



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Daniela Filipa Borges Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A infeção por microorganismos como hipótese etiológica da Doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Marília Rocha, da Dra. Joana Costa 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.

Julho de 2021



# UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Daniela Filipa Borges Silva

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A infeção por microorganismos como hipótese etiológica da Doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Marília Rocha, da Dra. Joana Costa 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.

Julho de 2021

Eu, Daniela Filipa Borges Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016251241, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágios e Monografia intitulada “A infeção por microorganismos como hipótese etiológica da 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, 12 de julho de 2021.

Daniela Filipa Borges Silva

## **Agradecimentos**

À minha mãe, por ser o retrato do amor, dedicação e cumplicidade. Ao meu pai pela afetuosidade e orgulho que manifesta em tudo o que faço ou sou. Aos dois, um agradecimento especial pela presença constante, pelo espírito de sacrifício e pelos valores transmitidos.

À família e aos amigos. Aos amigos de sempre, com quem cresci, e aos que cresceram comigo nesta viagem. Obrigada por todo o espírito de união, por todos os sorrisos e por todos as memórias que construímos e que iremos continuar a construir.

À Faculdade de Farmácia por ter sido sinónimo de casa durante estes 5 anos. A todos os que os dela fazem parte, muito obrigada! Um agradecimento especial à Professora Doutora Armada Santos pela confiança que desde cedo manifestou no meu trabalho, pela disponibilidade e pela sua excelente orientação na elaboração desta monografia. É um exemplo de bondade e profissionalismo.

A Coimbra pelos 5 anos maravilhosos. Por me ter mostrado, na primeira pessoa, o que é ser uma estudante de Coimbra. Por me ter mostrado que não só o Sol, mas também o espírito académico de Coimbra é verdadeiramente diferente do resto do mundo.

A todos os profissionais com quem tive o prazer de me cruzar ao longo de 6 meses de estágio, um muito obrigada por todos os conhecimentos transmitidos. Um agradecimento especial a toda a equipa da Farmácia Nova d'Oliveira, em particular à Doutora Joana Costa pela confiança, pela integração e pelas novas oportunidades.

*Está a chegar,  
O princípio do fim*

## Índice Geral

Índice de Figuras e Gráficos .....	7
Resumo .....	8
Abstract .....	9
<b>Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar</b>	
Lista de Abreviaturas/Acrónimos.....	11
1. Introdução.....	12
2. Análise SWOT .....	13
2.1. Forças.....	13
2.1.1. Planificação do Estágio .....	13
2.1.2. Atividades observadas/executadas nos três principais setores .....	14
2.1.2.1. Distribuição.....	14
a) Estupefacientes e Hemoderivados .....	14
b) Ambulatório.....	14
2.1.2.2. Gestão e Aprovisionamento .....	15
2.1.2.3. Farmacotecnia.....	16
a) Radiofarmácia.....	16
b) Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV) e Unidade dos Não Estéreis .....	16
2.1.3. Contacto com a Pediatria .....	17
2.1.4. Passagem pelo Sistema de Informação do Medicamento (SIMED).....	17
2.1.5. Estágio individual .....	18
2.1.6. Aplicação da componente laboratorial do MICF.....	18
2.2. Fraquezas.....	18
2.2.1. Terapêutica hospitalar como ponto fraco do MICF .....	18
2.2.2. Duração do Estágio .....	19
2.2.3. Fraca interação com o doente.....	19
2.3. Oportunidades.....	19
2.3.1. Voluntariado para apoio na vigilância epidemiológica da Covid-19 .....	19
2.3.2. Vacinação contra a Covid-19 .....	20
2.3.3. Contacto com a Oncologia .....	20
2.3.4. Colaboração entre farmacêuticos comunitários e hospitalares.....	21
2.4. Ameaças .....	21
2.4.1. Pandemia Covid-19 .....	21
2.4.2. Limitações à Carreira Hospitalar .....	22
2.4.3. Subaproveitamento do Potencial Farmacêutico .....	22
3. Conclusão .....	22
4. Referências Bibliográficas.....	23
5. Anexos.....	25
Anexo 1   Planificação do Estágio: 11 de janeiro a 12 de março de 2021 .....	25
Anexo 2   Boletim físico do INCM (Impresso Nacional da Casa da Moeda) para requisição de estupefacientes .....	25
Anexo 3  Folha de Hemovigilância para requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados - Via Farmácia.....	26

Anexo 3  Folha de Hemovigilância para requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados - Via Serviço.....	27
Anexo 4   Conceitos teóricos inerentes às aplicações de diagnóstico de outros isótopos .....	28
Anexo 5   Comunicado de Imprensa do <i>Infarmed</i> , datado de 5 de março de 2021, relativo à disponibilização do medicamento Kaftrio®, página 1 de 2.....	29
Anexo 5   Comunicado de Imprensa do <i>Infarmed</i> , datado de 5 de março de 2021, relativo à disponibilização do medicamento Kaftrio®, página 2 de 2.....	30
Anexo 6   Caso Prático – <i>Printscreen</i> e Diagrama explicativo da ação de Voluntariado para apoio na vigilância epidemiológica da Covid-19, na plataforma <i>Trace COVID-19</i> .....	31
Anexo 7   Ilustração Representativa da área de trabalho da UPC.....	32

## **Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Lista de Abreviaturas/Acrónimos.....	34
1. Introdução.....	35
2. Análise SWOT .....	36
2.1. Forças.....	36
2.1.1. Planificação do Estágio.....	36
2.1.2. Organização da Farmácia .....	37
2.1.3. Implementação da Melhoria Contínua.....	38
2.1.4. Aconselhamento Diferenciado .....	39
2.1.5. Medição de Parâmetros Bioquímicos e Administração de Injetáveis.....	39
2.1.6. Cuidados Dermocósméticos.....	40
2.1.7. Gestão Farmacêutica .....	40
2.2. Fraquezas .....	41
2.2.1. Não Preparação de Medicamentos Manipulados .....	41
2.2.2. Plano Curricular do MICEF .....	41
2.3. Oportunidades.....	42
2.3.1. Formação Contínua.....	42
2.3.2. Ascensão da Área da Suplementação e da Fitoterapia.....	43
2.3.3. Preparações de Uso Veterinário.....	43
2.3.4. Avaliações Cosméticas Gratuitas.....	43
2.4. Ameaças .....	44
2.4.1. Facilidade de Acesso à Informação na Era Digital .....	44
2.4.2. Situação Económica Fragilizada.....	44
3. Conclusão .....	45
4. Referências Bibliográficas.....	46
5. Anexos.....	47
Anexo 1   Receita Eletrónica Desmaterializada .....	47
Anexo 2   Receita Manual e respetivo boletim discriminativo dos medicamentos comparticipados (agrafados no verso da receita).....	48
Anexo 3   Filosofia <i>Kaizen</i> : Quadro <i>Kaizen</i> (Nível 1).....	49
Anexo 4   Filosofia <i>Kaizen</i> : Organização de espaços delimitada pela colocação de fitas coloridas (Nível 2).....	49
Anexo 5   Caso Prático I.....	50

Anexo 6   Caso Prático II.....	50
Anexo 7   Preenchimento de um calendário com as diferentes fases horárias do dia para facilitar a compreensão da guia terapêutica da doente.....	51
Anexo 8   Formação Contínua: recolha de informação e elaboração de tabelas para auxílio no aconselhamento – alguns exemplos elucidativos.....	51
Anexo 9   Formações Online do “Programa Fit <sup>®</sup> ” relativas a diversos módulos de afeções menores.....	52
Anexo 10   Caso Prático III.....	53
<b>Parte III – “A infeção por microorganismos como hipótese etiológica da Doença de Alzheimer”</b>	
Resumo .....	55
Abstract .....	56
Lista de Abreviaturas/Acrónimos.....	57
1. Introdução.....	59
2. Doença de Alzheimer - Da manifestação da doença à fisiopatologia.....	60
3. A infeção por microorganismos como agente etiológico da Doença de Alzheimer.....	61
3.1. O dogma da hipótese da “Cascata Amilóide” na génese da DA.....	61
3.2. O papel do peptídeo A $\beta$ na sustentação da hipótese infecciosa.....	62
3.3. Hipótese da Proteção Microbiana – A dualidade de ação: da proteção à contribuição para a DA .....	64
4. As evidências da interligação de mecanismos que sustentam a hipótese infecciosa como hipótese etiológica da DA.....	66
4.1. Sistema Imune Inato e a Neuroinflamação crónica .....	66
4.2. Placas amilóides ou biofilmes amilóides? .....	69
4.3. Disbiose intestinal – o caso concreto do Lipopolissacarídeo (LPS).....	70
4.4. As evidências da presença e dos danos provocados pelo DNA procariótico.....	70
4.5. A relação entre APOE $\epsilon$ 4 e A $\beta$ .....	72
4.6. Stress Oxidativo e Disfunção Mitocondrial .....	73
4.7. O envelhecimento como agravante patológica na DA.....	74
5. Os principais microorganismos associados à DA .....	75
5.1. Família Herpesviridae – o protagonista HSV-1 .....	75
5.2. <i>Porphyromonas gingivalis</i> .....	77
5.3. <i>Treponema pallidum</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> e HIV – em que ponto ocorre a interseção? ..	79
5.4. Fungos e Protozoários.....	80
6. Potencial Terapêutico .....	80
6.1. Antivirais .....	81
6.2. Antibióticos .....	81
6.3. Inibidores das Gingipaínas: um alvo potencial para <i>P.gingivalis</i> .....	82
6.4. Fármacos moduladores da inflamação.....	82
6.5. Estratégias Eubióticas – os Probióticos.....	83
7. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	84
8. Referências Bibliográficas.....	85

## Índice de Figuras e Gráficos

### Parte III – “A infecção por microorganismos como hipótese etiológica da DA”

Figura 1   Marcadores fisiopatológicos da DA .....	61
Figura 2   Mecanismo subjacente à clivagem de APP pela via amiloidogénica.....	63
Figura 3   Hipótese ilustrativa da Proteção Microbiana conferida pelo peptídeo A $\beta$ .....	65
Figura 4   A superioridade amiloidogénica de A $\beta$ x-42 perante diversas entidades bacterianas.....	65
Figura 5   Mecanismos envolvidos no reconhecimento dos agregados amilóides pelos PRRs da microglia.....	67
Figura 6   Formação de pontilhados mitocondriais após infecção de murganhos com a gp120 do HIV .....	73
Figura 7   Envelhecimento saudável versus Envelhecimento típico da DA: as alterações evidenciadas no microambiente cerebral na demência .....	74
Figura 8   A infecção e os processos reativacionais induzidos por HSV-1 como mecanismo inerente ao desenvolvimento dos marcadores fisiopatológicos da DA .....	76
Gráfico 1   A agregação da Tau humana-441, em função do tempo, medida através da fluorescência emitida por ThT .....	71



## Resumo

Este documento encontra-se dividido em três partes. As duas primeiras partes - Parte I e Parte II - compreendem os relatórios de Estágio em Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária, realizados no âmbito da unidade Curricular “Estágio” do 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). O estágio em Farmácia Hospitalar teve a duração de 280 horas no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), enquanto que o estágio em Farmácia Comunitária ocorreu durante 648 horas na Farmácia Nova d’Oliveira, em Oliveira do Hospital. Os conhecimentos e observações adquiridas no âmbito destes estágios serão, em forma de relatório, alvo de uma análise SWOT. Do inglês *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças), a análise SWOT, neste contexto, é uma ferramenta que visa incluir aspetos fundamentados relativos à frequência dos estágios; à consolidação e inclusão dos aspetos teóricos com a prática farmacêutica; às observações e atividades que valorizaram a aprendizagem, assim como a adequação do MICF às perspetivas futuras. Neste seguimento, a análise SWOT reflete a contribuição dos estágios curriculares para o processo formativo (Forças), assim como as limitações que dificultaram a sua realização (Fraquezas), não olvidando os fatores externos que poderão contribuir de forma benéfica para uma atividade profissional futura (Oportunidades) ou, por oposição, para a sua inviabilização (Ameaças).

**Palavras-chave:** Estágio; Farmácia Hospitalar; Farmácia Comunitária; análise SWOT.

## **Abstract**

This document is divided into three parts. The first two parts - Part I and Part II - comprise the Internship reports in Hospital Pharmacy and Community Pharmacy, carried out within the curricular unit “Internship” of the 2nd semester of the 5th year of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences (MICF). The internship in Pharmacy Hospital had a duration of 280 hours at the Hospital and University Center of Coimbra (CHUC), while the internship in Community Pharmacy took place for 648 hours at Pharmacy Nova d’Oliveira, in Oliveira do Hospital. The knowledge and observations acquired in the scope of these internships will, in the form of a report, be subject to a SWOT analysis. From english *Strengths*, *Weaknesses*, *Opportunities* and *Threats*, the SWOT analysis, in this context, is a tool that aims to include substantiated aspects related to the frequency of internships; the consolidation and inclusion of theoretical aspects with pharmaceutical practice; to the observations and activities that valued learning, as well as the adaptation of the MICF to future perspectives. In this segment, the SWOT analysis reflects the contribution of curricular internships to the training process (Strengths), as well as the limitations that hindered its completion (Weaknesses), not forgetting the external factors that may contribute in a beneficial way to a future professional activity (Opportunities) or, on the contrary, to make it unfeasible (Threats).

**Keywords:** Internship; Hospital Pharmacy; Community pharmacy; SWOT analysis.

# **PARTE I**

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA  
HOSPITALAR

## **Lista de Abreviaturas/Acrónimos**

**<sup>99m</sup>Tc** – Tecnécio-99 metaestável

**AUEs** – Autorizações de Utilização Especial

**CHUC** – Centro Hospital e Universitário de Coimbra

**EM** – Esclerose Múltipla

**HIV** – Do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*

**HP** – Hospital Pediátrico

**HUC** – Hospitais da Universidade de Coimbra

**IRC** – Insuficiência Renal Crónica

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**Pemproxi** – Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade

**SIATS** – Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde

**SIDA** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**SIMED** – Sistema de Informação do Medicamento

**SNS** – Serviço Nacional de Saúde

**TLC** – Do inglês, *Thin layer chromatography*

**UCSP** – Unidade de Cuidados Saúde Personalizados

**UMIV** – Unidade de Misturas Intravenosas

**UPC** – Unidade de Preparação de Citotóxicos

## I. Introdução

A farmácia hospitalar, segundo o Decreto-Lei n.º 44204 de Fevereiro de 1962, compreende a atividade desenvolvida por farmacêuticos em ambiente hospitalar [1] cuja missão central engloba, em todo o exercício da sua atividade, o respeito pelos “7 Certos” [2]: o doente certo com o medicamento certo, na dose certa, no tempo certo, recorrendo à via de administração certa com a informação e os registos certos. Engloba ainda o incentivo à investigação científica e ao ensino [1].

É neste último pressuposto que é inserido a realização do estágio curricular em Farmácia Hospitalar, que apesar de ser uma área extremamente proativa da profissão farmacêutica, a sua realização, como parte integrante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), não é de carácter obrigatório. No entanto, a minha vontade em o vivenciar traduziu-se na sua realização no maior hospital do distrito - não só em termos de dimensões, como nas suas componentes técnicas e humanas - o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC).

