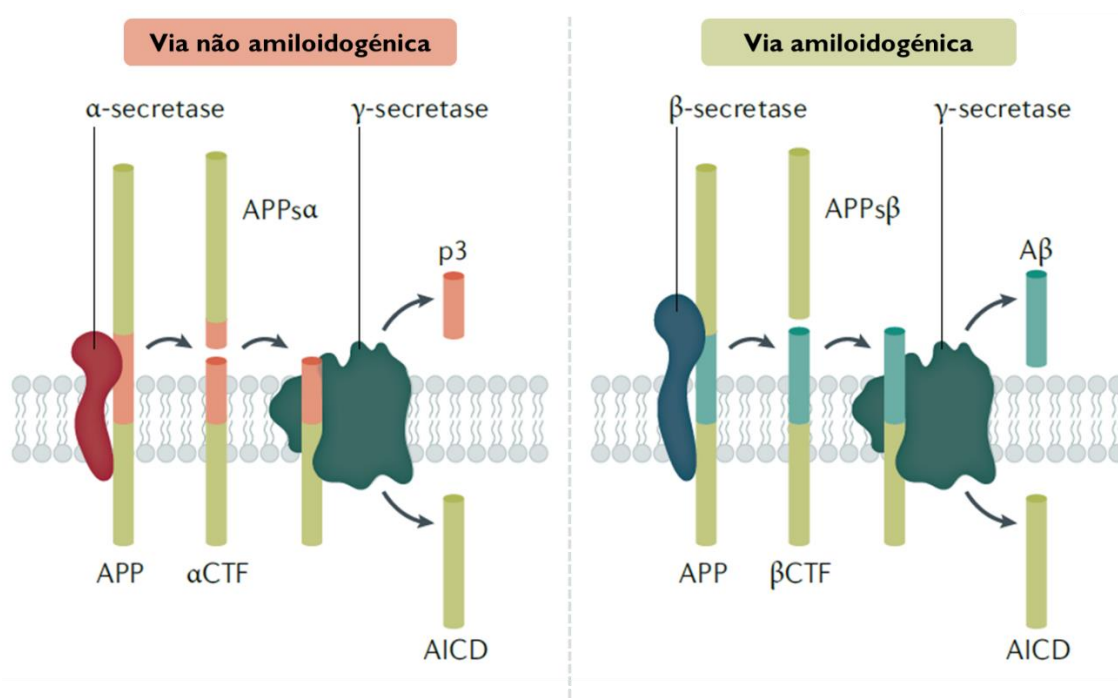
## **2.1. Fisiopatologia da DA**

### **2.1.1. Proteína $\beta$ -amiloide**

A proteína  $\beta$ -amiloide resulta da clivagem sequencial da APP, por enzimas proteolíticas designadas por secretases (Long e Holtzman, 2019). A APP é uma proteína transmembranar, com domínios extracelulares, que se encontra expressa em vários tipos de células localizadas a nível cerebral, como os neurónios, os astrócitos e a microglia, mas também em órgãos e tecidos periféricos, como nas glândulas adrenais, nos rins, no coração, no fígado, no baço, no pâncreas, nos músculos, nas células sanguíneas e nas células endoteliais (Wang *et al.*, 2017). A quantidade de proteína que é expressa é diretamente influenciada pelo estado fisiológico dessas células (Abeyinghe *et al.*, 2020).

A clivagem proteolítica da APP pode dar-se através de duas vias distintas: a via não amiloidogénica e a via amiloidogénica. Na via não amiloidogénica, o domínio extracelular da APP é clivado inicialmente pela  $\alpha$ -secretase, originando um peptídeo N-terminal solúvel ( $APP_{s\alpha}$ ) e um fragmento C-terminal ( $CTF_{\alpha}$ ), que permanece ligado à membrana celular. Por outro lado, na via amiloidogénica, a responsável pela clivagem inicial da APP é a enzima  $\beta$ -

secretase, também conhecida por BACE-1 (*β-site APP cleavage enzyme 1*). Como resultado desta clivagem, é libertado um fragmento N-terminal solúvel (APPs $\beta$ ) e um fragmento C-terminal (CTF $\beta$ ) fica retido na membrana. Posteriormente os fragmentos membranares são clivados pela enzima  $\gamma$ -secretase, independentemente da via pela qual foram formados. Como resultado da clivagem do CTF $\alpha$ , ocorre a formação do AICD (*APP intracellular domain*) e do peptídeo p3, que é solúvel. Já a clivagem do CTF $\beta$  vai originar a libertação do peptídeo A $\beta$  para o espaço extracelular, cuja acumulação favorece a formação de agregados, e do AICD para o citoplasma (Abeyasinghe *et al.*, 2020) (Haass e Willem, 2019) (Soria Lopez *et al.*, 2019) (Tiwari *et al.*, 2019). O AICD está envolvido na sinalização nuclear (Cheignon *et al.*, 2018).



**Figura I** – Clivagem proteolítica da APP. A via não amiloidogénica (representada na parte esquerda da figura) envolve a clivagem da APP pela  $\alpha$ -secretase originando um fragmento C-terminal (CTF $\alpha$ ) e um peptídeo N-terminal solúvel (APPs $\alpha$ ). Por sua vez, o CTF $\alpha$  vai ser clivado pela  $\gamma$ -secretase, libertando-se o domínio intracelular da APP (AICD) e o fragmento extracelular p3. A via amiloidogénica (representada na parte direita da figura) envolve a clivagem da APP pela  $\beta$ -secretase, formando-se um fragmento N-terminal solúvel (APPs $\beta$ ) e um fragmento C-terminal (CTF $\beta$ ). A  $\gamma$ -secretase vai clivar o CTF $\beta$ , libertando-se o AICD e o peptídeo A $\beta$ . Adaptado de Knopman *et al.*, 2021.

O local da cadeia proteica ao qual a  $\gamma$ -secretase se liga vai influenciar o tamanho dos peptídeos formados, podendo ter entre 37 e 43 aminoácidos (Soria Lopez *et al.*, 2019). Consoante o seu tamanho, estes apresentam características ligeiramente diferentes, sendo que os peptídeos de maior comprimento têm uma maior propensão para agregar (Masters *et al.*, 2015). As isoformas A $\beta$ -40 e A $\beta$ -42 são as mais abundantes no organismo humano. Em

condições fisiológicas, a A $\beta$ -40 representa cerca de 90 % da totalidade de A $\beta$ , enquanto que a A $\beta$ -42 representa apenas entre 5 a 10 % (Kent *et al.*, 2020). A A $\beta$ -42 é a forma com maior tendência a agregar, o que se deve à sua maior hidrofobicidade pelo facto de ter o seu terminal C expandido (Long e Holtzman, 2019).

Em condições normais, a via não amiloidogénica é aquela que é predominantemente utilizada pelo organismo para fazer a clivagem da APP. As mutações nos genes que codificam a PSEN-1 e a PSEN-2, que fazem parte da constituição da  $\gamma$ -secretase, vão levar a um aumento da produção de A $\beta$ , sendo que as mutações no PSEN-1 levam a um aumento significativo dos níveis de A $\beta$ -42 (Cheignon *et al.*, 2018).

A produção intracelular de peptídeos A $\beta$  ocorre predominantemente em vesículas designadas por endossomas, sendo que os peptídeos são posteriormente libertados para o espaço extracelular durante a atividade neuronal (Cheignon *et al.*, 2018). Após serem libertados, os monómeros de A $\beta$  têm tendência a agregar, formando estruturas mais complexas, que vão desde oligómeros de baixo peso molecular, até protofibrilas e, eventualmente, fibrilas com conformação em folha  $\beta$ , que vão ter inúmeras consequências a nível da função celular (Kent *et al.*, 2020) (Long e Holtzman, 2019). Entre as consequências geradas pela formação destes agregados de A $\beta$  estão o bloqueio dos canais iónicos, a alteração da homeostase do cálcio, o aumento do *stress* oxidativo a nível mitocondrial, a diminuição do metabolismo celular, entre outras. De uma forma geral, estas vão contribuir para a deterioração da função neuronal, podendo culminar em morte celular (Tiwari *et al.*, 2019).