O Serviço de Farmácia Hospitalar dos CHUC, assim como o de todos os hospitais, é um departamento dotado de total autonomia técnico-científica [1], em que apesar dos múltiplos profissionais que o albergam, a direção do serviço é, obrigatoriamente, da responsabilidade de um farmacêutico hospitalar. Esta função nos CHUC é desempenhada pelo Dr. José António Feio. Sendo um hospital com as dimensões acima mencionadas, tem ao seu dispor sete setores de atividade - a Distribuição, a Gestão e o Aproveitamento, a Farmacotecnia, os Ensaio Clínicos, os Cuidados Farmacêuticos, a Auditoria Interna, o Sistema de Informação do Medicamento, fazendo ainda parte de diferentes Comissões Técnicas hospitalares - que coadjuvados com equipas multidisciplinares e treinadas, asseguram os três pilares base inerentes ao medicamento: a segurança, a qualidade e a eficácia das terapêuticas instituídas aos doentes [3].

O estágio iniciou-se a 11 de janeiro de 2021, em pleno contexto pandémico, sobre a orientação da Doutora Marília Rocha, tendo o seu término ocorrido a 12 de março de 2021, numa altura em que perfazia a duração de dois meses. Este decorreu, maioritariamente, no piso - 2 dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), onde está inserido o principal pólo do serviço de farmácia hospitalar. As atividades e conhecimentos adquiridos ao longo do estágio serão neste relatório alvo de uma análise SWOT que visam avaliar a sua contribuição não só em contexto formativo, como também perante uma atividade profissional que se avizinha breve.

## 2. Análise SWOT

Tabela I | Representação esquemática da Análise SWOT

<b>S</b> <b>Strengths</b> Forças	Planificação do Estágio Atividades observadas/executadas nos três principais setores Contacto com a Pediatria Passagem pelo Sistema de Informação do Medicamento (SIMED) Estágio individual Aplicação da componente laboratorial do MICF
<b>W</b> <b>Weaknesses</b> Fraquezas	Terapêutica hospitalar como ponto fraco do MICF Duração do estágio Fracá interação com o doente
<b>O</b> <b>Opportunities</b> Oportunidades	Voluntariado para apoio na vigilância epidemiológica da Covid-19 Vacinação contra a Covid-19 Contacto com a Oncologia Colaboração entre farmacêuticos comunitários e hospitalares
<b>T</b> <b>Threats</b> Ameaças	Pandemia Covid-19 Limitações à carreira hospitalar Subaproveitamento do potencial farmacêutico

### 2.1. Forças

#### 2.1.1. Planificação do Estágio

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar representa o primeiro contacto com a área hospitalar para muitos dos estagiários. Assim sendo, a elaboração de uma planificação prévia por parte da Doutora Marília, baseada na rotatividade entre os vários setores, permitiu a cada uma das seis estagiárias saber qual o setor de atividade alocado, assim como, e sempre que possível, o profissional responsável em cada uma das semanas de estágio (Anexo I). Como complemento, a organização de uma reunião com os elementos/responsáveis de cada setor, permitiu a familiarização com algumas das caras, assim como uma breve revisão das bases teóricas inerentes a cada setor. Por sua vez, a disponibilização do “Caderno do Estagiário CHUC”, um documento que descreve os pontos fulcrais a serem transmitidos pelos profissionais e absorvidos pelos estagiários em cada setor, possibilitou a adoção de uma postura ainda mais crítica, perante os aspetos que se encontravam descritos.

## **2.1.2. Atividades observadas/executadas nos três principais setores**

### **2.1.2.1. Distribuição**

#### **a) Estupefacientes e Hemoderivados**

Os estupefacientes assim como os hemoderivados são medicamentos que estão sujeitos a um circuito especial de distribuição [4][5], dados os riscos inerentes ao consumo abusivo e à transmissão de doenças. Por isto, pode constatar que o único e principal interveniente neste circuito é o farmacêutico.

Diariamente, o *stock* de estupefacientes fica à responsabilidade de um único farmacêutico que tem ao seu encargo múltiplas funções. De entre estas, tive a oportunidade de participar no atendimento de *stocks* dos serviços que funcionam com base na distribuição tradicional, sendo que, atualmente, este processo faz-se, maioritariamente, através do sistema informático SGIM-LF, acabando por mimetizar o boletim físico do Impresso Nacional da Casa da Moeda (Anexo 2), assim como, na geração e satisfação do mapa geral dos serviços que funcionam tendo por base a distribuição por dose individualizada. Pude ainda assistir à validação de prescrições de internamento, onde o foco principal do farmacêutico reside na identificação de potenciais duplicações, interações ou inadequações de prescrição.

No que diz respeito aos hemoderivados, produtos derivados de sangue como a albumina, as imunoglobulinas e a fibrina, pude constatar o preenchimento obrigatório pelo farmacêutico da folha de registo e do quadro C da folha de hemovigilância. Esta é preenchida por farmacêuticos, médicos e enfermeiros nos respetivos campos. Cada folha apresenta duas cópias, uma via farmácia e outra via serviço (Anexo 3), sendo nesta última efetuados os registos relativos às administrações pelo enfermeiro. Posteriormente, estas são arquivadas no processo clínico do doente.

#### **b) Ambulatório**

O ambulatório é das unidades onde o farmacêutico evidencia o maior contacto com os doentes. De acordo com a legislação específica, os medicamentos são dispensados de forma gratuita (comparticipação a 100%), num ambiente hospitalar pertencente ao Serviço Nacional de Saúde (SNS), perante critérios que englobam a existência de patologias como o Vírus da Imunodeficiência Humana/Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (HIV/SIDA); Esclerose Múltipla (EM); Insuficiência Renal Crónica (IRC); Hemofilias, entre outras, conjuntamente com a evidência de que esses medicamentos são abrangidos por esta legislação e prescritos, com a respetiva menção da portaria, por médicos especialistas [6].

O ambulatório permite que estes doentes iniciem ou continuem a sua terapêutica fora do ambiente hospitalar, mas ainda assim, sujeitos a um rigoroso acompanhamento. O atendimento dos doentes é feito ao postigo, sendo a medicação cedida para um período equivalente a 2 meses (por norma, o período até à próxima consulta) ou até um prazo máximo de 75 dias. A maioria dos medicamentos são de dispensa exclusiva hospitalar, no entanto, também são dispensados medicamentos acessíveis na farmácia comunitária, como o tamoxifeno e o anastrozol. No ato da dispensa, o auxílio do *Consis*, um distribuidor automático, permite agilizar o processo e evitar erros que poderiam ocorrer, perante a diversidade de medicamentos existentes, se o processo fosse manual.

Através do acesso ao histórico do levantamento da medicação, o farmacêutico consegue monitorizar a adesão do doente, um facto imprescindível para o tratamento de todas as patologias, particularmente as crónicas. Também aqui em virtude do cumprimento do dever de sigilo, contemplado no código deontológico dos farmacêuticos [7], a entrega da medicação é efetuada em sacos pretos com o intuito de evitar o estigma que certos doentes, nomeadamente doentes HIV positivos poderiam sentir. Para além da entrega presencial, pude participar noutros mecanismos de entrega da medicação que incluem atendimentos programados ou o Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade (*Pemproxi*).

### **2.1.2.2. Gestão e Aprovisionamento**

No setor de gestão e aprovisionamento tive a oportunidade de contactar com o armazém central (armazém do piso - 4) e o armazém do piso - 2, um armazém com função complementar ao anterior. As funções são essencialmente desempenhadas por técnicos e auxiliares, apesar de existir um farmacêutico responsável.

O setor é constituído por assistentes técnicos e farmacêuticos. Neste seguimento, assisti à emissão de notas de encomenda pelos farmacêuticos, posteriormente entregues a assistentes técnicos com a missão de contactar os fornecedores vencedores do concurso anual a que todos os medicamentos são sujeitos. Neste contexto, reiterarei a importância de indicadores como o ponto de encomenda do SGIM-LF estarem devidamente atualizados. Assisti ainda à realização de empréstimos, particularmente os deixados à consignação, que se traduzem, na maioria das vezes, numa vantagem simultânea para quem cede e para quem recebe.



### 2.1.2.3. Farmacotecnia

#### a) Radiofarmácia

Os radiofármacos são o resultado da incorporação de um ou mais isótopos radioativos em moléculas que apesar de não possuírem ação farmacológica, são potenciadas as suas características com o intuito de atingirem os órgãos-alvo e assim alcançar as ações de diagnóstico e terapêutica pretendidas [8]. Estes são preparados segundo protocolos que resultam do ajuste entre a informação transmitida pelo fabricante e o consenso entre a equipa da medicina nuclear. Estando num ambiente onde predomina a radioatividade é imperativo a adoção de medidas cruciais como a manipulação das preparações durante o menor tempo possível, recorrendo a pinças, luvas e materiais de blindagem como o chumbo. O isótopo radioativo utilizado nestas preparações é o tecnécio-99 metaestável ( $^{99m}\text{Tc}$ ) - o principal isótopo utilizado na medicina nuclear - obtido através de um gerador de molibdénio/tecnécio ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ ), após a adição de soro fisiológico e vácuo. Este no seu decaimento emite radiação gama que possibilita a obtenção de imagens de órgãos ou esqueleto em câmaras gama.

No contacto com esta área hospitalar, para além da possibilidade de participar na preparação de radiofármacos, pude assistir e auxiliar na marcação de leucócitos que, através da incorporação do isótopo  $^{99m}\text{Tc}$ , possibilitam a averiguação da existência de processos inflamatórios, nomeadamente inflamações osteoarticulares. Para além disso, aprendi ainda os conceitos teóricos inerentes às aplicações de diagnóstico de outros isótopos (Anexo 4).

#### b) Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV) e Unidade dos Não Estéreis

A UMIV é a unidade destinada à preparação de estéreis, enquanto que a segunda se destina à preparação de não estéreis de uso interno e externo.

A UMIV é constituída por duas câmaras de fluxo laminar - horizontal e vertical - ambas imprescindíveis para a manutenção da segurança da preparação, sendo que no caso da vertical esta assegura tanto a segurança desta como a do operador. O circuito na UMIV é constituído por quatro etapas fundamentais: entrada na câmara, individualização, verificação e libertação de lote, sendo estas duas últimas da responsabilidade do farmacêutico. Nesta unidade assisti, como o próprio nome indica, à produção de misturas intravenosas de onde se salientam o Remdesivir<sup>®</sup> e antifúngicos. Assisti ainda à preparação de soro autólogo para casos de secura lagrimal severa e à preparação da nutrição parentérica da neonatologia e dos cuidados intensivos, após a elaboração das guias de preparação pelos farmacêuticos.

Na unidade dos não estéreis, as preparações mais recorrentes são soluções e suspensões, no entanto pude preparar papéis de fortificante de leite materno para o Hospital

Pediátrico (HP) e cápsulas de zinco para cedência em ambulatório. Estas preparações são acompanhadas por uma guia de produção, devidamente preenchida e supervisionada por um farmacêutico, assim como uma ficha técnica semelhante a um protocolo de execução.

### **2.1.3. Contacto com a Pediatria**

A pediatria, em virtude da população-alvo que inclui, é das áreas mais sensíveis e que maior cuidado requer, especialmente, no que concerne à nutrição parentérica e à oncologia. A farmacotecnia do HP centraliza-se na preparação de citotóxicos e bolsas de nutrição parentérica. Estas últimas poderão já vir pré-feitas (são comercializadas e, posteriormente, procede-se à sua aditivação com vitaminas e oligoelementos) ou podem ser preparadas de base consoante as exigências nutricionais individuais, previamente calculadas pelo médico, para cada criança. A metodologia de trabalho é semelhante ao explanado na UMIV. No que concerne à oncologia, existem preparações de citotóxicos previamente calendarizadas para o dia, às quais o farmacêutico tem de validar.

Neste processo e antes de iniciar a manipulação, foi notória a comunicação entre o farmacêutico e o médico com o intuito de confirmar as nutrições e as quimioterapias agendadas, uma vez que nesta última os valores dos componentes hematológicos poderão estar fora dos padronizados e, desta forma, a criança não poder realizar o tratamento naquele dia. Tive a oportunidade de entrar na maioria dos dias na câmara de manipulação, evidenciando a supervisão que o farmacêutico exerce sobre a manipulação dos técnicos, assegurando, entre outros parâmetros, que os volumes retirados são os corretos. O circuito é semelhante ao evidenciado na UMIV, passando pelas quatro etapas chaves.

### **2.1.4. Passagem pelo Sistema de Informação do Medicamento (SIMED)**

A passagem pelo SIMED permitiu-me contactar e compreender o mecanismo inerente às Autorizações de Utilização Especial (AUEs), mais concretamente, às AUEs por doente. Estas permitem o acesso a terapêuticas cuja avaliação fármaco-económica ainda decorre, possibilitando a realização do tratamento desde que comprovada a inexistência de alternativas terapêuticas. O processo implica a submissão de justificações clínicas no portal do Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS) do *Infarmed*, sendo que os dados do doente se encontram protegidos por um regime de codificação. Através destes conhecimentos, pude compreender e interpretar mais facilmente o comunicado de imprensa do *Infarmed* [9] sob o caso recente divulgado nas redes sociais relativo ao acesso ao medicamento Kaftrio® (Anexo 5).

### **2.1.5. Estágio individual**

O estágio em farmácia hospitalar, como mencionado acima, foi planejado para decorrer em cada semana com a alocação de uma estagiária em cada setor. Este tipo de planificação permitiu, no meu ponto de vista, uma integração de conhecimentos numa vertente mais personalizada, um facto de extrema importância se atendermos às necessidades e tempos diferentes que este processo exige. Este ponto forte, na minha perspetiva, incide com maior destaque nos setores com uma componente mais prática, como a Farmacotecnia, uma vez que permite, dentro do que é possível, um maior contacto com as atividades realizadas.

### **2.1.6. Aplicação da componente laboratorial do MICF**

O MICF apresenta um plano de estudos muito abrangente com uma componente laboratorial particularmente forte. Assim, e a título de exemplo, os conhecimentos inerentes às boas práticas de manipulação, acondicionamento e rotulagem apreendidos na componente laboratorial de Farmácia Galénica conjuntamente com os conceitos de esterilidade, isotonia e características visuais apreendidos nas Tecnologias Farmacêuticas I e II foram postos em prática durante a preparação dos não estéreis e estéreis, respetivamente. Para além disso, os conhecimentos das Químicas Orgânicas I e II, puderam ser aplicados no controlo de qualidade do gerador de eluição na radiofarmácia, onde, entre outros, através da realização de uma cromatografia em camada fina (TLC), pudemos atestar a presença do  $^{99m}\text{Tc}$ .

## **2.2. Fraquezas**

### **2.2.1. Terapêutica hospitalar como ponto fraco do MICF**

O ambulatório, como já enunciado em cima, tem como missão principal a cedência e o aconselhamento de medicamentos que, na sua maioria, são de dispensa exclusiva hospitalar. Um bom aconselhamento só é possível se detivermos conhecimento sobre a terapêutica instituída. Durante o estágio no ambulatório, constatei uma dificuldade na identificação não só da indicação como da posologia da maioria da terapêutica presente nas prescrições. A necessidade da celeridade na realização deste tipo de tarefas por parte das farmacêuticas, não permitiu um contacto tão próximo como eu gostaria com o perfil fármaco-terapêutico do doente. Para além disso, se encararmos o farmacêutico como o profissional do medicamento, penso que independentemente da área que possamos seguir no futuro, este terá de ser um ponto negativo a contornar no plano curricular do MICF. Não obstante, sendo o “Estágio Curricular” uma unidade curricular do MICF este contacto ainda que insuficiente permitiu uma maior familiarização com as principais patologias e respetivas terapêuticas.

### **2.2.2. Duração do estágio**

Apesar da possibilidade de poder contactar com os três principais setores de atividade do serviço de farmácia hospitalar (distribuição, gestão e aprovisionamento e farmacotecnia), dois meses é, efetivamente, pouco tempo para conseguir absorver todo o conhecimento e, conseqüentemente, conseguir integrá-lo em contexto prático de forma autónoma. Para além disso, pude constatar a exigência de tempos diferentes, nos diversos setores, para a aplicação e integração dos conhecimentos referidos. O ambulatório, pelas razões acima mencionadas, necessitaria de uma maior duração.

### **2.2.3. Fraca interação com o doente**

Em contexto hospitalar, para além do ambulatório, os cuidados farmacêuticos são dos setores que evidenciam uma maior proximidade com o doente. Durante o estágio, e acredito que muito devido à situação pandémica que atravessamos, não pude experienciar a vertente farmacêutica que privilegia o contacto com o doente e com a sua história clínica. Assim, o contacto com atividades como a reconciliação da terapêutica, acompanhamento farmacoterapêutico, monitorização farmacocinética e ajustes de dose em doentes com função renal e hepática prejudicadas foram impossibilitadas. No entanto, através de uma breve contextualização auto-proposta do que é feito em termos de monitorização farmacocinética de antibioterapia nos CHUC, conjuntamente com os conhecimentos adquiridos em unidades curriculares como a Farmácia Clínica, permitiram de algum modo colmatar esta fraqueza e visualizar o papel imprescindível e único que o farmacêutico assume nestas áreas.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Voluntariado para apoio na vigilância epidemiológica da Covid-19**

A par da realização do estágio hospitalar, embarquei na aventura de voluntariado para apoio na vigilância epidemiológica da Covid-19, numa altura em que as equipas envolvidas não conseguiam dar resposta ao aumento exponencial de casos. Fiquei alocada na Unidade de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP) de Tábua e numa fase inicial, o foco desta ação residia na quebra de cadeias de transmissão ativas, sinalizando e contactando telefonicamente os casos positivos (Vigilância Sobreativa). Numa fase posterior, extrapolei esta missão para com as pessoas expostas a casos positivos (Vigilância Ativa), estando em permanente contacto com a equipa local. Dada a responsabilidade que este tipo de ações carece, participei previamente em ações de formação e leitura de normas [10][11] que me forneceram bases teóricas não só para a tipologia de perguntas a inquirir como para o preenchimento dos respetivos campos da plataforma *Trace COVID-19* (Anexo 6). Durante dois meses, e dia após

dia a contactar com um número indefinido de casos e contactos, finalizei esta grandiosa responsabilidade com um espírito de missão cumprida, não só pela questão de saúde pública inerente, como pelas palavras afáveis de quem me contactava várias vezes ressaltando a minha simpatia, disponibilidade e profissionalismo.

### **2.3.2. Vacinação contra a Covid-19**

Enquanto estagiária no setor da distribuição, foi-me dada a oportunidade numa manhã de assistir à administração da segunda dose da vacina *Pfizer*<sup>®</sup> contra o novo coronavírus, aos profissionais de saúde dos CHUC. Estas chegam congeladas e uma vez descongeladas e reconstituídas têm 6 horas para serem administradas. A partir do momento em que as caixas que contêm as doses individualizadas e um *data logger* chegam à farmácia piloto, coube ao farmacêutico a sua entrega nos postos; a monitorização da temperatura; assim como o registo, através do *Excel*, do número de cada caixa, do lote e respetiva hora de entrega, permitindo a sua rastreabilidade. Para além disso, estes registos permitem ao farmacêutico, se a vacinação estiver atrasada, controlar o fluxo das pessoas para o posto mais atrasado ou contactar a sala de preparação para suspender temporariamente a sua preparação de modo a não comprometer a viabilidade das vacinas.

### **2.3.3. Contacto com a Oncologia**

A oncologia é uma área com crescimento bastante acentuado e que se tende a agravar nos próximos anos. A administração de citotóxicos possibilita o combate à doença, sendo esta mais uma das vertentes em que o farmacêutico presta contributos. A vivência com a oncologia pediátrica foi uma excelente introdução para o contacto com a Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC), localizada no São Jerónimo, num edifício situado nas imediações do edifício central dos HUC. Esta unidade apresenta uma área de trabalho bem definida (Anexo 7), sendo preparadas, numa manhã, uma média de 180 citotóxicos.

Durante a validação, o farmacêutico confirma as doses, o dia e a adequação do tratamento, uma ação que exige um conhecimento consolidado dos protocolos oncológicos. A preparação dos citotóxicos é atendida tendo em conta o protocolo do doente e a especialidade médica associada. Após a individualização pelo técnico, o farmacêutico, na sala de individualização, confirma se existe correspondência de citotóxicos, volumes e concentrações entre o que foi individualizado e o que consta no protocolo, entrando de seguida na câmara. Um farmacêutico dentro da câmara comanda a libertação de lote seguindo depois para as respetivas salas de tratamento. Com a UPC tive a oportunidade de contactar

com os principais protocolos oncológicos e com a dinâmica de trabalho existente numa unidade deste tipo.

#### **2.3.4. Colaboração entre farmacêuticos comunitários e hospitalares**

O farmacêutico é um profissional de saúde que, pelas suas multivalências, pode exercer a sua atividade profissional, entre outros, numa farmácia comunitária ou hospitalar. O *Pemproxi*, acima mencionado, é um programa dos CHUC que consiste na entrega da medicação hospitalar nas farmácias previamente escolhidas pelo utente, evitando desta forma deslocamentos ao CHUC. Este programa assenta numa estreita colaboração entre farmacêuticos comunitários e hospitalares de extrema importância, particularmente em contexto pandémico e tendo em conta o estado de debilitação destes doentes, a sua maioria inseridos em grupos de risco. Neste seguimento, apercebi-me que em virtude da Covid-19, este programa passou a auxiliar cerca de 5000 doentes, comparativamente aos cerca de 200 existentes pré-pandemia.

### **2.4. Ameaças**

#### **2.4.1. Pandemia Covid-19**

O facto de realizar o estágio em plena pandemia, e sendo algo exterior ao hospital, isso arrecadou consigo várias consequências que despertaram a minha sensibilidade perante a realidade hospitalar. Uma delas, e com a qual me deparei no imediato, foi o cansaço inerente à maioria dos farmacêuticos, que inicialmente se refletiu numa incompreensão pela presença de estagiários neste contexto. No entanto, não senti que a transmissão de conhecimentos tivesse sido afetada, exigindo apenas da minha parte um espírito mais interventivo e crítico. Uma segunda consequência prendeu-se com a escassez de medicamentos por parte de laboratórios, nomeadamente imunoglobulinas, que fez com que doentes programados para este tipo de tratamentos não os estivessem a receber, acabando por ficar, temporariamente, sem medicação. O facto de também podermos contrair o vírus e transmiti-lo ao nosso núcleo mais chegado constituiu uma ameaça.

#### **2.4.2. Limitações à carreira hospitalar**

A carreira hospitalar é uma das mais difíceis de singrar, uma vez que são exigidos ao farmacêutico o grau de especialista e um tempo mínimo de experiência que varia entre os 4 e os 6 anos [12]. Esta limitação associada ao pouco contacto que o ambiente hospitalar detém no plano curricular do MICEF, poderá contribuir para que futuros profissionais acabem por não enveredar pela área.

#### **2.4.3. Subaproveitamento do potencial farmacêutico**

Na área da saúde, é consensual a imprescindibilidade do farmacêutico na integração das equipas multidisciplinares que visam proporcionar os melhores cuidados em saúde. Em Portugal, o desempenho do farmacêutico hospitalar perante os conhecimentos que é detentor é, na minha perspetiva, ainda limitado perante o que é realmente possível de ser feito. O facto de muitas tarefas inerentes ao circuito do medicamento poderem ser realizadas por outros profissionais, numa perspetiva positiva, isso seria o mote para que o farmacêutico se pudesse direccionar e investir mais em ações do domínio da farmácia clínica, onde estão inclusos as consultas, o acompanhamento e a monitorização farmacêutica. A sua consolidação em ambiente hospitalar desempenhado por profissionais capacitados traduzir-se-ia num ato de extrema importância para o doente, para os recursos económicos e humanos do hospital, mas sobretudo para a dignificação da classe farmacêutica, uma vez que seria dado uso a capacidades que não vigoram em nenhuma outra classe profissional.

### **3. Conclusão**

A realização do estágio em Farmácia Hospitalar coincidiu com o meu primeiro contacto com a atividade farmacêutica hospitalar. Durante estes dois meses, pude constatar o papel central do farmacêutico como elo integrante de uma equipa multidisciplinar, numa unidade hospitalar com as dimensões e as exigências técnicas e humanas dos CHUC. Pude também presenciar e participar em algumas das suas tarefas diárias que se traduziram em valiosas aquisições de conhecimentos ou consolidação dos já apreendidos em diversas unidades curriculares do MICEF. Considero por isso uma experiência extremamente gratificante, uma vez que para além de poder contactar com uma realidade que até então era praticamente desconhecida, o conseguir fazê-lo perante todas as adversidades inerentes a uma situação pandémica, acabou por se traduzir numa maior prova de superação.

#### 4. Referências Bibliográficas

- [1] DECRETO-LEI n.º 44204, de 22 de fevereiro. Diário do Governo n.º 40/1962 – I Série. (22 de fevereiro de 1962) 164 – 166. Ministério da Saúde e Assistência, Direção Geral dos Hospitais
- [2] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo I: Processos de Suporte**. OF: Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, 2018. [Acedido a 19 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh\\_capitulo\\_i\\_vfinal\\_17815111995a8eee5ad0c17.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf)
- [3] MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde: Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, 2005. [Acedido a 26 de janeiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
- [4] LEI n.º 8/2019, de 1 de fevereiro. Diário da República n.º 23/2019. I Série. (1 de fevereiro de 2019) 780-785. Assembleia da República.
- [5] DESPACHO CONJUNTO n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Diário da República n.º 251/2000 – II Série. (30 de outubro de 2000) 17584 - 17585. Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde.
- [6] INFARMED - **Regimes Especiais de Participação**. Infarmed: República Portuguesa, 2016. [Acedido a 5 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excepcionais-de-comp participacao>
- [7] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. 2.º Série do Diário da República: OF, 2020. [Acedido a 24 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf)
- [8] EUROPEAN ASSOCIATION OF NUCLEAR MEDICINE (EANM) - **The radiopharmacy, A Technologist's Guide**. EANM: Technologist Committee and Technologist Education Subcommittee, 2008. [Acedido a 20 de fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech\\_radiopharmacy.pdf](https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_radiopharmacy.pdf)
- [9] INFARMED - **Comunicado de Imprensa, Disponibilização do medicamento Kaftrio**. Infarmed: Assessoria de Imprensa do Infarmed, I.P., 2021. [Acedido a 8 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/4183428/Comunicado+de+Imprensa+->



+Disponibiliza%[C3%A7%C3%A3o+do+medicamento+Kaftrio/82758149-dd4d-dbed-6692-045af9d148f7](#)

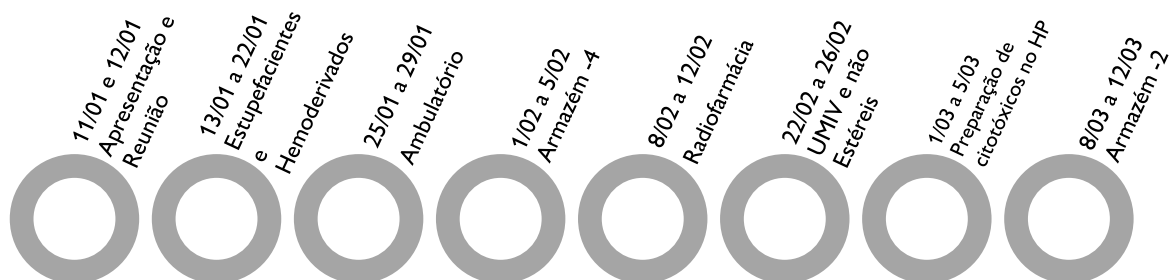
[10] DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - Norma n.º 015/2020 de 24/07/2020 atualizada a 11/02/2021. Ministério da Saúde: DGS, 2021.

[11] DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE - Norma n.º 019/2020 de 26/10/2020 atualizada a 11/02/2021. Ministério da Saúde: DGS, 2021.

[12] DECRETO-LEI n.º 167, de 30 de agosto. Diário da República n.º 109/2017 – I Série. (30 de agosto de 2017) 5233 – 5238. Conselho de Ministros.

## 5. Anexos

**Anexo I |** Planificação do Estágio: 11 de janeiro a 12 de março de 2021.



**Anexo 2 |** Boletim físico do INCM (Impresso Nacional da Casa da Moeda) para requisição de estupefacientes.

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15.933, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º \_\_\_\_\_ Anexo X

Serviços Farmacêuticos do \_\_\_\_\_

SERVIÇO SALA \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem		Código


Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
Total					Total	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto	Entregue por (ass. legível)
_____	_____	_____
Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Data ____/____/____ N.º Mec. _____
		Recebido por (ass. legível)
		_____
		Data ____/____/____ N.º Mec. _____

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

**Anexo 3 | Folha de Hemovigilância para requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados – Via Farmácia.**

Número de série 2832762 VIA FARMÁCIA



**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos<sup>(\*)</sup>)

HOSPITAL \_\_\_\_\_  
SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico _____ <small>(Nome legível)</small>  N.º Mec. ou Vinheta _____  Assinatura _____  Data ____/____/____	<b>Identificação do doente</b> <small>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</small>   Apor etiqueta autocolante, cópia ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.	<b>QUADRO A</b>
---	---	-----------------

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ <small>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</small>  Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____  Diagnóstico/Justificação Clínica _____  _____ _____	<b>QUADRO B</b>
--	-----------------

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ º(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)

<b>Hemoderivado/dose</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Lote</b>	<b>Lab. origem/Fornecedor</b>	<b>N.º Cert. INFARMED</b>

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

(\*) Excecionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante (Assinatura) \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

**I. Instruções relativas à documentação:**

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

**VIA SERVIÇO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

**VIA FARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excecionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

**II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**


Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.



**Anexo 3 | Folha de Hemovigilância para requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados – Via Serviço.**

VIA SERVIÇO

Número de série 2832762



**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO**  
(Arquivar no processo clínico do doente)

HOSPITAL \_\_\_\_\_

SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico \_\_\_\_\_  
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Identificação do doente**  
(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)

**QUADRO A**

Apor etiqueta autocolante, citógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

---

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** (a preencher pelo médico)

Hemoderivado \_\_\_\_\_  
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência \_\_\_\_\_ Duração do tratamento \_\_\_\_\_

Diagnóstico/Justificação Clínica \_\_\_\_\_

**QUADRO B**

---

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ “(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)”

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

(\*) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.