O peptídeo A $\beta$  tem a capacidade de se ligar aos recetores N-metil D-Aspartato (NMDA), perturbando a homeostase do cálcio, o que leva a *stress* oxidativo, à produção de radicais livres e à morte neuronal. Este peptídeo tem ainda a capacidade de interagir com o recetor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5), levando a um aumento dos níveis de cálcio nas células pós-sinápticas. Através de um mecanismo de *feedback* positivo, os recetores NMDA e os mGluR5 vão provocar um aumento do processamento da APP, que se traduz num aumento do influxo de cálcio e da produção de radicais livres (John e Reddy, 2021). Para além disso, estes agregados proteicos têm ainda capacidade de iniciar um processo de inflamação no local onde estão depositados, contribuindo este processo também para a morte neuronal (Abeyasinghe *et al.*, 2020).



### 2.1.2. Proteína tau

A tau é uma proteína que está envolvida na manutenção da microarquitetura estrutural das células neuronais (Gao *et al.*, 2018). Esta proteína possui na sua constituição vários domínios de ligação aos microtúbulos, que lhe permitem ligar-se à tubulina e estabelecer pontes de interligação entre microtúbulos adjacentes, contribuindo deste modo para a formação de uma rede estável (Tiwari *et al.*, 2019) (Kent *et al.*, 2020). A tau está normalmente presente no citoplasma dos axónios, mas pode também ser encontrada quer nos terminais pré-sinápticos e pós-sinápticos, quer associada à membrana nuclear (Knopman *et al.*, 2021).

No SNC, são expressas 6 isoformas da tau, que resultam do *splicing* alternativo dos exões 2, 3 e 10 do gene MAPT (*Microtubule Associated Protein Tau*), localizado no cromossoma 17. A inclusão do exão 10 leva à produção de uma tau com 4 domínios de ligação aos microtúbulos, que se designa por 4R, enquanto que a omissão do exão 10 leva à formação da tau 3R (Gao *et al.*, 2018). Estas duas isoformas são mantidas numa proporção semelhante no cérebro humano do adulto, sendo que a sua perturbação pode estar implicada nos processos patológicos da DA ou de outras tauopatias (Naseri *et al.*, 2019).

A tau pode sofrer várias modificações pós-tradução, incluindo fosforilação, acetilação, ubiquitinação, metilação, glicação, glicosilação, poliaminação, oxidação, entre outras (Kent, Spires-Jones e Durrant, 2020). As diferentes modificações pós-tradução podem ter influência na forma como esta vai ser captada pelos neurónios pós-sinápticos ou pelas células da glia ou na forma como esta proteína vai ser processada, podendo também fomentar a formação de agregados (Knopman *et al.*, 2021). A severidade das manifestações clínicas está também relacionada com a capacidade que a tau tem de estimular a formação de mais agregados, que é influenciada por modificações pós-tradução, nomeadamente a fosforilação. Portanto, algumas das modificações pós-tradução que a tau pode sofrer vão interferir com a taxa de progressão da DA (Dujardin *et al.*, 2020).

As cinases ativadas em função de sinalização intracelular induzida pelo excesso de A $\beta$ , como é o caso da Glicogénio Sintetase Cinase 3 (GSK3 $\beta$ ) ou da Cinase 5 dependente de Ciclina (CDK5), vão fosforilar a tau. A hiperfosforilação da tau diminui a sua afinidade para os microtúbulos e vai potenciar a oligomerização da proteína, o que faz com que as subunidades dos túbulos se comecem a desintegrar, deixando-os instáveis (Tiwari *et al.*, 2019). Os filamentos de tau vão acumular-se no corpo celular e nas dendrites, constituindo os emaranhados neurofibrilares. Estes emaranhados neurofibrilares são principalmente constituídos por filamentos helicoidais emparelhados de tau hiperfosforilada. A tau pode ser

libertada para a sinapse, sendo depois captada pelos neurónios pós-sinápticos e pelas células da glia (Knopman *et al.*, 2021) (Lane *et al.*, 2018) .

Os emaranhados neurofibrilares vão condicionar a comunicação entre neurónios e o processamento de sinais, interferindo também com cascatas de sinalização e com a função das mitocôndrias, o que pode resultar em perda de atividade sináptica e morte neuronal (Lane *et al.*, 2018) (Soria Lopez *et al.*, 2019) (Tiwari *et al.*, 2019).

A severidade do comprometimento cognitivo evidenciado por indivíduos com DA está intimamente relacionada com a propagação dos emaranhados neurofibrilares ao longo do córtex cerebral (Lane, Hardy e Schott, 2018). O declínio cognitivo que ocorre na DA reflete a disseminação da tau do lobo medial temporal, local onde tipicamente se inicia a agregação, para outras regiões cerebrais, seguindo-se as regiões isocorticais dos lobos temporal, parietal e frontal. (Knopman *et al.*, 2021).

O extenso período de declínio cognitivo em indivíduos com DA demonstra que a toxicidade é um processo lento e cumulativo. A formação dos primeiros emaranhados neurofibrilares ocorre de uma forma mais lenta, mas acaba por favorecer a formação de mais agregados (Naseri *et al.*, 2019).

## **2.2. Manifestações Clínicas**

Tendo como base o decurso da DA e a severidade dos sintomas sentidos pelos pacientes, podem distinguir-se 3 grandes fases: a fase pré-clínica, em que ainda não é perceptível qualquer tipo de sinal ou sintoma, mas em que começam a ocorrer as primeiras alterações a nível cerebral; a fase de declínio cognitivo ligeiro, que abrange os primeiros estados sintomáticos e em que um ou mais domínios cognitivos já foram afetados, sendo que as capacidades funcionais permanecem praticamente intactas; e a fase de demência, em que a extensão do comprometimento cognitivo afeta o dia-a-dia do indivíduo e condiciona a sua independência. A fase de demência pode ainda ser dividida em 3 estádios que refletem o grau de sintomatologia manifestada: leve, moderado e severo. O tempo que cada indivíduo demora a transitar entre cada uma das fases é variável, estando dependente de fatores como a idade, genética e género, entre outros (Alzheimer's Association, 2021) (Knopman *et al.*, 2021).

## **2.3. Diagnóstico**

O processo de diagnóstico da DA apenas com base em informações clínicas acaba por ser bastante complexo e desafiante, tanto para indivíduos que se encontrem na fase prodromal, como para aqueles que já estão na fase de demência (Masters *et al.*, 2015).

O atual diagnóstico da DA é sustentado principalmente por testes neuropsicológicos (Tiwari *et al.*, 2019). Em indivíduos que já manifestem sinais clínicos de declínio da função, começa-se por determinar a presença e a severidade desse declínio cognitivo. Para tal, é importante obter informações da história médica do indivíduo, mas também da sua família. É também essencial que neste processo participe alguém que esteja familiarizado com o indivíduo e acompanhe habitualmente o seu dia-a-dia, para que possa dar informações relativamente a possíveis alterações cognitivas ou comportamentais. Os testes cognitivos e os exames físicos e neurológicos realizados vão auxiliar na determinação da gravidade do comprometimento cognitivo e na identificação dos domínios cognitivos envolvidos, ajudando o clínico a dar o seu diagnóstico e a tentar perceber a etiologia subjacente (Alzheimer's Association, 2021) (Knopman *et al.*, 2021).

Para se obter um diagnóstico definitivo da DA, é necessário fazer uma análise dos tecidos cerebrais após a morte do indivíduo. No entanto, existem biomarcadores que vão ajudar a estabelecer um maior nível de certeza no diagnóstico da DA durante o período de vida. Para tal, recorre-se à análise do CSF e à tomografia por emissão de positrões (PET), combinando-os com diversos critérios clínicos. O desenvolvimento de diversas técnicas não invasivas de imagiologia permitiu aumentar significativamente a precisão dos diagnósticos de DA (Weller e Budson, 2018).