Recebido \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Serviço requisitante (Assinatura) \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

**REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO** (a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração (\*\*))

Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.

**QUADRO D**

(\*\*) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento.

Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Modelo n.º 1804 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Despacho n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de outubro de 2000.

#### Anexo 4 | Conceitos teóricos inerentes às aplicações de diagnóstico de outros isótopos.

<b>ISÓTOPO RADIOATIVO</b>	<b>MECANISMO SUBJACENTE À AÇÃO DE DIAGNÓSTICO</b>
<b>RÁDIO-223</b>	Emite partículas alfa e mimetiza a ação do cálcio no osso, competindo com ele, culminando na sua captação pelas células ósseas e consequente destruição do tecido envolvente.
<b>LUTÉCIO-177</b>	Conjugado com a somatostatina estabelece ligação com os seus recetores que se encontram sobreexpressos em tumores endócrinos, destruindo-os.
<b>FLUODESO- XIGLUCOSE-18</b>	Emite partículas beta positivas e através da Tomografia de Emissão de Positrões (PET) é possível averiguar a existência de possíveis células tumorais evidentes pelo elevado consumo de glucose.
<b>iodo-131</b>	<p>Emite partículas beta negativa (com fins terapêuticos) e gama (com fins de diagnóstico).</p> <p><b>Caso Prático 11/02/2021:</b> Doentes X e Y, após cirurgia de retirada da tireóide, como consequência de um carcinoma, são sujeitos à terapêutica com cápsulas de iodo-131. Na maioria destas situações, a depleção total do carcinoma é impossibilitada pelo receio da retirada das paratiróides. Assim, esta terapêutica visa os vestígios do tumor que ainda possam existir, obrigando ao internamento de dois dias, em quartos isolados, em virtude da radioatividade do doente.</p> <p>No internamento, há cuidados adicionais a ter: uma ingestão abundante de água (que visa a estimulação da eliminação urinária) e sumos de limão (que visam a estimulação das glândulas salivares), assim como banhos frequentes (dada a capacidade de eliminação pela pele), que permitem a eliminação do iodo aí retido. Posteriormente a isso, e passado uma semana, a emissão das partículas gama possibilita a obtenção de imagens cintigráficas.</p>

## Anexo 5 | Comunicado de Imprensa do *Infarmed*, datado de 5 de março de 2021, relativo à disponibilização do medicamento Kaftrio<sup>®</sup>, página 1 de 2.



### COMUNICADO DE IMPRENSA

## Disponibilização do medicamento Kaftrio

No seguimento das notícias veiculadas relativamente ao acesso ao medicamento Kaftrio para uma doente específica, o INFARMED, I.P. (Infarmed) gostaria de informar que se encontra a acompanhar o caso desde a passada sexta-feira, após contacto da doente, tendo sido desde logo contextualizado o acesso ao medicamento através de AUE, a ser solicitada pelo hospital (com o qual o Infarmed se encontra igualmente a articular o acesso desta doente).

No caso concreto deste medicamento, e enquanto decorre a sua avaliação (cujo objetivo é garantir o acesso de todos os cidadãos, quer às terapêuticas inovadoras, quer aos demais cuidados que necessitem no contexto do SNS), existe a possibilidade de acesso ao medicamento, da iniciativa do hospital, através de Autorização de Utilização Especial (AUE), ao abrigo de um Programa de Acesso Precoce, no caso deste medicamento aprovado em 27 de novembro de 2020. Os pedidos de AUE são fundamentados pelo hospital requerente, e incluem informação clínica detalhada do doente para o qual é solicitado o tratamento. Essa informação é depois avaliada caso a caso por peritos clínicos (médicos), pertencentes à Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Infarmed.

Apesar de, no contexto da proteção de dados dos doentes, os pedidos de AUE serem anónimos, após novo contacto da doente, o Infarmed contactou o hospital que a segue, no sentido de verificar se existia de facto um pedido pendente e, se necessário, apoiar o hospital nesse processo. **Até ao momento (05/03/2021) não foi submetido ao INFARMED pedido de AUE para esta doente, tendo este facto sido confirmado pelo hospital.** O Infarmed tem toda a disponibilidade para analisar o processo a fim de ser disponibilizado o medicamento à doente no mais curto espaço de tempo, apenas quando o pedido for submetido tal será possível.

### INFORMAÇÃO ADICIONAL

A obtenção de AIM (autorização de introdução no mercado) para os medicamentos inovadores, é atribuída em regra pela Comissão Europeia, após parecer da Agência Europeia de Medicamentos. Após esta fase, e para que possam ser utilizados e financiados pelo SNS, os medicamentos devem demonstrar vantagem terapêutica e vantagem económica face à prática clínica nacional, de forma a garantir o acesso de todos os cidadãos quer às terapêuticas inovadoras, quer aos demais cuidados que necessitem no contexto do SNS.

## **Anexo 5 | Comunicado de Imprensa do Infarmed, datado de 5 de Março de 2021, relativo à disponibilização do medicamento Kaftrio<sup>®</sup>, página 2 de 2.**



### **COMUNICADO DE IMPRENSA**

Esta avaliação é realizada pela CATS, que integra peritos clínicos (médicos) com conhecimento e experiência reconhecida no tratamento de doentes nos hospitais do SNS (informação sobre os peritos que integram esta Comissão disponível em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/comissoes-tecnicas-especializadas/comissao-de-avaliacao-de-tecnologias-de-saude>). De salientar que já em 2021 foram aprovados 2 medicamentos inovadores para o tratamento da fibrose quística.

Assim, e de forma a assegurar o acesso dos cidadãos nos casos excecionais em que se verifique a ausência de alternativa terapêutica, enquanto esta avaliação decorre, os medicamentos poderão ser utilizados mediante autorizações excecionais (AUEs), as quais, desde setembro de 2017, são efetuadas ao abrigo de Programas de Acesso Precoce a Medicamentos (PAP).

**Relativamente ao medicamento Kaftrio, aprovado pela Comissão Europeia a 21/08/2020, é de referir que a avaliação se iniciou ainda antes da atribuição da AIM, após o parecer da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). Com essa informação inicial, e nos termos da legislação em vigor, a empresa submeteu em dezembro, formalmente, o pedido de avaliação para efeitos de financiamento público, e no final de janeiro, submeteu a documentação solicitada pelo Infarmed para que possa ser efetuada a referida avaliação.**

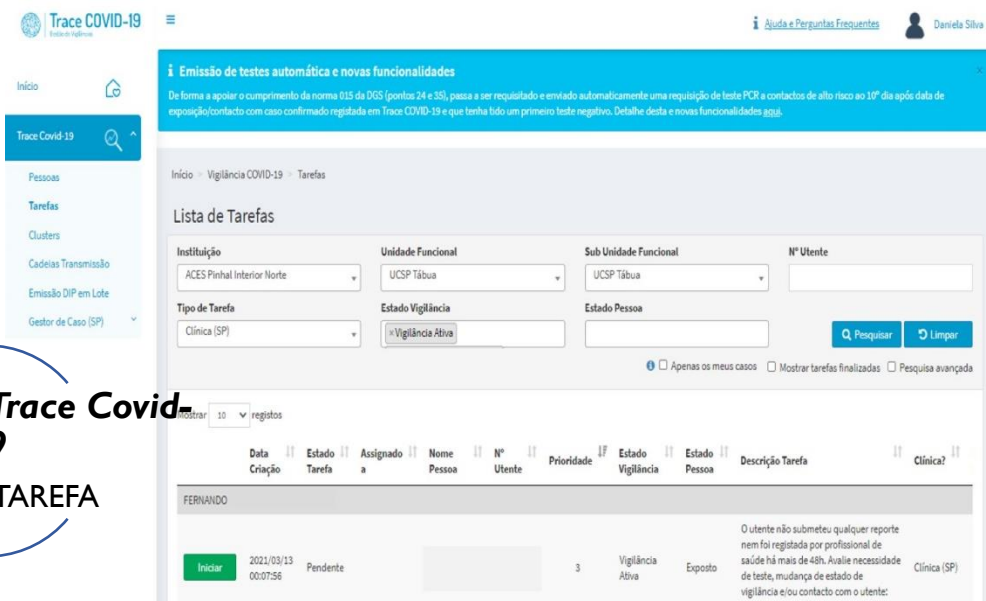
De forma a garantir o acesso dos cidadãos ao medicamento, foi aprovado pelo Infarmed, I.P., a 27/11/2020, um Programa de Acesso Precoce, ao abrigo do qual foram já aprovados 8 dos 10 pedidos de AUE submetidos. Os 2 pedidos que aguardam decisão foram submetidos recentemente, e encontram-se em avaliação.

Enquanto Autoridade Nacional do Medicamento não iremos ficar indiferentes a qualquer pedido que nos seja submetido. Nunca ficámos. O nosso trabalho ao longo destes 28 anos tem-se sempre pautado pelo diálogo, pela transparência e pela confiança que proporcionamos ao sistema de saúde e à sociedade.

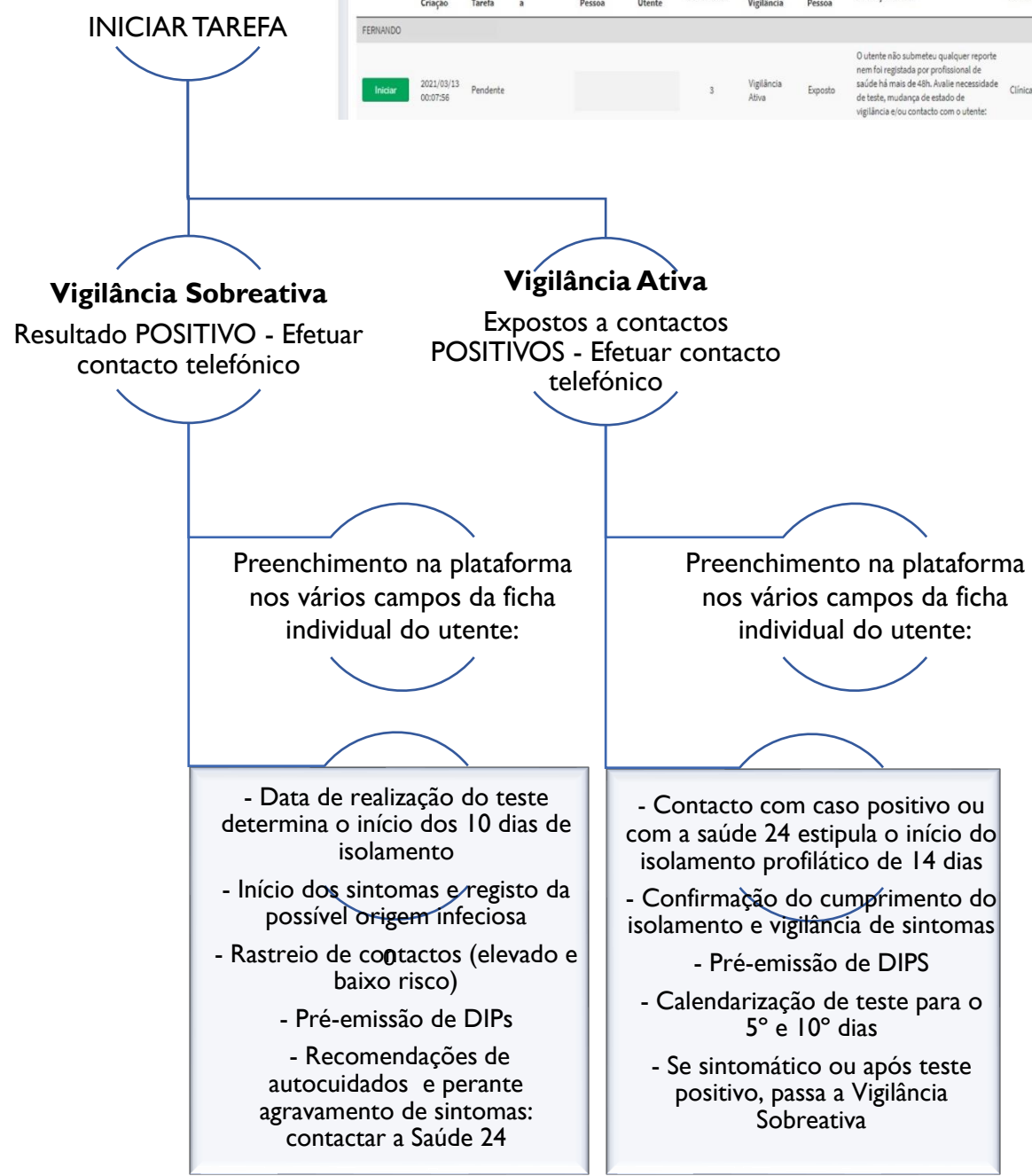
Assessoria de Imprensa do Infarmed, I.P.  
Infarmed, 5 de março de 2021  
[Hugo.Griolo@infarmed.pt](mailto:Hugo.Griolo@infarmed.pt)  
+351 968242314



**Anexo 6 | Caso Prático – Printscreens e Diagrama explicativo da ação de Voluntariado para apoio na vigilância epidemiológica da Covid-19, na plataforma Trace COVID-19.**

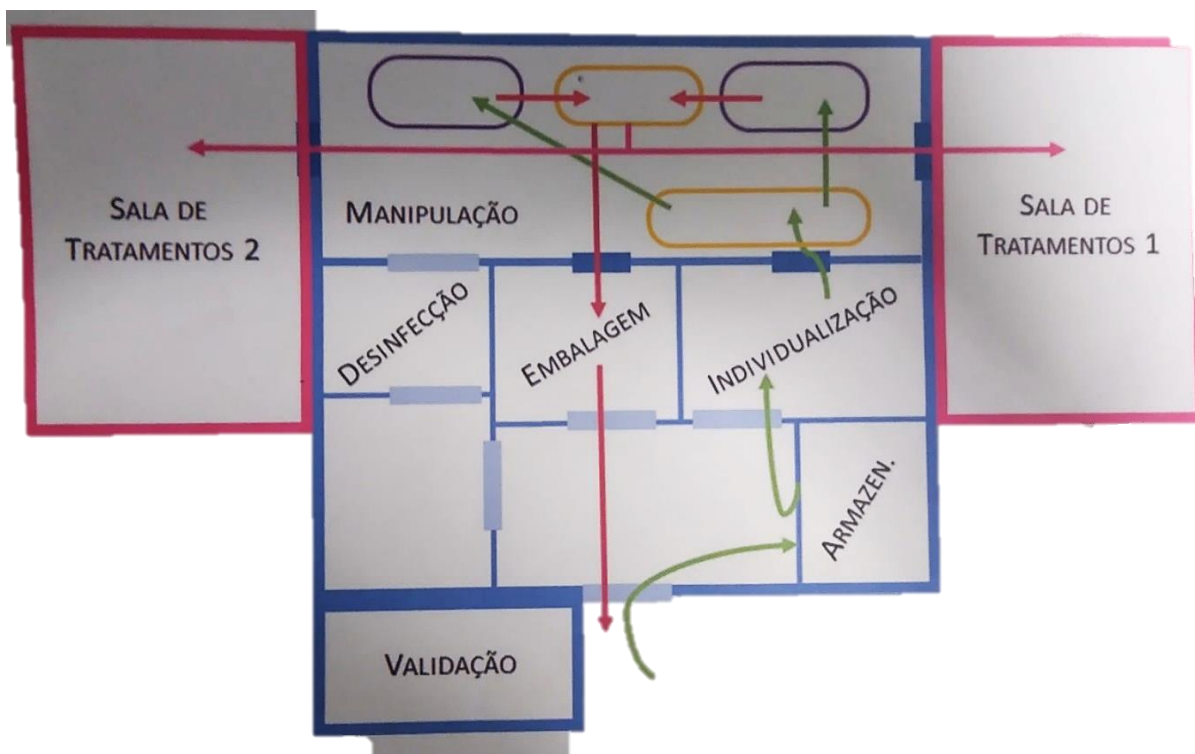


**Plataforma Trace Covid-19**





**Anexo 7 |** Ilustração representativa da área de trabalho da UPC.



**Breve Descrição:** A UPC é constituída, essencialmente, por uma sala de validação onde se encontram dois farmacêuticos na validação de prescrições; uma área inicial de armazenamento de material para proteção do operador; uma sala de individualização para separação do material e citotóxicos a entrar na câmara; uma sala de embalagem para acondicionamento dos citotóxicos com destino ao internamento dos CHUC, e por isso, de saída direta para o exterior; uma sala de desinfeção; uma sala de manipulação com duas câmaras de fluxo vertical com ligação para duas das salas de tratamento de diferentes especialidades médicas. Apesar de não representadas no anexo, a UPC é ainda constituída por gabinetes médicos e uma sala de colheitas de sangue.

# **PARTE II**

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA  
COMUNITÁRIA

## **Lista de Abreviaturas/Acrónimos**

**BPF** – Boas Práticas da Farmácia Comunitária

**CNP** – Código Nacional do Produto

**CT** – Colesterol Total

**FEFO** – “*First-Expire, First-Out*”

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

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

**MNSRM-EF** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

**MSRM** – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PA** – Pressão Arterial

**PVP** – Preço de Venda ao Público

## I. Introdução

A atividade farmacêutica desempenhada nas farmácias é uma das mais antigas e nobres atividades desenvolvidas por farmacêuticos. Os primeiros dados históricos remontam a 1449, numa altura em que o principal domínio de trabalho do farmacêutico, aí fortemente reconhecido como boticário, residia na preparação oficial de medicamentos. Por esta razão, as farmácias eram denominadas farmácias de oficina. Posteriormente, a visualização e integração da profissão como um ato de prestação de cuidados de saúde à comunidade, fez com que a sua designação mais recorrente passasse a farmácia comunitária [1].

Atualmente, as farmácias comunitárias continuam a trilhar para que a sua continuidade seja assente neste pressuposto. Dada a sua ampla distribuição a nível nacional conjuntamente com os valiosos recursos humanos com evidência de competências nas mais diversas áreas do medicamento, as farmácias passaram a ser grandes aliadas das populações, às quais estas recorrem frequentemente para uma primeira opinião, em muitos locais onde o acesso a um outro cuidado de saúde é escasso [1]. Neste seguimento, é facilmente perceptível a imputação obrigatória da realização do estágio curricular em farmácia comunitária, tendo desenvolvido o meu estágio na Farmácia Nova d'Oliveira, em Oliveira do Hospital.

A Farmácia Nova d'Oliveira conta com uma equipa composta por 2 farmacêuticos e 3 técnicos de farmácia, sob a Direção Técnica da Doutora Joana Costa. Esta está inserida num grupo de duas farmácias localizadas a uma distância de 16 km entre si: a Farmácia Nova d'Oliveira e a Farmácia Sena. Dada a proximidade entre elas, algumas patologias entre as duas populações acabam por ser similares, havendo um grande destaque para infeções fúngicas, infeções respiratórias (devido à elevada densidade de floresta) e cuidados de pele (a maior parte, cuidados de hidratação devido à elevada dureza das águas).

As instalações da Farmácia Nova d'Oliveira são relativamente recentes, estando a farmácia sediada em Oliveira do Hospital há quase 3 anos. O exterior é facilmente identificado pelo símbolo iluminado da “cruz verde”, assim como o nome da farmácia, o seu horário de funcionamento e as respetivas escalas de serviço das farmácias do município. O interior é constituído por uma ampla área de atendimento, composta por 4 balcões e 1 gabinete de atendimento personalizado. No *back-office* apresenta um armazém, um quarto de apoio ao serviço, duas casas de banho, um laboratório, um escritório e um local de armazenamento e receção de encomendas, estando numa coesa concordância com o exigido pelas Boas Práticas da Farmácia Comunitária (BPF) [2].

O estágio iniciou-se a 15 de março de 2021, tendo o seu término ocorrido a 21 de junho de 2021, numa altura em que perfazia a duração de 648 horas. As atividades e

conhecimentos adquiridos ao longo do estágio serão neste relatório alvo de uma análise SWOT.

## 2. Análise SWOT

Tabela I | Representação esquemática da Análise SWOT

<b>S</b> <b>Strengths</b> Forças	Planificação do Estágio Organização da Farmácia Implementação da Melhoria Contínua Aconselhamento Diferenciado Medição de Parâmetros Bioquímicos e Administração de Injetáveis Cuidados Dermocosméticos Gestão Farmacêutica
<b>W</b> <b>Weaknesses</b> Fraquezas	Ausência de Preparação de Medicamentos Manipulados Plano Curricular do MICEF
<b>O</b> <b>Opportunities</b> Oportunidades	Formação Contínua Ascensão da Área da Suplementação e Fitoterapia Preparações de Uso Veterinário Avaliações Cosméticas Gratuitas
<b>T</b> <b>Threats</b> Ameaças	Facilidade de Acesso à Informação na Era Digital Situação Económica Fragilizada

### 2.1. Forças

#### 2.1.1. Planificação do Estágio

Durante o período inicial do estágio na Farmácia Nova d'Oliveira, as atividades desenvolvidas com maior enfoque residiram na receção de encomendas e na arrumação de medicamentos e outros produtos de saúde, permitindo assim uma rápida familiarização com a sua localização. Durante a receção de encomendas pude contactar com as faturas dos principais armazenistas da Farmácia Nova d'Oliveira - a *Alliance Healthcare* e a *Empifarma* - enviadas na sequência da realização de encomendas diárias (decorrentes das vendas e que visam nivelar os *stocks*); encomendas instantâneas (perante solicitação do utente e na ausência de *stock*) e encomendas pedidas telefonicamente ou por Via Verde (como o próprio nome

indica, uma via de acesso rápido para medicamentos esgotados ou rateados). Através do *Sifarma 2000*<sup>®</sup> procede-se à receção da encomenda e a sua consequente entrada em *stock*. As encomendas de outros produtos, nomeadamente da área da cosmética, da puericultura, da ortopedia e da veterinária são realizadas de forma direta com o fornecedor e, nesse sentido, a encomenda tem de ser previamente criada no *Sifarma 2000*<sup>®</sup> e só posteriormente rececionada.

Após a receção das encomendas, segue-se o armazenamento dos medicamentos e produtos, sendo que no caso da cosmética e puericultura, o Preço de Venda ao Público (PVP) é estabelecido tendo em conta as respetivas margens exercidas (maioritariamente margem de 30%). Previamente à sua arrumação, por se encontrarem expostos em contacto com o público, estes têm de ser etiquetados com o respetivo PVP, numa tarefa onde a verificação do Código Nacional do Produto (CNP) assume extrema importância na correta etiquetagem.

Tendo consolidadas estas atividades, o atendimento tornou-se uma tarefa muito mais facilitada, uma vez que já era conhecida a localização da maioria dos medicamentos e produtos de saúde. Na chegada ao atendimento, contactei com diversos tipos de receituário, de onde se destacam, as receitas eletrónicas desmaterializadas [3] (Anexo 1), assim como, ainda que com menor frequência, as receitas manuais. Estas últimas exigem uma atenção redobrada na confirmação do modelo atual do receituário; do preenchimento correto dos dados do utente; da justificação da exceção; da assinatura e vinheta do prescriptor, da ausência de rasuras, assim como a respetiva validade [4]. Nesta última, é ainda emitido um boletim que deve ser agrafado no verso da receita manual para que posteriormente o Estado proceda ao pagamento das participações (Anexo 2). Em ambas os planos de participação mais frequentes e com os quais pude contactar são o 01 (SNS) e o 48 (Pensionistas).

### **2.1.2. Organização da Farmácia**

A Farmácia Nova d'Oliveira possui todos os produtos em locais devidamente sinalizados, sendo que um facto transversal a todas as localizações é a sua disposição por ordem alfabética e seguindo o princípio "*First-Expire, First-Out*" (FEFO). Os medicamentos encontram-se armazenados em gavetas separadas por marcas comerciais, genéricos, especialidades médicas (pulmonar, ginecológica, oftálmica e auricular) e formas farmacêuticas (onde se incluem supositórios, loções, cremes, entre outros), havendo ainda gavetas para o armazenamento de excedentes, devidamente segregadas e identificadas por laboratórios. Medicamentos como as benzodiazepinas encontram-se em gavetas próprias também

ordenadas alfabeticamente, dada a supervisão que exigem [5]. Os produtos de frio encontram-se no frigorífico sujeitos a uma estreita monitorização de temperatura.

Para além disso, atrás do balcão dispostos em prateleiras segregados por sintomatologias, onde estão incluídas a tosse, os distúrbios gastrointestinais como a azia e flatulência e os distúrbios de sono, encontram-se suplementos alimentares, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), cuja disposição facilita o aconselhamento. Também nas gavetas atrás do balcão encontram-se medicamentos e produtos de maior rotatividade como laxantes, paracetamol e testes de gravidez. Durante o mês de abril e com a mudança sazonal, houve necessidade de proceder à reorganização das prateleiras, onde entre outras alterações, se destaca a saída dos antigripais e o enfoque nos repelentes, cremes e pomadas de reparação cutânea.

### **2.1.3. Implementação da Melhoria Contínua**

A aposta na melhoria contínua visa uma continuidade de procedimentos que tem como objetivo a otimização de resultados a longo prazo. A implementação desta melhoria é conseguida através da filosofia *Kaizen*, uma filosofia dividida em quatro níveis (os três primeiros: organização da equipa; organização do espaço e estabelecimento de procedimentos que culminam num quarto e último nível: a melhoria contínua), assente em reuniões breves e frequentes com toda a equipa, sendo o seu conceito facilmente perceptível pela união das duas sílabas: “*Kai*” que significa mudar e “*Zen*” que significa melhor [6].

A filosofia através da implementação do seu primeiro nível fomenta a integração e o esforço de toda a equipa em detrimento do objetivo acima mencionado, mediante o controlo minucioso de parâmetros imprescindíveis para o sucesso da gestão farmacêutica, contemplados no Quadro *Kaizen* (Anexo 3). O quadro inclui, entre outros, o horário semanal da equipa; o calendário de formações agendadas; campanhas de solares e cosmética em vigor; indicadores que mensuram os objetivos de faturação mensal, de venda de produtos cosméticos e do saldo *Saúda*. O nível 2 do *Kaizen* Diário está direcionado para a organização do espaço, através da inserção de fitas coloridas na bancada que visam a segregação dos medicamentos e produtos (Anexo 4), tendo em conta o seu *stock*, as reservas e as devoluções. Estes dois níveis implementados de uma forma mais proeminente na farmácia permitem de uma maneira rápida e sistemática a sinalização de pontos estratégicos a melhorar e o acompanhar da sua evolução por todos os elementos da equipa, detendo desta forma um conhecimento integrado e unificador da realidade farmacêutica.

#### **2.1.4. Aconselhamento Diferenciado**

O paradigma envolto da farmácia enquanto espaço de saúde tem vindo a mudar nos últimos anos. No início da profissão, a farmácia era vista como um espaço de saúde em que grande parte da sua ação residia, exclusivamente, na dispensa de medicamentos. Com a instalação de parafarmácias e a dispensa de produtos de saúde e bem-estar noutros estabelecimentos [7], as farmácias tiveram de se reinventar, privilegiando a qualidade dos serviços prestados e, particularmente, a aposta no seu grande fator diferenciador: o aconselhamento personalizado e diferenciado.

A proximidade da Farmácia Nova d'Oliveira com a sua população para além de acrescentar valor à qualidade do serviço prestado, reforça a confiança do utente, ao privilegiar um diálogo aberto para que este possa expor os seus problemas e inquietações e, deste modo, aconselhar as melhores medidas farmacológicas e não farmacológicas (Anexo 5 e 6).

Este forte vínculo entre farmacêutico e utente, é muitas vezes o intermediário que acaba por revelar o desconhecimento que alguns utentes detêm no que concerne à indicação farmacológica e à posologia do seu plano terapêutico. Um exemplo concreto, ocorreu com uma senhora de cerca de 60 anos, que se fazia acompanhar de uma prescrição médica e de uma folha terapêutica onde estava instruída a posologia de cada fármaco. Durante a conversa, a doente acabou por confessar a sua incompreensão no que concerne à guia terapêutica. Com o intuito de facilitar, transcrevi a informação para um calendário mais ilustrativo, explicando, simultaneamente, a terapêutica inscrita na guia. No final, a doente acabou por demonstrar uma melhor compreensão, agradecendo o pequeno gesto (Anexo 7).

#### **2.1.5. Medição de Parâmetros Bioquímicos e Administração de Injetáveis**

A farmácia para além de uma supervisão crítica à terapêutica farmacológica instituída ao doente, apresenta outros domínios de ação complementares, nomeadamente no que concerne ao acompanhamento farmacoterapêutico, conseguido através da monitorização de parâmetros bioquímicos como a pressão arterial (PA), a glicémia, o colesterol total (CT) e o Índice de Massa Corporal (IMC). A monitorização rigorosa destes parâmetros é imprescindível para a visualização da adequação da terapêutica instituída ao doente, assim como uma eventual necessidade de proceder a alterações farmacológicas. Durante o estágio, foram diversas as vezes que me foi solicitado a medição deste tipo de parâmetros, nomeadamente a PA, que conjuntamente com os anteriores, estão previstos na legislação como um meio auxiliar de diagnóstico e terapêutica nas farmácias comunitárias [8][9].



Para além da medição de parâmetros bioquímicos, a Farmácia Nova d'Oliveira conta com colaboradores qualificados na administração de injetáveis, sendo este mais um dos serviços requisitados pela população e para o qual a Farmácia Nova d'Oliveira consegue dar resposta.

#### **2.1.6. Cuidados Dermocosméticos**

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e, particularmente, a unidade curricular de Dermofarmácia e Dermocosmética introduzem os conceitos teóricos inerentes à diversidade de formas galénicas que veiculam os produtos cosméticos, para que no exercício da profissão e independentemente da variedade de marcas cosméticas existentes no mercado, o farmacêutico esteja capacitado para aconselhar o produto mais adequado a cada tipo de pele.