Durante o processo de diagnóstico também são realizadas análises sanguíneas para se poderem excluir outras potenciais causas que possam estar subjacentes a esses sintomas cognitivos. Normalmente, é feita uma análise do hemograma total, é avaliada a função renal e a função da tiroide e também se quantificam as concentrações de vitamina B12 e de ácido fólico. Dependendo do caso, pode ser necessário recorrer a testes serológicos específicos para excluir outros tipos de causas (Alzheimer's Association, 2021) (Lane *et al.*, 2018).

### **3. Alterações Vasculares na Doença de Alzheimer**

Surgem cada vez mais evidências de que as alterações que ocorrem ao nível da vasculatura cerebral e que têm repercussões diretas sobre o fluxo sanguíneo vão ter um papel relevante no desenvolvimento da DA (Iadecola, 2019). Estas alterações no fluxo sanguíneo cerebral podem começar a verificar-se vários anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas clínicos da DA (Govindpani *et al.*, 2019). De facto, as alterações cerebrovasculares, incluindo as que se verificam na BHE, são comuns numa fase em que ainda não se manifestam os sintomas da DA. Um estudo de Iturria-Medina *et al.* sugere que as alterações vasculares a nível cerebral surgem numa fase bastante inicial do desenvolvimento da DA, precedendo as

patologias provocadas pelas proteínas A $\beta$  e tau, o hipometabolismo da glucose e a atrofia cerebral (Iturria-Medina *et al.*, 2016).

As alterações vasculares, juntamente com a deposição de A $\beta$  nas paredes dos vasos, contribuem para a redução da perfusão cerebral, tendo como consequência a diminuição da capacidade que a circulação tem de fornecer os substratos e o oxigênio necessários a determinadas zonas do cérebro (Cortes-Canteli e Iadecola, 2020). Para além disso, estas reduções do fluxo sanguíneo local vão ter ainda repercussões na *clearance* do peptídeo A $\beta$  e no metabolismo das células neuronais (Govindpani *et al.*, 2019). Surgem também cada vez mais evidências de que as alterações na vasculatura cerebral vão contribuir para uma intensificação da formação de agregados de A $\beta$  e de tau e para uma exacerbação da inflamação e do *stress* oxidativo, podendo estar diretamente implicadas na neurodegeneração (Tarawneh, 2020).

Os sinais anatómicos mais evidentes do aparecimento de disfunções vasculares na DA são a Angiopatia Amiloide Cerebral (AAC) e as alterações morfológicas e degenerativas que surgem nos vasos sanguíneos cerebrais. Para além destas alterações anatómicas e fisiológicas, diversos estudos reforçam que a redução da *clearance* do peptídeo A $\beta$  e a citotoxicidade provocada pelo mesmo, o enfraquecimento da BHE e o anormal recrutamento de células do sistema imunitário vão também contribuir diretamente para o estado pró-inflamatório nessas regiões do cérebro (Govindpani *et al.*, 2019).

As patologias vasculares podem desenrolar-se antes, depois ou até mesmo em simultâneo com a DA ou outras doenças neurodegenerativas (Flier *et al.*, 2018). Um estudo de Toledo *et al.* baseado em análises neuropatológicas revelou que 80 % dos indivíduos diagnosticados com DA e sem qualquer evidência de demência vascular apresentavam também patologias vasculares, onde se incluem as doenças dos pequenos vasos, a aterosclerose intracraniana, a dilatação do espaço perivascular ou a AAC. Os resultados deste estudo ressaltam a importância que as disfunções cerebrovasculares poderão ter no desenvolvimento e progressão da DA (Sweeney *et al.*, 2019) (Toledo *et al.*, 2013).

De facto, vários estudos clínicos e patológicos demonstram que os efeitos provocados pelos mecanismos da DA são agravados pela presença de lesões a nível da vasculatura cerebral, antecipando o aparecimento de sintomas que evidenciam a existência de comprometimento cognitivo. Por outras palavras, estas lesões vão favorecer o aumento da velocidade de progressão da DA (Iadecola, 2019).

É também importante referir que esta sobreposição que existe entre a DA e as doenças cerebrovasculares não é exclusiva da DA esporádica, podendo estar também presente em indivíduos com a forma familiar da doença (Sweeney *et al.*, 2019).

### **3.1. Comprometimento cognitivo vascular**

O comprometimento cognitivo vascular (CCV) é um conceito que abrange uma diversidade de patologias da vasculatura cerebral que contribuem para a perda de capacidades cognitivas. O grau de severidade desse comprometimento cognitivo pode variar desde declínio cognitivo subjetivo até à fase de demência (Flier *et al.*, 2018).

O tipo de patologia cerebrovascular, a sua localização e a sua extensão vão determinar os sinais e sintomas manifestados ao longo do decurso da doença. De uma forma geral, os indivíduos com CCV apresentam uma diminuição da velocidade de processamento de informações e problemas a nível da função executiva, que acabam por afetar, por exemplo, as tarefas de planeamento, de decisão e de organização. Outros dos sinais e sintomas frequentemente identificados nestes indivíduos são: problemas de memória e problemas comportamentais e psicológicos, onde se incluem a ansiedade, a apatia e a depressão. No processo clínico de diagnóstico do CCV, devem avaliar-se os cinco principais domínios cognitivos: a função executiva, a atenção, a memória, a linguagem e a função visuoespacial (Flier *et al.*, 2018) (Iadecola *et al.*, 2019).

Os mecanismos subjacentes ao CCV são bastante complexos e ainda não são totalmente conhecidos. Na maior parte dos casos, o CCV surge como resultado de lesões provocadas diretamente nos tecidos por enfartes macroscópicos (em estudos imagiológicos, têm tipicamente entre 10 e 15 mm), microenfartes (inferiores a 3 mm), micro-hemorragias ou danos na substância branca. Estas lesões nos tecidos podem ser causadas por doenças dos vasos sanguíneos intracranianos, como é o caso da aterosclerose e da AAC. Estas são altamente prevalentes no cérebro de pessoas em idade avançada. Dada a sua importante contribuição para a CCV, estas alterações cerebrovasculares deveriam ser tidas em conta aquando da avaliação neuropatológica da demência num indivíduo (Flier *et al.*, 2018) (Iadecola *et al.*, 2019). Um estudo de Arvanitakis *et al.* revelou que uma maior severidade da aterosclerose e da arteriosclerose estão associadas a um menor nível de *performance* cognitiva global, mesmo quando se controlam os enfartes e outros fatores de risco vasculares, o que pode indicar que há outros mecanismos envolvidos que levam ao comprometimento cognitivo, para além dos danos diretos no tecido (Arvanitakis *et al.*, 2016).

## 3.2. Alterações morfológicas da vasculatura cerebral

### 3.2.1. Deposição do peptídeo $\beta$ -amiloide e Angiopatia Amiloide Cerebral

A AAC é uma doença que se caracteriza pela deposição progressiva de  $A\beta$  nas paredes das artérias e dos capilares que irrigam o parênquima cerebral e nas leptomeninges do SNC (Tanaka *et al.*, 2020). Atualmente, para se realizar o diagnóstico definitivo de AAC, é necessário recorrer a exames neuropatológicos *post-mortem* de tecido cerebral, o que faz com que a sua prevalência esteja subestimada em relação à realidade (Carmona-Iragui *et al.*, 2019). Tendo em conta a inacessibilidade do tecido cerebral, a introdução dos Critérios de Boston permitiu fazer o diagnóstico de “provável” ou “possível” AAC, recorrendo à ressonância magnética ainda durante o período de vida. Estes critérios baseiam-se em dois marcadores imagiológicos relacionados com a AAC: as micro-hemorragias lobares (ou seja, pequenas hemorragias restritas apenas às regiões corticais e subcorticais do cérebro) e a siderose superficial cortical (deposição de produtos de degradação do sangue sobre as convexidades do hemisfério cerebral) (Jäkel *et al.*, 2021) (Greenberg e Charidimou, 2018). A frequência e a severidade da AAC vão aumentando com a idade (Tanaka *et al.*, 2020). Esta é considerada a maior causa de hemorragias intracerebrais espontâneas em idosos, que ocorrem maioritariamente nas regiões posteriores dos lobos cerebrais (Gatti *et al.*, 2020).