A Farmácia Nova d'Oliveira prima pela elevada diversidade de marcas cosméticas que proporcionam ao utente uma panóplia de opções que visam suprimir as suas necessidades específicas. Estas ocupam um vasto conjunto de lineares, dispondo desde as marcas mais medicalizadas e conhecidas da população como a *Vichy*<sup>®</sup>, a *Uriage*<sup>®</sup>, a *Bioderma*<sup>®</sup>, *La Roche Posay*<sup>®</sup> e *Caudalie*<sup>®</sup>, a marcas, com uma vertente mais cosmética e que satisfazem um nicho específico de utentes como a *Nuxe*<sup>®</sup>, a *Esthederm*<sup>®</sup>, a *Filorga*<sup>®</sup> e a *Sensilis*<sup>®</sup>. Estas últimas são marcas exclusivas da farmácia Nova, não existindo em mais nenhuma outra farmácia do concelho e, em alguns casos, não existindo num raio inferior a 35 Km. Esta exclusividade permite que clientes fiéis a estas marcas acabem por ir ao encontro dos seus cuidados de eleição à farmácia, culminando deste modo num ponto forte para a sua fidelização, não só na área da cosmética, como à farmácia.

#### **2.1.7. Gestão Farmacêutica**

A farmácia, apesar de ser um espaço de saúde é igualmente um espaço que assenta numa gestão cujo intuito é o alcance dos seus objetivos. Nesse sentido, a gestão da farmácia tem de ser uma gestão global centrada tanto nos seus componentes internos (recursos humanos e materiais), como nos fatores externos que contribuem para a sua dinâmica (o mercado, os clientes, médicos prescritores e fornecedores).

A título de exemplo, a monitorização com antecedência dos prazos de validade dos medicamentos e outros produtos de saúde; a adoção de campanhas promocionais que permitam o seu escoamento (aquando a aproximação do seu prazo de validade); a publicitação de produtos de saúde e bem-estar nas redes sociais; a instalação de montras e decoração

apelativa de lineares; o conhecimentos dos hábitos de prescrição dos médicos prescritores; a antecipação da introdução de produtos e marcas, assim como a implementação de pontos quentes (para produtos que visam captar o interesse do consumidor) e pontos frios (para produtos que não necessitam de enfoque dada a sua elevada rotatividade e procura) no espaço da farmácia são atos estratégicos que contribuem para uma boa gestão farmacêutica e para o qual, durante o estágio curricular, constatei que a Farmácia Nova d'Oliveira tem atenção redobrada.

## **2.2. Fraquezas**

### **2.2.1. Não preparação de medicamentos manipulados**

Os medicamentos manipulados, preparados e dispensados por farmacêuticos, constituem uma oportunidade de preparação e dispensa de terapêutica ajustada ao perfil fisiopatológico do doente, assim como uma resposta à escassez de alternativas terapêuticas que se evidenciam, essencialmente, perante a população pediátrica e geriátrica [10].

Apesar de equipada com um laboratório destinado para o efeito, na Farmácia Nova d'Oliveira não são preparados medicamentos manipulados sendo estes, em caso de necessidade, pedidos a farmácias do grupo de compras especializadas neste domínio. Neste sentido, a impossibilidade de aplicar os conhecimentos adquiridos nas boas práticas de preparação de manipulados traduziu-se num ponto menos positivo na realização do estágio.

### **2.2.2. Plano Curricular do MICF**

O plano curricular do MICF apesar de amplo e diversificado, capaz de albergar as diversas áreas do medicamento apresenta, no meu ponto de vista, algumas limitações no que concerne à primeira abordagem com a farmácia comunitária. Destas, saliento a dificuldade inicial da associação do princípio ativo às respetivas marcas comerciais, assim como, a insegurança inicial no aconselhamento prestado ao utente, não só pelo desconhecimento dos produtos existentes capazes de serem cedidos sem receita médica, como pela ausência de conhecimento das características que permitisse deter uma escolha mais assertiva para determinada indicação farmacológica.

Ao longo da realização do estágio, constatei uma maior facilidade no aconselhamento dos Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), fruto da extensa abordagem nas diversas áreas da farmacologia, farmácia clínica e farmacoterapia, complementadas com a realização de casos práticos, comparativamente com os MNSRM, MNSRM-EF, suplementos alimentares, produtos veterinários, produtos de higiene pessoal, entre outros. Estes últimos,

apesar de abordados ao longo do MICF, na unidade curricular de Indicação Farmacêutica, e constituírem uma excelente introdução ao aconselhamento farmacêutico, carecem, no meu ponto de vista, de uma maior consolidação ao longo de todo o plano curricular. No entanto, sendo o “Estágio” também uma unidade curricular, esses conhecimentos começaram a ser consolidados, detendo uma maior facilidade de aconselhamento com o desenrolar do estágio.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Formação Contínua**

No exercício das suas funções e, em particular, nos cuidados de saúde prestados à população, o conhecimento farmacêutico não é estanque, existindo a necessidade de continuar a adquirir conhecimento ao longo da vida profissional. Assim, a Farmácia Nova d’Oliveira aposta na formação contínua dos seus colaboradores, através de formações *online* ou formações presenciais ministradas por delegados das marcas, sendo nestas últimas privilegiado o contacto com a imagem e as características dos produtos. Este contacto, torna-se ainda de particular importância na área da cosmética, uma vez que através da possibilidade de aplicação do produto e a visualização das características decisivas no momento de compra (como a textura, a fragância e a sensorialidade), o aconselhamento torna-se mais facilitado.

Durante o período de estágio participei em diversas ações de formação tanto de cosméticos (como a *Esthederm*<sup>®</sup> e a *Sensilis*<sup>®</sup>) como de MNSRM ou MNSRM-EF (como Bepanthen gotas oftálmicas<sup>®</sup>, Ib-u-ron mentol<sup>®</sup> e Claritine<sup>®</sup>), constituindo uma excelente oportunidade para aquisição e consolidação de conhecimentos úteis para a indicação farmacêutica. Para além disso, no decorrer do estágio fui participando em formações *online* no âmbito da dermofarmácia e da dermocosmética, assim como, na realização de um estudo gradual, organizado por patologias, de suplementos, MNSRM e MNSRM-EF, onde através do estudo da sua composição e potenciais interações em doentes com determinadas patologias, fui desenvolvendo maior autonomia durante o aconselhamento (Anexo 8). O conhecimento de MNSRM e MNSRM-EF foi complementado por formações online relativas a diversos módulos de afeções menores do *Programa Fit*<sup>®</sup>, um programa com diversas vertentes, estando incluída nelas, a vertente Técnico-Científica (Anexo 9).

### **2.3.2. Ascensão da Área da Suplementação e Fitoterapia**

A inclusão de suplementos alimentares ou produtos à base de plantas têm aumentado significativamente nas últimas décadas, quer por indicação médica quer por iniciativa própria, sendo este último facto, um ato que reflete a ideia da inocuidade da associação de minerais, vitaminas ou plantas à dieta diária, constituindo uma realidade muitas vezes ocultada dos médicos prescritores. Por essa razão, e nestas circunstâncias, o farmacêutico desempenha um papel exímio não só na prevenção de interações como no aconselhamento do produto mais adequado às características fisiopatológicas e às necessidades do doente, constituindo assim mais uma oportunidade para a sua área de intervenção.

### **2.3.3. Preparações de Uso Veterinário**

A proximidade da farmácia a um conjunto de aldeias cujas populações se dedicam à criação de gado (essencialmente ovelhas, cabras e suínos), conjuntamente com o crescente número de animais de companhia (cães e gatos), faz com que a procura por este tipo de produtos seja bastante significativa. A Farmácia Nova d'Oliveira apresenta uma elevada diversidade de preparações de uso veterinário, que compreendem produtos de elevada rotatividade como os destinados à desparasitação interna e/ou externa destes animais, assim como um conjunto de suplementos e produtos destinados ao tratamento de diversas patologias animais. Considero por isso, que perante algumas limitações práticas dos conhecimentos adquiridos na unidade curricular de Preparações de Uso Veterinário, esta procura constante por este tipo de produtos, traduziu-se numa maior consolidação de conhecimentos.

### **2.3.4. Avaliações Cosméticas Gratuitas**

A pele sendo o maior órgão do nosso corpo e estando diariamente exposta a fatores externos prejudiciais para a sua homeostase é imprescindível a adoção de cuidados redobrados. Assim, para além de uma vasta disposição de produtos cosméticos, a Farmácia Nova d'Oliveira, em estreita colaboração com as marcas cosméticas, possibilita a realização de avaliações de diagnóstico de pele gratuitas para a população. Muitas destas avaliações são realizadas por profissionais qualificados e com equipamentos destinados para o efeito, constituindo uma oportunidade simultânea para a população e para a farmácia.

Por sua vez, a disponibilização de amostras gratuitas à população com o intuito de responder às necessidades da pele dos utentes, durante o atendimento ao balcão, permite à população o conhecimento da cosmética trabalhada e disponibilizada pela farmácia, um facto que frequentemente se traduz num ato fomentador da fidelização da população a uma marca.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Facilidade de Acesso à Informação na Era Digital**

Com a evolução da era digital, o acesso à informação tornou-se uma tarefa muito mais facilitada à qual a população frequentemente recorre em busca de um diagnóstico ou terapêutica. Esta facilidade não seria considerada ameaça à profissão farmacêutica, se a população que a ela recorre soubesse fazer a triagem entre o que é literacia em saúde e informação não fidedigna. Esta é cada vez mais apreciada por consumidores que acabam por comprar suplementos alimentares ou outro tipo de produtos de saúde e bem-estar *via internet*, em *sites* que muitas vezes não são especializados em saúde e não têm em conta a adequação do produto ao estado fisiopatológico do indivíduo. É igualmente apreciada por consumidores assíduos da informação veiculada pelos meios televisivos, rádio ou revistas, que preconiza a necessidade de determinado medicamento ou produto, sem saberem se constitui efetivamente a alternativa terapêutica mais adequada (Anexo 9). Um diagnóstico incorreto ou o insucesso da terapêutica poderão levar à descredibilização dos produtos, ao comprometimento da homeostase do indivíduo, assim como ao próprio exercício da profissão farmacêutica.

### **2.4.2. Situação Económica Fragilizada**

A situação pandémica vivenciada desde o aparecimento da infeção pelo novo coronavírus, em dezembro de 2019, veio agravar a fragilidade financeira já vivenciada por muitas famílias e, em particular, idosos. Estes últimos constituem um grupo populacional bastante carenciado, uma vez que muitos destes são polimedicados e têm à sua disposição reformas precárias. Atualmente, e em virtude da perda da capacidade financeira desencadeada pelo encerramento de muitos postos de trabalho, a carência económica foi extrapolando para mais famílias, que cada vez mais optam cada vez pelos cuidados terapêuticos estritamente necessários. Estas limitações, para além de comprometer o sucesso da terapêutica do doente, comprometem, mais uma vez, o exercício da profissão farmacêutica no aconselhamento terapêutico realmente eficaz. Exemplo disso, é o aconselhamento da associação de reguladores da flora intestinal, como profilaxia de eventuais distúrbios gastrointestinais, nomeadamente probióticos e prebióticos, aquando da dispensa de um antibiótico.

### **3. Conclusão**

O estágio curricular em Farmácia Comunitária, para além de constituir um meio de aplicação direta dos conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo dos últimos 5 anos, constituiu uma fonte para a aquisição de novos conhecimentos, comprovando a necessidade da sua inclusão no culminar do plano curricular do MICE. Da mesma maneira, e numa vertente mais profissional, veio comprovar o papel exímio que o farmacêutico desempenha na comunidade, demonstrando ainda a importância da realidade farmacêutica na realização de uma eficiente gestão monetária e humana. Mais do que dispensar medicamentos e produtos de saúde, o farmacêutico desempenha um papel central no aconselhamento personalizado e no acompanhamento farmacoterapêutico do doente, unindo num único exercício: a informação, o aconselhamento, o cuidado e a proximidade. Senti por isso, um enorme privilégio em poder adquirir todo este conhecimento, numa farmácia com a qualidade, a capacidade de inovação e o profissionalismo da Farmácia Nova d'Oliveira.

#### 4. Referências Bibliográficas

- [1] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. OF, 2021. [Acedido a 3 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
- [2] ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos**. OF: Conselho Nacional da Qualidade, 2015. [Acedido a 3 de abril de 2021]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_geral\\_sobre\\_as\\_infraestruturas\\_e Equipamentos\\_20240917255ab147e12498f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_as_infraestruturas_e Equipamentos_20240917255ab147e12498f.pdf)
- [3] SNS - **Receita sem Papel**. SNS: Ministério da Saúde, 2021. [Acedido a 22 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://pem.spms.min-saude.pt/receita-sem-papel/>
- [4] INFARMED - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**. INFARMED: Centro de Informação do Medicamento do Infarmed, 2019. [Acedido a 22 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://pem.spms.min-saude.pt/receita-sem-papel/>
- [5] DECRETO-LEI n.º 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República n.º 18/1993 - I Série A. (22 de janeiro de 1993) 234-252. Ministério da Justiça
- [6] MARIA JORGE COSTA - **Kaizen**. Revista Saúde: Farmácias Portuguesas, 2016. [Acedido a 17 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Kaizen.aspx#>
- [7] DECRETO-LEI n.º 134/2005, de 16 de agosto. Diário da República n.º 156/2005 - I Série A. (16 de agosto de 2005) 4763-4765. Ministério da Saúde.
- [8] PORTARIA n.º 1429/2007, de 2 de novembro. Diário da República n.º 211/2007 - I Série. (2 de novembro de 2007) 7993. Ministério da Saúde.
- [9] PORTARIA n.º 97/2018, de 9 de abril. Diário da República n.º 69/2018 - I Série. (9 de abril de 2018) 1556-1557. Ministério da Saúde.
- [10] DECRETO-LEI n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República n.º 95/2004 - I Série A. (22 de abril de 2004) 2439-2441. Ministério da Saúde.

## 5. Anexos

### Anexo I | Receita Eletrónica Desmaterializada.

REPÚBLICA PORTUGUESA  
LAZAR

40  
SNS  
SERVIÇO NACIONAL  
DE SAÚDE

Guia de tratamento da prescrição n.º: \* 2 0 1 1 0 0 0 0 5 5 3 7 3 0 5 7 6 0 4 \*

Data: 2021-06-02

### Guia de Tratamento para o Utente

Não deixe este documento na Farmácia

Utente:





Código de Acesso e Dispensa:  Código de Opção:  Local de Prescrição: ACES PIN.INT.N UCSP OLIVEIRA HOSPITAL  
Prescritor:  Telefone:

DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	Quant.	Validade da prescrição	Encargos*
1 Amoxicilina + Ácido clavulânico, 875 mg + 125 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 16 unidade(s) <i>Durante 1 semana(s), 1 comprimido de 12 em 12 horas</i>	1	2021-08-01	Esta prescrição custa-lhe, no máximo € 1,82, a não ser que opte por um medicamento mais caro
2 Bilastina [Bilaxten], 20 mg, Comprimido, Blister - 20 unidade(s) <i>Durante 1 semana(s), 1 aplicação 1 vez por dia, 1 à noite</i>	1	2021-08-01	Este medicamento custa-lhe, no máximo € 4,84
3 Erdosteina [Milid], 300 mg, Comprimido dispersível, Blister - 20 unidade(s) <i>Durante 1 semana(s), 1 comprimido de 12 em 12 horas</i>	1	2021-08-01	
4 Naproxeno, 500 mg, Comprimido, Blister - 20 unidade(s) <i>Durante 3 dia(s), 1 comprimido de 12 em 12 horas</i>	1	2021-08-01	Esta prescrição custa-lhe, no máximo € 3,48, a não ser que opte por um medicamento mais caro

\*Os preços são válidos à data da prescrição. Para verificar se houve alterações nos preços dos medicamentos:

- Consulte «Pesquisa Medicamento» em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt) ou «Poupe na Receita» no seu telemóvel
- Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00)
- Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Códigos para utilização pela farmácia em caso de falência do sistema informático

1  2  3  4 



**Anexo 2 | Receita Manual e respetivo boletim discriminativo dos medicamentos comparticipados (agrafado no verso da receita).**

Receita Médica Nº  
 801000004258615909

Utilizador: [Redacted]  
 N.º de Utilizador: [Redacted] Telefone: 0000000000  
 Entidade Responsável: [Redacted] R.O.: RO  
 N.º de Beneficiário: 0000000000000000

**RECEITA MANUAL**  
 Exceção legal:  
 a) Falência Informática  
 b) Inadaptação do prescriptor  
 c) Prescrição no domicílio  
 d) A66-40 recidivante

Especialidade: [Redacted] Vintada do Local de Prescrição: [Redacted]  
 Telefone: Assist. Grad. Clínica Geral

N.º	Quantidade, designação, forma farmacéutica, embalagem	N.º	Extensão
1	<p><i>1 comprimido</i></p> <p>Posologia: <i>Beber 1 copo de água, 4x ao dia</i></p>		
2	<p><i>1 comprimido</i></p> <p>Posologia: <i>Beber 1 comprimido, 4x ao dia</i></p>		
3	<p><i>1 comprimido</i></p> <p>Posologia: <i>1 comprimido por dia</i></p>		
4	<p>Posologia:</p>		

Validade: 30 dias  
 Data: 01/05/2021  
 (Assinatura do Médico)

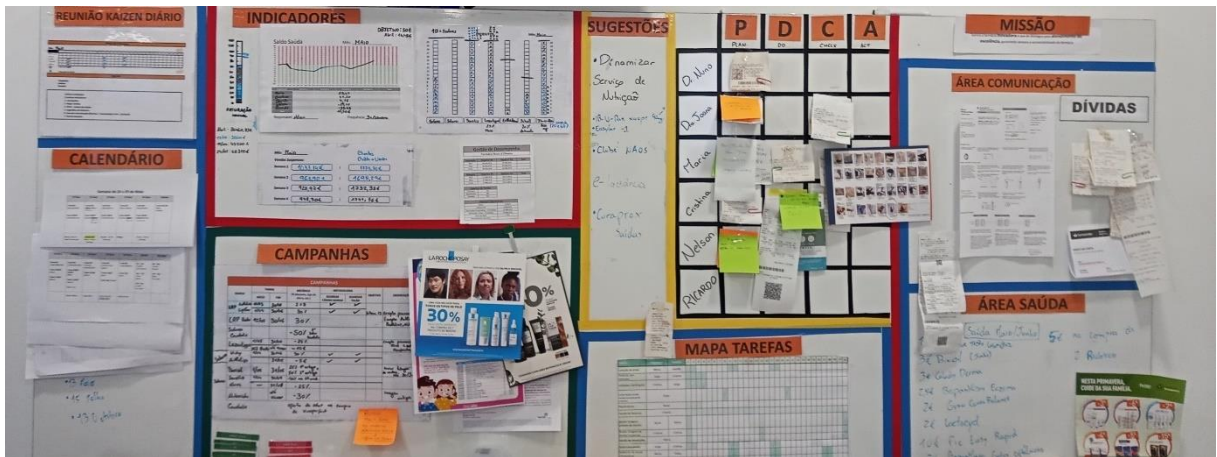
FARMACIA NOVA DOLIVEIRA - OLIVEIRA DO HOSPITAL  
 Dir. Téc.: Dra. Joana da Conceição Curato Alves da  
 Reg. C.R.U.: 508710308

CAPITAL SOCIAL: 5.000,00 Euros  
 NR de Contribuinte: 508710308  
 DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO  
 01 - R/L/S:6/1/118  
 Rec.: 801000004258615909  
 Ben.:

R06FKZMDNrrV - VENDA - 180359 (38) 05/05/21  
 Prod POP PRef Qt Copo Utente PV4 Incentivo  
 1) \*5731096\* - Beta-histina Generis MA, 24 mg x 60 c  
 5,93 4,74 1 1,75 4,18 4,97 0,00  
 T: 5,93 1 1,75 4,18 0,00

Declara que: Ne foi dispensada 1 embalagem de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização.  
 Direito de Opção:  
 1 Exerci o direito de opção para o medicamento com preço superior ao 5,9 preço mais barato.

### Anexo 3 | Filosofia Kaizen: Quadro Kaizen (Nível 1).



### Anexo 4 | Filosofia Kaizen: Organização de Espaços delimitada pela colocação de fitas coloridas (Nível 2).



**Anexo 5 | Caso Prático I:** Uma utente, com cerca de 50 anos, desloca-se à farmácia questionando se existe uma pomada com o mesmo princípio ativo de Fluomizin<sup>®</sup> (cloreto de dequalínio). Quando interpolada pelo motivo que a leva a fazer essa questão, a senhora revela que foi ao médico e foi este o medicamento prescrito, ao mesmo tempo, que mostra a folha comprovativa do diagnóstico de vaginose bacteriana. Perante a questão, a senhora acaba por confidenciar que apresenta “uma secura extrema há já algum tempo”, fazendo com que o “comprimido não se dissolva”, mesmo que previamente o tenha humedecido com água. Atendendo à descrição e à idade da senhora, expliquei-lhe que a sua secura estaria relacionada com o período que estaria a atravessar, o início da menopausa, e que Fluomizin<sup>®</sup> existe apenas em comprimido e é um MSRM. Nesse sentido, e perante o insucesso da terapêutica, aconselhei-lhe o Gyno-Canesbalance<sup>®</sup>, um gel vaginal com 7 aplicadores em bisnaga de utilização única, que para além de contribuir para uma maior humedificação vaginal, auxilia o tratamento da vaginose bacteriana ao, entre outros, deter na sua composição ácido láctico, um restaurador do pH ácido vaginal e glicogénio, o substrato para as bactérias produtoras de ácido láctico. Recomendei a sua aplicação antes de dormir, deitada e com as pernas ligeiramente fletidas. Para o sucesso da terapêutica e para utilização futura, aconselhei ainda uma correta higienização diária da sua zona íntima com Lactacyd Pharma Hidratante<sup>®</sup>, um gel íntimo capaz de atenuar a sua secura vaginal. Ressalvei a importância de não partilhar toalhas de banho e de usar roupa íntima confortável. Recomendei ainda uma ida ao ginecologista se a situação não registasse melhorias.

**Anexo 6 | Caso Prático II:** Uma senhora, com cerca de 30 anos entra na farmácia de mão dada com uma criança. Durante o atendimento ao balcão refere “que a filha tem o nariz entupido” e quer algo que a ajude a aliviar. Após questionar a idade, o peso da criança, a existência de outras patologias, assim como a duração dos sintomas, a senhora refere que a sua filha tem 5 anos, cerca de 18 kg e “deve ter ficado assim, pela aragem que apanhou no dia anterior”. Tendo em conta a sensibilidade inerente à faixa etária, recomendei a limpeza diária do nariz com Rhinomer<sup>®</sup>, um *spray* nasal com 100 % de água do mar isotónica. Para além disso, e para aliviar a congestão nasal, aconselhei a colocação de 2 a 4 gotas de Vibrocil Actilong<sup>®</sup> Criança (xilometazolina), em cada narina, no máximo 3 vezes ao dia. Após a dispensa do medicamento, a senhora acaba por revelar que lhe tem dado Aerius<sup>®</sup> (desloratadina) e Brufen<sup>®</sup> (ibuprofeno), ambos em xarope, não sabendo se está a “fazer bem ou mal”. Perante a incerteza da mãe, expliquei-lhe que não fazia sentido continuar a fazer o Aerius<sup>®</sup> e reiterei que a toma de Brufen<sup>®</sup> apenas se justificaria se a criança manifestasse, por exemplo, dor de garganta.





## Anexo 9 | Formações Online do “Programa Fit®” relativas a diversos módulos de afeções menores.

ESCOLA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E GESTÃO

Ajuda Daniela Filipa Borges Silva Sair

Portal FIT-TÉC-CIENTÍFICA MNSRM - DIARREIA AGU...

Fluxograma EPGSG

INDICAÇÃO FARMACÉUTICA EM AFECÇÕES MENORES

SOBRE O TEMA

ESTRUTURA DO TEMA

- M1 Intervenção farmacéutica na indicação farmacéutica
- M2 Indicação farmacéutica em situação de FEBRE
- M3 Indicação farmacéutica em situação de CONSTIPAÇÃO
- M4 Indicação farmacéutica em situação de DIARREIA AGUDA**
- M5 Indicação farmacéutica em situação de OBSTIPAÇÃO
- M6 Indicação farmacéutica na DISMENORRÉIA
- M7 Indicação farmacéutica em CONTRACEÇÃO ORAL DE EMERGÊNCIA
- M8 Indicação farmacéutica em situação de QUEIMADURA SOLAR
- M9 Indicação farmacéutica em situação de PICADAS DE INSECTO

ANTERIOR SEGUINTE

ESCOLA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E GESTÃO

Ajuda Daniela Filipa Borges Silva Sair

Portal FIT-TÉC-CIENTÍFICA MNSRM - DIARREIA AGU...

Fluxograma EPGSG

INDICAÇÃO FARMACÉUTICA EM AFECÇÕES MENORES

Caso prático 1

### CASO PRÁTICO 1

Joaquim, 32 anos

- Dirige-se à farmácia para adquirir um medicamento para a diarreia.
- Comenta que não sabe o que comeu que lhe possa ter feito mal mas já teve 3 dejeções líquidas durante o dia de hoje.



ANTERIOR SEGUINTE

Desenvolvido por Perceptum AB © 2021. Todos os Direitos Reservados.

ESCOLA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E GESTÃO

Ajuda Daniela Filipa Borges Silva Sair

Portal FIT-TÉC-CIENTÍFICA MNSRM - DIARREIA AGU...

Fluxograma EPGSG

INDICAÇÃO FARMACÉUTICA EM AFECÇÕES MENORES

### FLUXOGRAMA DE INDICAÇÃO FARMACÉUTICA

DIARREIA AGUDA

**SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA A DIARREIA AGUDA\***

**SOLICITAÇÃO DE AJUDA PARA RESOLUÇÃO DE SINTOMAS ASSOCIADOS A DIARREIA AGUDA\***

**IDENTIFICAÇÃO DO UTILIZADOR E CARACTERIZAÇÃO DOS SINTOMAS:**

- Sintomas há mais de 2 dias (adultos) ou 1 dia (crianças) ou mais de 8 dejetos diarreícos?
- Fébre superior a 38,3 °C?
- Sintomas ou sinais abdominais intensos?
- Sangue nos fezes ou fezes?
- A diarreia ocorreu após regresso de viagem? Há outras pessoas afetadas?
- Doença de desidratação (ex: tontura, diminuição da frequência em urinar, boca seca, fadiga, irritabilidade ou urina escura)?

**OUTRAS SITUAÇÕES OU PROBLEMAS DE SAÚDE:**

- Sintomas críticos (ex: desidratação, alteração de estado)?
- Outros medicamentos recentes (ex: infeção por VIH)?
- Alto risco de quedas?
- Síndromes de diarreia e obstrução alternadas (ex: doença de Crohn, colite necrosante ou síndrome de intestino irritável, cancro do intestino)?
- Alterações na má absorção de nutrientes (ex: doença celíaca)?
- Carga recente de antibióticos, a nível local?
- Dificuldade de diagnóstico (ex: malabsorção de lactose)?
- Prática de sexo significativo?

**IDENTIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS QUE POSSAM ESTAR NA ORDEM DOS SINTOMAS:**

- Antibióticos\*\*
- Antidiarreéticos orais (loperamida, morfina)
- Alguns medicamentos oncogénicos
- Substâncias\*
- Alimentos
- Estatinas

**AVULSÃO**

\* A diarreia aguda caracteriza-se por um aumento da frequência de dejetos (3 ou mais vezes em 24h) que dure menos de 14 dias. Não há ou apenas um sintoma de alarme (ex: sangue ou fezes com muco) associado à diarreia. Não há sinais de desidratação, desidratação moderada ou grave, ou outros problemas de saúde associados a esta diarreia e/ou sintomas gastrointestinais. Em geral, resolve-se espontaneamente em alguns dias e apenas necessita de terapêutica ou de cuidados alimentares.

\*\* A seleção terapêutica deve considerar as indicações, contra-indicações, interações e propriedades de cada substância, bem como a terapêutica do paciente e particularmente do doente. Avaliar o risco para o doente.

|| ANTERIOR SEGUINTE

**Anexo 10 | Caso Prático III:** Uma senhora, com cerca de 40 anos, recorre à farmácia para levantar os medicamentos prescritos na receita do seu pai, um senhor idoso com cerca de 75 anos. Após dispensar a terapêutica do idoso, a senhora pede Voltaren® (diclofenac) para a dor de pescoço do pai, porque já tinha “usado outra vezes” e tinha visto na televisão “que a dor passava rápido”. Quando questionada sobre a origem e duração da dor, a senhora refere que o pai “deve ter dormido numa má posição” e quando acordou “custava-lhe a virar o pescoço”. Após constatar a presença de anticoagulante na prescrição, expliquei à senhora que a utilização de anti-inflamatórios, ainda que tópicos, concomitantemente com anticoagulantes não seria a estratégia terapêutica mais adequada, dado o risco elevado de hemorragia. Nesse sentido, aconselhei Elás®, um creme à base de extrato líquido da raiz de *Symphytum officinale*, uma planta que combate a dor e inflamação através das suas propriedades anti-inflamatórias. Aconselhei ainda a toma de paracetamol em SOS, perante a insistência da dor, e no caso de não se verificar um alívio nos próximos dias, contactar o médico.

# **PARTE III**

MONOGRAFIA

“A INFEÇÃO POR MICROORGANISMOS COMO  
HIPÓTESE ETIOLÓGICA DA DOENÇA DE ALZHEIMER”

## Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa incapacitante pautada por uma acumulação exacerbada de placas amilóides no parênquima cerebral e tranças neurofibrilares intracelulares (NFTs), que contribuem para um estado neuroinflamatório crônico e a morte neuronal. Apesar de existir uma componente genética muito forte que predispõe para a ocorrência da forma precoce da doença (EOAD), os mecanismos inerentes ao desenvolvimento da forma tardia da doença de Alzheimer (LOAD) ainda permanecem por elucidar. Durante muito tempo, e de uma forma dogmática, a “cascata amilóide” foi a hipótese explicativa adotada pela comunidade científica. No entanto, o insucesso de ensaios clínicos com terapêuticas projetadas com base neste pressuposto, a evidência de que a instalação de processos infecciosos crônicos e de que a reativação de latências se traduzem num risco aumentado de contrair a doença, assim como a descoberta da função antimicrobiana do peptídeo  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ), despoletaram a ascensão de uma hipótese que já havia sido reconhecida: a hipótese infecciosa. Nesta monografia é feita uma revisão sistemática da literatura para expor como é que um processo infeccioso, enquanto hipótese etiológica da DA, interliga um conjunto de mecanismos e características neuropatológicas presentes em muitos doentes. Neste contexto, são ainda destacados os principais microorganismos associados à DA, assim como potenciais agentes terapêuticos de combate à infecção que poderão ser parte integrante de uma terapêutica que visa almejar a cura, numa doença em que se perspetiva um aumento exponencial de casos e que apresenta elevados custos monetários e emocionais.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Proteção antimicrobiana; Peptídeo  $\beta$ -amilóide; Hipótese infecciosa; Microorganismos; Alvos terapêuticos.