As lesões cerebrais provocadas pela AAC surgem como resultado da perda de integridade das paredes dos vasos sanguíneos, o que se traduz num maior risco de ocorrência de hemorragias, ou surgem como consequência de um insuficiente fluxo sanguíneo, causando isquemia cerebral. Estas lesões cerebrais podem ser diferenciadas em dois subgrupos: as hemorrágicas, onde se incluem as grandes hemorragias, as micro-hemorragias e as hemorragias nos sulcos corticais; e as não hemorrágicas, que abrangem as perdas de conexão estrutural, as lesões da substância branca cerebral e os micro-enfartes cerebrais. As lesões não hemorrágicas, principalmente as perdas de conexão estrutural, parecem ter um papel mais preponderante no comprometimento cognitivo vascular e na progressão da demência (Greenberg *et al.*, 2020).

Do ponto de vista genético, várias mutações no gene da APP e nos genes PSEN-1 e PSEN-2 estão envolvidas no desenvolvimento da AAC severa. Uma das mutações no gene da APP, que deriva de uma troca de um nucleótido no codão 693 da APP (Dutch – Glu693Gln), vai induzir a forma autossómica dominante da doença, que é conhecida como Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose. Os indivíduos com Hemorragia Cerebral Hereditária com Amiloidose apresentam depósitos consideráveis de  $A\beta$  a nível dos vasos sanguíneos da

leptomeninge e do córtex cerebral, apesar de exibirem um número bastante reduzido de placas senis no parênquima. Para além disto, foram já identificadas mutações na posição 22 da A $\beta$  (*Artic mutation, Italian mutation*), mas também nas posições 21 (*Flemish mutation*), 23 (*Lowa mutation*) e 34 (*Piedmont mutation*) que estão implicadas na AAC. A duplicação do gene da APP está também associada ao desenvolvimento precoce de AAC (Greenberg *et al.*, 2020).

Por outro lado, o alelo APOE- $\epsilon$ 4, que é considerado o maior fator de risco genético para o desenvolvimento de DA esporádica, tem sido também apontado como um fator de risco para AAC (Lin *et al.*, 2019). Os alelos APOE- $\epsilon$ 2 e APOE- $\epsilon$ 4 estão os dois associados a quadros clínicos mais severos de AAC e a um aumento significativo do risco de hemorragias intracerebrais espontâneas (Carmona-Iragui *et al.*, 2019). Apesar do alelo APOE- $\epsilon$ 2 ter um papel protetor na DA, este é apontado como um fator de risco para a AAC hemorrágica (Greenberg *et al.*, 2020). Os mecanismos que sustentam a relação dos alelos APOE- $\epsilon$ 2 e APOE- $\epsilon$ 4 com a severidade da AAC parecem ser diferentes e independentes entre si. O alelo APOE- $\epsilon$ 4 parece aumentar a deposição vascular do peptídeo A $\beta$ , principalmente nos vasos do parênquima cerebral, através da promoção da sua agregação, da alteração da *clearance* deste peptídeo na BHE e da alteração do metabolismo celular, que acaba por se traduzir num aumento do rácio A $\beta$ -40:A $\beta$ -41 (Charidimou *et al.*, 2019)(Gatti *et al.*, 2020). De facto, a apolipoproteína E  $\epsilon$ 4 tende a redirecionar a via de *clearance* de A $\beta$ , da via da *low-density lipoprotein receptor-related protein 1* (LRP1) para a via do *very low-density lipoprotein receptor* (VLDLR), que acaba por ser menos eficiente (Deane *et al.*, 2008). Quanto ao alelo APOE- $\epsilon$ 2, este vai ter influência no decurso e no grau das alterações patológicas que ocorrem nos vasos sanguíneos em que há deposição de A $\beta$ , podendo contribuir para a sua rutura (Charidimou *et al.*, 2019).

### **Deposição vascular de A $\beta$**

A deposição de A $\beta$  dá-se inicialmente nas túnicas média e adventícia das artérias e na membrana basal dos capilares, o que se deve provavelmente ao facto da *clearance* de A $\beta$  estar comprometida (Cortes-Canteli e Iadecola, 2020). A deposição de A $\beta$  é acompanhada pela deposição de proteínas e por várias apolipoproteínas, como a apolipoproteína E, a apolipoproteína J e a apolipoproteína A-I, sendo que algumas delas acabam por ter influência direta na formação das fibrilas de A $\beta$ . A apolipoproteína E, que é um dos principais componentes das placas senis e da AAC, vai ter influência na *clearance* da A $\beta$  através da BHE. Por outro lado, a apolipoproteína J vai prevenir a agregação da A $\beta$  e a sua ausência pode diminuir a eliminação deste peptídeo (Greenberg *et al.*, 2020).

A AAC vai diminuir significativamente a Drenagem Peri-arterial Intramural, que é uma via fisiológica de drenagem linfática dos fluidos intersticiais e dos solutos do cérebro. Esta é a maior via de eliminação de A $\beta$  a nível cerebral, pelo que a sua disfunção pode estar associada à patogénese das doenças neurodegenerativas (Tanaka *et al.*, 2020). A diminuição da *clearance* vai acentuar ainda mais a deposição de A $\beta$ , estabelecendo-se uma espécie de círculo vicioso, que vai originar lesões na vasculatura e tecidos cerebrais, contribuindo desta forma para a exacerbação da DA (Greenberg *et al.*, 2020).

O tamanho da cadeia peptídica parece ter influência no local onde a A $\beta$  se vai depositar. Enquanto que a A $\beta$ -42 se encontra maioritariamente presente nas placas senis, a A $\beta$ -40 deposita-se predominantemente a nível vascular, nas paredes das artérias da leptomeninge e do córtex cerebral. Os mecanismos subjacentes a esta deposição preferencial ainda não são totalmente conhecidos. A maior solubilidade da A $\beta$ -40 parece contribuir para que esta se difunda mais facilmente pela drenagem perivascular e se acumule nas paredes dos vasos (Greenberg *et al.*, 2020). No entanto, um estudo sobre a deposição da A $\beta$  no cérebro de murganhos transgênicos revelou que a A $\beta$ -42 é essencial tanto para a deposição no parênquima cerebral como para a que ocorre nos vasos sanguíneos (McGowan *et al.*, 2005). A A $\beta$ -40 que se deposita nos vasos sanguíneos está fortemente envolvida na disfunção cerebrovascular, o que faz da A $\beta$  um potencial alvo terapêutico tanto para a AAC como para a DA (Tanaka *et al.*, 2020).

### **Relação entre a Angiopatia Amiloide Cerebral e a Doença de Alzheimer**

A AAC está presente em cerca de 85 a 75 % dos indivíduos diagnosticados com AD (Cortes-Canteli e Iadecola, 2020). Esta percentagem expressiva de indivíduos que apresentam concomitantemente as duas condições deve-se provavelmente ao papel que a A $\beta$  exerce em ambas, acabando por existir sobreposição de mecanismos patológicos. No entanto, estas patologias não têm necessariamente de se desenvolver em sincronia. Para além disso, a rutura dos vasos sanguíneos como consequência da AAC não ocorre exclusivamente em indivíduos com DA. Um estudo em que as micro-hemorragias cerebrais lobares foram utilizadas como biomarcadores da AAC comprovou isso mesmo, ao demonstrar que a prevalência e a incidência dessas lesões estavam aumentadas tanto em indivíduos diagnosticados com DA com sintomatologia evidente, como em indivíduos sem problemas cognitivos aparentes, mas que apresentavam resultados positivos para a A $\beta$  na PET (Greenberg *et al.*, 2020).

A contínua acumulação de A $\beta$  que ocorre em indivíduos com AAC e AD vai aumentar significativamente o risco de acidentes vasculares cerebrais (AVC) hemorrágicos e também de



eventos isquémicos devido à estenose das paredes dos vasos sanguíneos e a uma diminuição do fluxo sanguíneo. Esta sequência de eventos vai causar atrofia do lobo temporal médio e vai também contribuir para o declínio cognitivo (Santos *et al.*, 2017).

### **3.2.2. Aterosclerose intracraniana**

A aterosclerose intracraniana surge como resultado da acumulação de placas de colesterol nas paredes das artérias cerebrais. Consoante a sua gravidade, esta pode causar desde espessamento da parede arterial até estenose, promovendo uma redução do fluxo sanguíneo (Wingo *et al.*, 2020). Desta forma, o fornecimento de oxigénio e glicose aos tecidos cerebrais vai ficar comprometido, o que se traduz num défice energético com consequências a nível neurológico (Cortes-Canteli e Iadecola, 2020).

Ainda não é totalmente conhecido o mecanismo que desencadeia o início da aterosclerose, mas há concordância quanto ao facto de esta começar com processos inflamatórios no interior do endotélio, devido à deposição e internalização das lipoproteínas de baixa densidade (LDLs). Contudo, é a subsequente resposta imune exercida pelos monócitos e pelos leucócitos que vai dar início ao desenvolvimento desta síndrome. As LDLs têm uma maior tendência para se depositar nas áreas de maior curvatura dos vasos sanguíneos, sendo depois oxidadas pelas espécies reativas de oxigénio (ROS), o que vai desencadear a resposta imune. Após a entrada nos tecidos, os monócitos diferenciam-se em macrófagos, que vão internalizar as LDLs oxidadas. Estes vão-se transformando em células com uma elevada concentração intracelular de lípidos, que se vão acumulando na túnica íntima do endotélio. As células do músculo liso na proximidade do vaso começam também a proliferar e a migrar para a túnica íntima, formando uma espécie de um anel em torno das placas de gordura. Mais tarde, algumas destas células acabam por calcificar e perder a sua elasticidade, formando um núcleo sólido que começa a obstruir parcialmente o interior do vaso sanguíneo. As placas que se formam podem bloquear o fluxo sanguíneo local ou, caso se dê a rutura da placa de ateroma, podem levar à formação de trombos mediante a agregação plaquetária, que têm a capacidade de obstruir parcialmente ou totalmente o lúmen do vaso. A rutura da parede do vaso sanguíneo pode provocar um AVC hemorrágico (Shabir *et al.*, 2018).

Os locais mais comuns onde se encontram as placas ateroscleróticas são: a artéria basilar, as artérias carótidas internas, as artérias cerebrais médias, as artérias vertebrais intracranianas, as artérias cerebrais posteriores e as artérias cerebrais anteriores (Qureshi e Caplan, 2014). A aterosclerose intracraniana pode ocorrer de forma isolada ou concomitante

com a aterosclerose sistêmica, que afeta artérias extracraniana, coronárias e periféricas (Banerjee e Chimowitz, 2017).

A prevalência da aterosclerose aumenta consideravelmente com a idade e quando estão presentes fatores de risco vasculares, como a hiperlipidemia, a hipertensão, a diabetes mellitus ou o tabagismo, sendo que estes são também comuns à DA. Por isso, torna-se importante ter em conta estes fatores, de forma a prevenir a incidência e o progresso da aterosclerose, podendo também ser crucial para diminuir o risco e/ou retardar o processo patológico da DA (Wingo *et al.*, 2020) (Xie *et al.*, 2020). Vários estudos revelam que a raça/etnia também é um fator de predisposição para o desenvolvimento de aterosclerose, o que pode ser explicado pelas diferenças genéticas e pelas características morfológicas dos vasos sanguíneos cerebrais (Liu e Gutierrez, 2020).

### **Relação entre a Aterosclerose Intracraniana e a Doença de Alzheimer**

A aterosclerose e as consequências que dela advêm estão entre as primeiras alterações associadas ao desenvolvimento da DA. No entanto, os mecanismos moleculares que estão por detrás deste processo ainda não são totalmente conhecidos (Wingo *et al.*, 2020).

Atualmente, surgem cada vez mais evidências de que existe uma relação entre a aterosclerose e a DA que parece ser mais específica do que para outras doenças neurodegenerativas (Cortes-Canteli e Iadecola, 2020). Uma meta-análise conduzida por Xie *et al.* concluiu que a prevalência de aterosclerose é superior nos indivíduos com DA do que nos indivíduos incluídos no grupo controlo (Xie *et al.*, 2020). Um estudo de Arvanitakis *et al.* baseado em autópsias realizadas a idosos com ou sem demência também comprovou a existência desta relação entre as duas patologias, Este estudo revelou que tanto a aterosclerose como a arteriosclerose estão associadas um menor desempenho dos domínios cognitivos, onde se inclui a memória episódica (marcador da DA) e a velocidade de percepção (marcador das patologias vasculares). (Arvanitakis *et al.*, 2016).

Um estudo em que os alvos eram os vasos sanguíneos do Círculo de Willis e as grandes artérias cerebrais demonstrou que o grau de estenose nestes vasos era maior em indivíduos que apresentavam DA, comparativamente aos indivíduos do grupo de controlo. Estas diferenças entre os dois grupos vão afetar a hemodinâmica, verificando-se alterações no índice de pulsabilidade e na velocidade média do fluxo sanguíneo. A perda de elasticidade dos vasos resultante da aterosclerose vai também ter repercussões a nível da manutenção da homeostase cerebral. Assim, a obstrução mecânica e a diminuição do fluxo sanguíneo para determinadas regiões do cérebro, que surgem como consequências das lesões

ateroscleróticas, vão danificar a microvasculatura, podendo levar a hipoxia, leucoariose (lesões na substância branca do cérebro), enfartes lacunares, atrofia cerebral, dilatação dos ventrículos cerebrais, retenção do fluido intersticial devido ao comprometimento da drenagem perivascular e acumulação de substâncias tóxicas. Os efeitos negativos resultantes destes eventos e a sua acumulação ao longo do tempo vão acabar por ter um papel relevante no decurso na DA, ao contribuírem para a sua progressão e para um aumento da sua patogénese (Roher *et al.*, 2011).

Os mecanismos que estão subjacentes à relação entre estas duas patologias podem estar também associados ao papel que a aterosclerose parece exercer na redução da *clearance* da A $\beta$ , pois esta pode afetar o transporte através da BHE, a drenagem perivascular e a degradação enzimática. Por outro lado, pode verificar-se um aumento da produção da A $\beta$  decorrente da hipoperfusão e hipóxia que se verificam nos cérebros dos indivíduos com aterosclerose severa, o que vai causar lesões nesses locais ao desencadear inflamação, *stress* oxidativo e disfunção endotelial. Num ambiente com baixa concentração de oxigénio, há uma expressão exagerada das enzimas  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase, o que vai aumentar a clivagem da APP através da via amiloidogénica e, conseqüentemente, a formação da A $\beta$ . No entanto, os conhecimentos atuais ainda não permitem esclarecer o papel que a A $\beta$  poderá ter na promoção da formação das placas ateroscleróticas ou se poderá contribuir para a rutura dos vasos sanguíneos ao promover a inflamação vascular ou a ocorrência de trombozes, pelo que é necessária mais investigação nesta área (Cortes-Canteli e Iadecola, 2020) (Xie *et al.*, 2020).

Ainda assim, a associação entre estas duas condições não é consensual em todos os estudos, sendo que alguns investigadores referem que não há evidências de uma relação expressiva entre a *performance* cognitiva e a severidade da estenose das artérias intracranianas e das artérias carótidas em pessoas sem demência (López-Olóriz *et al.*, 2013) (Xie *et al.*, 2020).

Tendo em conta o papel que a aterosclerose intracraniana pode ter nas fases iniciais da DA, torna-se importante identificar novos biomarcadores cerebrais para esta doença que possam ser promissores e, ao mesmo tempo, sensíveis para fazer uma deteção precoce da DA (Wingo *et al.*, 2020).

### **3.3. Alterações na permeabilidade da barreira hematoencefálica**

#### **Constituição geral da barreira hematoencefálica**

A BHE é uma estrutura formada por uma camada de células endoteliais altamente especializada, apoiadas por uma membrana basal, pelos pés dos astrócitos e pelos pericitos.

(Sweeney *et al.*, 2019). A sua principal função é regular as trocas moleculares que ocorrem entre a corrente sanguínea e o parênquima cerebral, pelo que desempenha um papel importante na preservação da homeostase do SNC (Cortes-Canteli e Iadecola, 2020) (Yamazaki e Kanekiyo, 2017). Por isso, as perturbações que possam afetar a estrutura física e o normal funcionamento da BHE são atualmente reconhecidas como fatores que podem potencialmente contribuir para o desenvolvimento de determinadas doenças neurológicas como é o caso da DA (Yamazaki e Kanekiyo, 2017). O comprometimento da BHE vai permitir a entrada de moléculas tóxicas, células e agentes microbianos, desencadeando respostas inflamatórias e do sistema imunitário, que podem despoletar inúmeros mecanismos associados à neurodegeneração (Sweeney *et al.*, 2018).

Ao contrário do que se verifica nos capilares que irrigam os órgãos periféricos, as células endoteliais que constituem a BHE estão fortemente unidas entre si por junções intercelulares, as *tight junctions* e as *adherent junctions*, que são preponderantes na manutenção da integridade da barreira (Zenaro *et al.*, 2017). As *tight junctions* são constituídas por uma série de proteínas transmembranares, como a claudina, a ocludina e as moléculas de adesão juncional (JAM). Estas vão também ter um papel ativo na redução da difusão paracelular entre os compartimentos luminal (apical) e abluminal (basolateral), limitando assim o influxo e o efluxo não específico de moléculas através da BHE. Para além disso, a abertura/fecho dinâmico das *adherens junctions* é outro dos mecanismos envolvidos na regulação da permeabilidade endotelial (Yamazaki e Kanekiyo, 2017). A *vascular endothelial cadherin* é a principal proteína que medeia a adesão neste tipo de junções, tendo também um papel fundamental na infiltração transendotelial de leucócitos (Sweeney *et al.*, 2019).

Para além das células endoteliais, há outros tipos de células da unidade neurovascular que vão ser fundamentais para a manutenção do adequado funcionamento da BHE, nomeadamente os pericitos, os astrócitos e os neurónios (Yamazaki e Kanekiyo, 2017). A unidade neurovascular acaba por exercer o controlo da permeabilidade da BHE e a regulação do fluxo sanguíneo, evitando que ocorram variações na composição química do fluido intersticial do cérebro (Zenaro *et al.*, 2017).

A membrana basal, que é constituída essencialmente por proteínas de matriz produzidas pelas células da unidade neurovascular formam uma barreira física em torno da superfície basolateral das células endoteliais e asseguram o posicionamento das células no seu local, contribuindo para a manutenção da integridade de BHE (Yamazaki e Kanekiyo, 2017).

## Relação entre as alterações na BHE e a Doença de Alzheimer

O normal envelhecimento, as lesões da vasculatura cerebral e a deposição de A $\beta$  podem afetar o funcionamento da BHE, ao comprometerem as células que constituem a unidade neurovascular (Yamazaki e Kanekiyo, 2017). Diversos estudos *post-mortem* ao tecido cerebral de indivíduos com DA identificaram a presença de proteínas plasmáticas no córtex pré-frontal, no córtex entorrinal e no hipocampo. Esses estudos também encontraram acumulações de fibrinogénio, de trombina, de albumina, de imunoglobulina G e de proteínas com ferro na sua composição em torno dos vasos sanguíneos, o que comprova a existência de alterações na permeabilidade da BHE (Sweeney *et al.*, 2019).

Existem várias alterações vasculares encontradas nos cérebros dos indivíduos com DA que vão perturbar a permeabilidade da BHE, como por exemplo as alterações que surgem ao nível das células endoteliais, das células do músculo liso e dos pericitos. Algumas destas alterações manifestam-se pela perda de mitocôndrias nas células endoteliais ou pelo aumento da espessura da membrana basal. Como consequência, haverá uma redução da perfusão cerebral que vai intensificar o processo neurodegenerativo (Santos *et al.*, 2017). A *clearance* de A $\beta$  na unidade neurovascular também vai ficar comprometida, originando-se um ciclo contínuo em que há aumento da deposição de A $\beta$  e redução da perfusão local, o que vai contribuir para a progressão da DA (Yamazaki e Kanekiyo, 2017). Na DA, os níveis de LPR1, recetor que participa na *clearance* de A $\beta$ , também estão reduzidos. Por outro lado, há um aumento da expressão dos recetores RAGE (*Receptor for Advanced Glycation End-products*), que estão envolvidos no influxo da A $\beta$  (Sweeney *et al.*, 2019).

A expressão do transportador de glicose 1 (GLUT-1), que medeia o transporte da glicose para o cérebro, está significativamente reduzida no endotélio dos vasos sanguíneos dos indivíduos com DA e também nos modelos animais da doença. A captação de glicose a nível cerebral está diretamente correlacionada com os níveis deste transportador (Winkler *et al.*, 2015) (Yamazaki e Kanekiyo, 2017). Alguns estudos em que se utilizou a técnica de PET revelaram que a captação e o transporte de glicose estão reduzidos em determinadas regiões cerebrais em indivíduos que apresentam fatores de risco genéticos para o desenvolvimento de DA. Estas alterações precedem a atrofia cerebral, o que indica que ocorrem numa fase inicial da doença (Iadecola, 2015). Os recetores GLUT1 são também fundamentais para a manutenção da rede capilar e do fluxo sanguíneo cerebral, da integridade da BHE e da função e estrutura neuronal. Um estudo de Winker *et al.* em que se utilizaram murganhos nos quais se induziu a expressão exagerada de APP e a diminuição da expressão do gene que codifica o GLUT-1 (SLC2A1) revelou que a redução deste transportador no endotélio pode originar

uma desregulação ou até mesmo colapso da BHE. Para além disso, vão ser despoletados múltiplos mecanismos patogénicos na microcirculação cerebral, que vão contribuir para a desregulação do fluxo sanguíneo e para a progressiva diminuição da atividade neuronal e neurodegeneração. A deficiência de GLUT-1 também vai causar uma redução da *clearance* de A $\beta$ , ao provocar a redução do recetor LRPI na microvasculatura cerebral. Desta forma, comprova-se que a redução da expressão do recetor GLUT-1 tem o potencial de contribuir para o processo patológico da DA, iniciando ou amplificando as lesões vasculares e a acumulação de A $\beta$  (Winkler *et al.*, 2015).

No entanto, ainda são necessários mais estudos para se tentar perceber de que forma é que a função da BHE é alterada antes de começarem a manifestar-se os primeiros sintomas da DA e durante a progressão desta doença. Também é importante perceber de que forma estas alterações estão relacionadas com os mecanismos patológicos subjacentes à DA, nomeadamente com a formação das placas senis e dos emaranhados neurofibrilares (Yamazaki e Kanekiyo, 2017).

#### **4. Conclusão**

Tendo em conta os resultados das investigações que decorreram nas últimas décadas, ficou evidente que o facto de ainda não se ter encontrado um tratamento efetivo para a DA não se deve apenas a falhas na delineação e estruturação dos ensaios clínicos ou nos métodos de estudo utilizados. Na base do problema, estão também as lacunas de conhecimento que ainda hoje permanecem relativamente à fisiopatologia da DA e aos substratos moleculares que participam neste processo patológico. De facto, a DA é uma doença multifatorial, na qual intervêm inúmeros complexos moleculares e em que há interação entre diferentes mecanismos patológicos. Outra hipótese para a possível falha nas investigações prende-se com o facto da maioria das terapêuticas investigadas em ensaios clínicos ser direcionada para diferentes elementos da cascata amiloide, havendo um menor número de terapêuticas em investigação que tenham como alvo, por exemplo, a proteína tau, o *stress* oxidativo ou a toxicidade mediada pelo cálcio (Tarawneh, 2020).

Atendendo à complexidade da doença, torna-se clara a necessidade de fazer uma abordagem multifatorial no que diz respeito ao seu tratamento. Como podemos comprovar ao longo de toda a monografia, as alterações que correm ao nível da vasculatura cerebral vão ter um papel relevante no processo patológico da DA, sendo vários os estudos que indicam que estas surgem numa fase bastante inicial do desenvolvimento da DA, acabando por contribuir para a antecipação do aparecimento dos primeiros sinais que evidenciam perda de

memória e comprometimento cognitivo. No entanto, continuam a ser necessários mais estudos para perceber de que forma os mecanismos patológicos das alterações vasculares que ocorrem a nível cerebral interagem com os mecanismos patológicos da DA e contribuem para a sua progressão.

Efetivamente, estes processos vasculares podem ser explorados de forma a definir possíveis alvos terapêuticos para o tratamento da DA. Tendo em consideração tudo o que foi descrito anteriormente relativamente às alterações que surgem na vasculatura cerebral, fica claro que a investigação na tentativa de encontrar novas terapias deve basear-se na análise dos múltiplos mecanismos patológicos envolvido na DA. O tratamento das disfunções vasculares e da inflamação numa fase precoce da patogénese da DA, mesmo em indivíduos que ainda se encontrem numa fase pré-clínica, pode ser benéfico e até ter alguma influência no desenrolar do processo patológico da DA (Govindpani *et al.*, 2019). Para além disso, a redução da incidência da demência através do controlo dos fatores de risco vasculares em indivíduos de meia-idade parece ser uma estratégia atrativa para a prevenção da DA, mesmo que estejam opções terapêuticas eficazes já disponíveis (Cortes-Canteli e Iadecola, 2020). Assim, identificar os fatores de risco vasculares e ajudar a melhorar a função cerebrovascular pode ser uma oportunidade para minimizar o impacto desta doença neurodegenerativa.

## 5. Referências Bibliográficas

ABEYSINGHE, A.; DESHAPRIYA, R. UDAWATTE, C. - **Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions.** Life Sciences. ISSN 18790631. 256:(2020) 117996. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117996.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION - **2021 Alzheimer's disease facts and figures.** Alzheimer's and Dementia. ISSN 15525279. 17:3 (2021) 327–406. doi: 10.1002/alz.12328.

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL - **Dementia statistics** [Consultado a 23 abril de 2021]. Disponível na Internet: <URL:<https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/>>.

ARVANITAKIS, Zoe *et al.* - **Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study.** The Lancet Neurology. . ISSN 14744465. 15:9 (2016) 934–943. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30029-1.

BANERJEE, C.; CHIMOWITZ, M. I. - **Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries.** Journal of Vascular Surgery. ISSN 07415214. 65:6 (2017) 1864–1865. doi: 10.1016/j.jvs.2017.04.008.

CARMONA-IRAGUI, María *et al.* - **Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: The complex triangle of brain amyloidosis.** Developmental Neurobiology. ISSN 1932846X. 79:7 (2019) 716–737. doi: 10.1002/dneu.22709.

CHARIDIMOU, Andreas *et al.* - **Cortical superficial siderosis and bleeding risk in cerebral amyloid angiopathy: A meta-analysis.** Neurology. ISSN 1526632X. 93:24 (2019) E2192–E2202. doi: 10.1212/WNL.0000000000008590.

CHEIGNON, C. *et al.* - **Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease.** Redox Biology. ISSN 22132317. (2018) 450–464. doi: 10.1016/j.redox.2017.10.014.

CORTES-CANTELI, Marta; IADECOLA, Costantino - **Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar.** Journal of the American College of Cardiology. ISSN 15583597. 75:8 (2020) 942–951. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.062.

DEANE, Rashid *et al.* - **apoE isoform-specific disruption of amyloid  $\beta$  peptide clearance from mouse brain.** Journal of Clinical Investigation. ISSN 00219738. 118:12 (2008) 4002–4013. doi: 10.1172/JCI36663.



- DUJARDIN, Simon *et al.* - **Tau molecular diversity contributes to clinical heterogeneity in Alzheimer's disease.** *Nature Medicine*. ISSN 1546170X. 26:8 (2020) 1256–1263. doi: 10.1038/s41591-020-0938-9.
- FLIER, Wiesje M. VAN DER *et al.* - **Vascular cognitive impairment.** *Nature Reviews Disease Primers*. ISSN 2056676X. 4:Vci (2018) 1–16. doi: 10.1038/nrdp.2018.3.
- GAO, Yu *et al.* - **Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies.** *Current Alzheimer Research*. ISSN 15672050. 15:3 (2018) 283–300. doi: 10.2174/1567205014666170417111859.
- GATTI, Laura *et al.* - **Understanding the pathophysiology of cerebral amyloid angiopathy.** *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 14220067. 21:10 (2020). doi: 10.3390/ijms21103435.
- GOVINDPANI, Karan *et al.* - **Vascular dysfunction in Alzheimer's disease: A prelude to the pathological process or a consequence of it?** *Journal of Clinical Medicine*. ISSN 20770383. 8:5 (2019) 1–57. doi: 10.3390/jcm8050651.
- GREENBERG, Steven M. *et al.* - **Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways.** *Nature Reviews Neurology*. ISSN 17594766. 16:1 (2020) 30–42. doi: 10.1038/s41582-019-0281-2.
- GREENBERG, Steven M.; CHARIDIMOU, Andreas - **Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy evolution of the Boston criteria.** ISSN 15244628. 49:2 (2018) 491–497. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.016990.
- HAASS, Christian; WILLEM, Michael - **Secreted APP Modulates Synaptic Activity: A Novel Target for Therapeutic Intervention?.** ISSN 10974199. 101:4 (2019) 557–559. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.058.
- IADECOLA, Costantino - **Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease.** *Nature Reviews Neuroscience*. . ISSN 1471003X. 5:5 (2004) 347–360. doi: 10.1038/nrn1387.
- IADECOLA, Costantino - **Sugar and Alzheimer's disease: A bittersweet truth.** *Nature Neuroscience*. . ISSN 15461726. 18:4 (2015) 477–478. doi: 10.1038/nn.3986.
- IADECOLA, Costantino - S3-01-01: **Alzheimer's and Vascular Disease: a Pathobiological Perspective.** *Alzheimer's & Dementia*. ISSN 1552-5279. 15:2019) P862–P862. doi: 10.1016/j.jalz.2019.06.4588.

IADECOLA, Costantino *et al.* - **Vascular Cognitive Impairment and Dementia: JACC Scientific Expert Panel.** Journal of the American College of Cardiology. ISSN 15583597. 73:25 (2019) 3326–3344. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.034.

ITURRIA-MEDINA, Y. *et al.* - **Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis.** Nature Communications. ISSN 20411723. 7:May (2016). doi: 10.1038/ncomms11934.

JAGUST, William - **Imaging the evolution and pathophysiology of Alzheimer disease.** Nature Reviews Neuroscience. ISSN 14710048. 19:11 (2018) 687–700. doi: 10.1038/s41583-018-0067-3.

JÄKEL, Lieke *et al.* - **Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis.** Alzheimer's and Dementia. ISSN 15525279. January (2021) 1–19. doi: 10.1002/alz.12366.

JOHN, Albin; REDDY, P. Hemachandra - **Synaptic basis of Alzheimer's disease: Focus on synaptic amyloid beta, P-tau and mitochondria.** Ageing Research Reviews. . ISSN 18729649. 65:October 2020 (2021). doi: 10.1016/j.arr.2020.101208.

KENT, Sarah A.; SPIRES-JONES, Tara L.; DURRANT, Claire S. - **The physiological roles of tau and A $\beta$ : implications for Alzheimer's disease pathology and therapeutics.** Acta Neuropathologica. ISSN 14320533. 140:4 (2020) 417–447. doi: 10.1007/s00401-020-02196-w.

KISLER, Kassandra *et al.* - **Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease.** Nature Reviews Neuroscience. ISSN 14710048. 18:7 (2017) 419–434. doi: 10.1038/nrn.2017.48.

KNOPMAN, David S. *et al.* - **Alzheimer disease.** Nature Reviews Disease Primers. ISSN 2056676X. 7:1 (2021) 1–21. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. - **Alzheimer's disease.** European Journal of Neurology. ISSN 14681331. 25:1 (2018) 59–70. doi: 10.1111/ene.13439.

LIN, Yen Feng *et al.* - **Genetic overlap between vascular pathologies and Alzheimer's dementia and potential causal mechanisms.** Alzheimer's and Dementia. ISSN 15525279. 15:1 (2019) 65–75. doi: 10.1016/j.jalz.2018.08.002.

LIU, Minghua; GUTIERREZ, Jose - **Genetic Risk Factors of Intracranial Atherosclerosis. Current Atherosclerosis Reports.** ISSN 15346242. 22:4 (2020). doi: 10.1007/s11883-020-0831-5.

- LONG, Justin M.; HOLTZMAN, David M. - **Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies**. ISSN 10974172. 179:2 (2019) 312–339. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.001.
- LÓPEZ-OLÓRIZ, Jorge *et al.* - **Asymptomatic cervicocerebral atherosclerosis, intracranial vascular resistance and cognition**. ISSN 00219150. 230:2 (2013) 330–335. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.011.
- MASTERS, Colin L. *et al.* - **Alzheimer's disease**. Nature Reviews Disease Primers. ISSN 2056676X. 1:2015) 1–18. doi: 10.1038/nrdp.2015.56.
- MCGOWAN, Eileen *et al.* - **A $\beta$ 42 is essential for parenchymal and vascular amyloid deposition in mice**. *Neuron*. ISSN 08966273. 47:2 (2005) 191–199. doi: 10.1016/j.neuron.2005.06.030.
- NASERI, Nima N. *et al.* - **The complexity of tau in Alzheimer's disease**. Neuroscience Letters. ISSN 18727972. 705:April (2019) 183–194. doi: 10.1016/j.neulet.2019.04.022.
- QURESHI, Adnan I.; CAPLAN, Louis R. - **Intracranial atherosclerosis**. *The Lancet*. ISSN 1474547X. 383:9921 (2014) 984–998. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61088-0.
- ROHER, Alex E. *et al.* - **Intracranial atherosclerosis as a contributing factor to Alzheimer's disease dementia**. *Alzheimer's and Dementia*. ISSN 15525260. 7:4 (2011) 436–444. doi: 10.1016/j.jalz.2010.08.228.
- SANTOS, Cláudia Y. *et al.* - **Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis**. ISSN 23528729. 7:2017) 69–87. doi: 10.1016/j.dadm.2017.01.005.
- SHABIR, Osman; BERWICK, Jason; FRANCIS, Sheila E. - **Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis**. *BMC Neuroscience*. ISSN 14712202. 19:1 (2018) 1–16. doi: 10.1186/s12868-018-0465-5.
- SORIA LOPEZ, Jose A.; GONZÁLEZ, Hector M.; LÉGER, Gabriel C. - **Alzheimer's disease**. *Handbook of Clinical Neurology*. ISBN 9780128047668v. 167. p. 231–255.
- SUN, Bin Lu *et al.* - **Clinical Research on Alzheimer's Disease: Progress and Perspectives**. *Neuroscience Bulletin*. ISSN 19958218. 34:6 (2018) 1111–1118. doi: 10.1007/s12264-018-0249-z.

SWEENEY, Melanie D. *et al.* - **Blood-brain barrier: From physiology to disease and back.** *Physiological Reviews*. ISSN 15221210. 99:1 (2019) 21–78. doi: 10.1152/physrev.00050.2017.

SWEENEY, Melanie D. *et al.* - **Vascular dysfunction—The disregarded partner of Alzheimer’s disease.** *Alzheimer’s and Dementia*. . ISSN 15525279. 15:1 (2019) 158–167. doi: 10.1016/j.jalz.2018.07.222.

SWEENEY, Melanie D.; SAGARE, Abhay P.; ZLOKOVIC, Berislav V - **Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders.** *Nature Publishing Group*. ISSN 1759-4758. 14:3 (2018) 133–150. doi: 10.1038/nrneurol.2017.188.

TANAKA, Masashi *et al.* - **Potential therapeutic approaches for cerebral amyloid angiopathy and alzheimer’s disease.** *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 14220067. 21:6 (2020) 9–12. doi: 10.3390/ijms21061992.

TARAWNEH, Rawan - **Biomarkers: Our Path Towards a Cure for Alzheimer Disease.** *Biomarker Insights*. ISSN 11772719. 15:2020). doi: 10.1177/1177271920976367.

TIWARI, Sneham *et al.* - **Alzheimer ’ s Disease Diagnostics And Therapeutics Market.** *International Journal of Nanomedicine* . Jul 2019:14 (2019) 5541–5554.

TOLEDO, Jon B. *et al.* - **Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer’s Coordinating Centre.** ISSN 14602156. 136:9 (2013) 2697–2706. doi: 10.1093/brain/awt188.

WANG, Jun *et al.* - **A systemic view of Alzheimer disease - Insights from amyloid- $\beta$  metabolism beyond the brain.** *Nature Reviews Neurology*. ISSN 17594766. 13:10 (2017) 612–623. doi: 10.1038/nrneurol.2017.111.

WELLER, Jason; BUDSON, Andrew - **Current understanding of Alzheimer’s disease diagnosis and treatment.** ISSN 1759796X. 7:0 (2018) 1–9. doi: 10.12688/f1000research.14506.1.

WINGO, Aliza P. *et al.* - **Shared proteomic effects of cerebral atherosclerosis and Alzheimer’s disease on the human brain.** *Nature Neuroscience*. ISSN 15461726. 23:6 (2020) 696–700. doi: 10.1038/s41593-020-0635-5.

WINKLER, Ethan A. *et al.* - **GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer’s disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration.** *Nature Neuroscience*. ISSN 15461726. 18:4 (2015) 521–530. doi: 10.1038/nn.3966.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Dementia**, 2021. [Consultado a 22 abril 2021]. Disponível na Internet:<URL:<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>>.

XIE, Beijia *et al.* - **Association between atherosclerosis and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis**. ISSN 21623279. 10:4 (2020) 1–10. doi: 10.1002/brb3.1601.

YAMAZAKI, Yu; KANEKIYO, Takahisa - **Blood-brain barrier dysfunction and the pathogenesis of alzheimer's disease**. International Journal of Molecular Sciences. ISSN 14220067. 18:9 (2017). doi: 10.3390/ijms18091965.

ZENARO, Elena; PIACENTINO, Gennj; CONSTANTIN, Gabriela - **The blood-brain barrier in Alzheimer's disease**. ISSN 1095953X. 107:2017 41–56. doi: 10.1016/j.nbd.2016.07.007.