## **Abstract**

Alzheimer's disease (AD) is a disabling neurodegenerative pathology marked by an exacerbated accumulation of amyloid plaques and intracellular neurofibrillary tangles (NFTs), which contribute to a chronic neuroinflammatory state and neuronal death. Although there is a very strong genetic component that predisposes to the occurrence of the early form of the disease (EOAD), the mechanisms inherent to the development of the late form of Alzheimer's disease (LOAD) still remain to be elucidated. For a long time, and in a dogmatic way, the “amyloid cascade” was the explanatory hypothesis adopted by the scientific community. However, the failure of clinical trials with therapies designed based on this assumption and the evidence that the installation of chronic infectious processes and the reactivation of latent microorganisms translates into an increased risk of contracting the disease, as well as the discovery of the antimicrobial function of the  $\beta$ -amyloid peptide ( $A\beta$ ), triggered the rise of an hypothesis that had already been recognized: the infectious hypothesis. In this work it is presented a systematic review of the literature showing how an infectious process, as an etiological hypothesis of AD, interconnects a set of mechanisms and neuropathological characteristics present in many of AD patients. In this context, the main microorganisms associated with AD are also highlighted, as well as potential therapeutic agents to fight the infection that could be an integral part of a therapy that aims to cure, in a disease in which an exponential increase in cases is expected and which presents high monetary and emotional costs.

**Keywords:** Alzheimer's disease; Antimicrobial protection;  $\beta$ -amyloid peptide; Infectious hypothesis; Microorganisms; Therapeutic targets.

## **Lista de Abreviaturas/Acrónimos**

- 3-NT** – Do inglês, *3-Nitrotyrosine*
- 4-HNE** – Do inglês, *4-Hydroxynonenal*
- ACV** – Do inglês, *Acyclovir*
- AINEs** – Anti-Inflamatórios Não Esteróides
- APOE** – Do inglês, *Apolipoprotein E*
- APP** – Do inglês, *Amyloid Precursor Protein*
- A $\beta$**  – Do inglês, *Amyloid- $\beta$  peptide*
- BDNF** – Do inglês, *Brain Derived Neurotrophic Factor*
- BHE** – Barreira Hemato-Encefálica
- CMV** – Do inglês, *Cytomegalovirus*
- CRMP2** – Do inglês, *Collapsin Response-Mediated Protein 2*
- DA** – Doença de Alzheimer
- DAMPs** – Do inglês, *Damage Associated Molecular Pattern*
- DNA** – Do inglês, *Deoxyribonucleic Acid*
- EBV** – Do inglês, *Epstein-Barr Virus*
- EOAD** – Do inglês, *Early Onset Alzheimer Disease*
- EVs** – Do inglês, *Extracellular Vesicles*
- FDA** – Do inglês, *Food and Drug Administration*
- gp120** – Do inglês, *Glycoprotein GPI 20*
- gp-P** – Do inglês, *Glycoprotein P*
- GRP78** – Do inglês, *Glucose-Regulated Protein*
- HAND** – Do inglês, *HIV Associated Neurocognitive Disorder*
- HHV-6/HHV-7** – Do inglês, *Herpes Human Virus type 6/Herpes Human Virus type 7*
- HIV** – Do inglês, *Human Immunodeficiency Virus*
- HSPG** – Do inglês, *Heparan Sulfate Proteoglycan*
- HSV-1/HSV-2** – Do inglês, *Herpes Simplex Virus Type 1/Herpes Simplex Virus Type 2*
- Iba1** – Do inglês, *Ionized calcium-binding adapter molecule 1*
- IgG** – Do inglês, *Imunoglobulin G*
- IL-18** – Do inglês, *Interleukin 18*
- IL-1 $\beta$ /IL-6** – Do inglês, *Interleukin 1- $\beta$ / Interleukin 6*
- INF- $\gamma$**  – Do inglês, *Interferon-gamma*
- iNOS2** – Do inglês, *inducible Nitric Oxide Synthase 2*
- Kgp** – Lisina-gingipaína

**LCR** – Líquido Cefalo-Raquidiano

**LDLR** – Do inglês, *Low-Density Lipoprotein Receptor*

**LOAD** – Do inglês, *Late Onset Alzheimer Disease*

**LPS** – Do inglês, *Lipopolysaccharides*

**NF- $\kappa$ B** – Do inglês, *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

**NFTs** – Do inglês, *Neurofibrillary Tangles*

**NK** – Do inglês, *Natural Killer*

**NLRP3** – Do inglês, *Nod Like Receptor P3*

**NMDA** – Do inglês, *N-Methyl-D-Aspartat*

**NO** – Do inglês, *Nitric Oxid*

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**OMVs** – Do inglês, *Outer Membrane Vesicle*

**OspA** – Do inglês, *Outer Surface Protein A*

**PAMPs** – Do inglês, *Pathogen Associated Molecular Pattern*

**PAMs** – Do inglês, *Antimicrobial Peptides*

**PGE2** – Do inglês, *Prostaglandin E2*

**PRRs** – Do inglês, *Pattern Recognition Receptor*

**PSEN 1/PSEN 2** – Do inglês, *Presenilin 1/Presenilin 2*

**RgpA** – Arginina-gingipaína A

**RgpB** – Arginina-gingipaína B

**RNA** – Do inglês, *Ribonucleic Acid*

**RNA<sub>m</sub>** – RNA mensageiro

**RNA<sub>r</sub>16S** – RNA ribossomal 16S

**ROS** – Do inglês, *Reactive Oxygen Species*

**RTLs** – Do inglês, *Recombinant T cell Receptor Ligands*

**SI** – Sistema Imunológico

**SIDA** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TARC** – Do inglês, *Combination Antiretroviral Therapy*

**TNF $\alpha$**  – Do inglês, *Tumour Necrosis Factor  $\alpha$*

**TREM2** – Do inglês, *Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2*

**VCV** – Do inglês, *Valacyclovir*

## **I. Introdução**

Segundo os dados publicados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), datados de 21 de setembro de 2020, a demência surge, de forma progressiva, como resultado de uma diversidade de lesões que atingem a estrutura cerebral, sendo caracterizada por um comprometimento da função cognitiva que se pode refletir a nível da memória, da compreensão, da linguagem e do pensamento do indivíduo. A demência afeta, atualmente, em todo o mundo cerca de 50 milhões de pessoas [1], predominantemente idosos, e estima-se que, em 2050, atinja 131,5 milhões de indivíduos [2], em virtude do aumento da esperança média de vida e o conseqüente crescimento de uma população envelhecida [3].

A demência pode manifestar-se em diversas doenças neuropatológicas [2]. De entre estas, a doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência [1], sendo responsável por cerca de 50-75% dos casos de demência em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos [4].

Os indivíduos que padecem de DA apresentam uma esperança de vida consideravelmente reduzida, podendo variar entre os 3 e os 11 anos após o diagnóstico [5]. A despesa mundial associada à doença ronda 1 trilião de euros anual, um valor bastante elevado e que se espera duplicado em 2030 [6]. Por isso, e cada vez mais, é um imperativo da comunidade científica contornar o estado de arte atual, que em virtude da complexidade dos mecanismos neuropatológicos subjacentes à DA, se encontra ainda com aspetos por clarificar [7]. Ultrapassada esta lacuna, o próximo passo passaria por desenvolver ou implementar estratégias terapêuticas de sucesso que possibilitem a melhoria de toda a sintomatologia, ou de uma forma mais ambiciosa, a desejada cura. Neste contexto, a contribuição da infeção por microorganismos para o desenvolvimento da DA parece ser uma hipótese a explorar num caminho que já se percorre há décadas pautado pela incerteza.

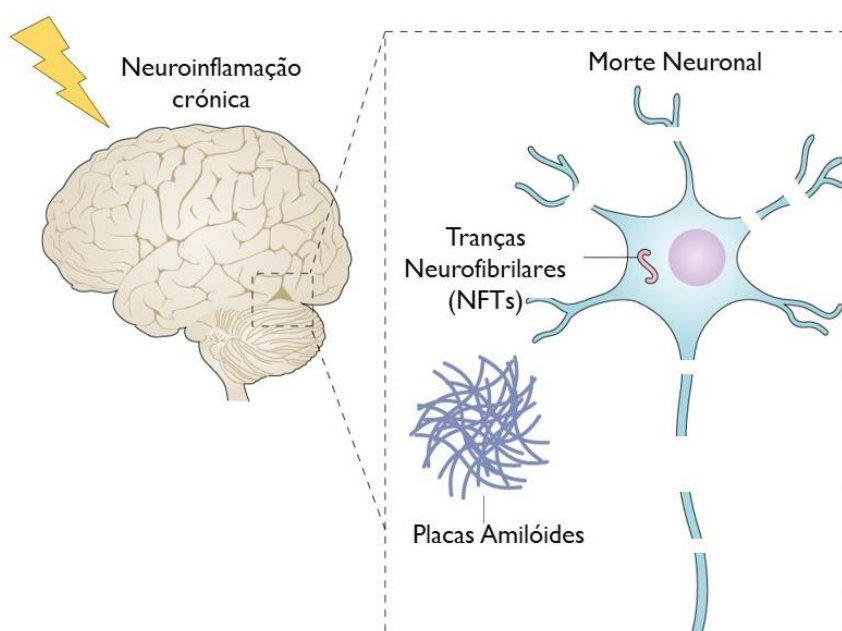
## 2. Doença de Alzheimer - Da manifestação da doença à fisiopatologia

A DA foi caracterizada, pela primeira vez, em 1907, através da observação de alterações patológicas no cérebro de uma mulher de cerca de 50 anos, por Alois Alzheimer [7]. De uma forma simples, a DA é uma patologia neurodegenerativa progressiva e incurável, de etiologia multifatorial, que apresenta uma estreita correlação com o envelhecimento [4]. A doença num estadio inicial manifesta-se, essencialmente, pela perda da memória recente. No entanto, com o desenrolar da doença, acaba por afetar grande parte da componente intelectual e psíquica do indivíduo, de onde se salienta um declínio contínuo das funções cognitivas que se reflete na perda de autonomia, comunicação incoerente e dificuldade nos processos de decisão, acompanhados por alterações dos padrões de comportamento e perda de memória generalizada [3].

Esta forma predominante de demência pode manifestar-se, clinicamente, de duas formas: a DA de Início Tardio (LOAD) ou a DA de Início Precoce (EOAD). A primeira, de início tardio, desenvolve-se, geralmente, por volta dos 70 anos, representando a grande maioria dos casos inerentes à doença. Nesta, a etiologia ainda não é completamente esclarecida, no entanto, é consensual que o risco de desenvolver a doença seja agravado pela diminuição das funções depurativas associadas ao peptídeo  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ), características do envelhecimento e coadjuvadas pela presença de determinados genes, nomeadamente o gene do alelo 4 da Apolipoproteína E (ApoE), que codificam recetores e outras proteínas envolvidas nessa função fisiológica [4]. Para além disso, é também consensual, que a presença de distúrbios metabólicos e neuroinflamação, poderão contribuir para o seu desenvolvimento [3]. A segunda, representada por cerca de 1% dos doentes [9], surge de forma mais precoce, por volta dos 45 anos de idade, manifestando uma grande componente hereditária [10] em virtude da presença de mutações nos genes que codificam a proteína precursora de amilóide (APP), a presenilina 1 (PSEN 1) e a presenilina 2 (PSEN 2), que fazem com que estes indivíduos acabem por produzir maiores quantidades do  $A\beta$  e/ou maior quantidade de peptídeos  $A\beta$  mais tóxicos (com maior capacidade de agregar).

Do ponto de vista fisiopatológico, existem marcadores que indiciam a presença da doença, independentemente da forma que atinge cada indivíduo [3]. São eles: a acumulação de estruturas anormais como as placas amilóides, caracterizadas pela deposição extracelular do peptídeo  $A\beta$  e as tranças neurofibrilares intracelulares (NFTs), caracterizados pela presença de agregados de proteína tau hiperfosforilada, em regiões como o hipocampo (associado à perda de memória) e o córtex pré-frontal (associado às alterações dos padrões de comportamento, à comunicação incoerente, assim como às dificuldades inerentes às tomadas

de decisão) [11]. A acompanhar esta acumulação de agregados proteicos anómalos é possível presenciar um processo de neuroinflamação crónica e morte neuronal (Figura 1) [5].



**Figura 1** | Marcadores fisiopatológicos da DA.

Adaptada de [71].

### **3. A infecção por microrganismos como agente etiológico da Doença de Alzheimer**

#### **3.1. O dogma da hipótese da “Cascata Amilóide” na génese da DA**

Durante muito tempo, e ainda de uma forma marcada nos dias de hoje, é à hipótese da “Cascata Amilóide” que a comunidade científica recorre na tentativa de compreender os mecanismos fisiopatológicos da DA [8]. Nesta hipótese, o aparecimento da doença ocorre como resultado da acumulação, no cérebro, do peptídeo A $\beta$ , um peptídeo que resulta do processo catabólico da APP. Como consequência, se não existirem mecanismos de eliminação eficientes, estes peptídeos acabam por se agregar formando as placas amilóides, num ambiente pautado por processos neuroinflamatórios e morte neuronal [12]. Assim, o peptídeo A $\beta$  é o indutor de uma cascata de eventos patogénicos, incluindo a hiperfosforilação da proteína tau que ocorre como consequência do microambiente neuroinflamatório [13].

No entanto, os factos demonstram que, provavelmente, existirão outras hipóteses que, individualmente ou com conceitos complementares a esta, poderão ser a chave do sucesso. De facto, a inexistência de um medicamento aprovado, até aos dias de hoje, que alcance a cura da DA, apesar dos mais de 2000 ensaios clínicos realizados ao longo destas décadas [11] sustentados unicamente nesta hipótese e tendo como alvos: a acumulação de peptídeo A $\beta$  [14]; a proteína tau [15], assim como enzimas envolvidas no catabolismo de APP, parecem suportar a ideia de que outros mecanismos poderão contribuir para a patogénese da DA [13].

Parece lógico a emergência em estudar outras hipóteses que possam por um lado explicar com maior sucesso a complexidade da patogénese da DA e, por outro, que possibilitem o desenvolvimento de terapêuticas realmente eficazes. Neste domínio, são descritas na literatura diversas hipóteses: a hipótese da “cascata amilóide”; a hipótese vascular; a hipótese mitocondrial e a hipótese infecciosa [14][16] sendo esta última, a que apresenta o potencial de unificar os conceitos inerentes a cada uma destas.

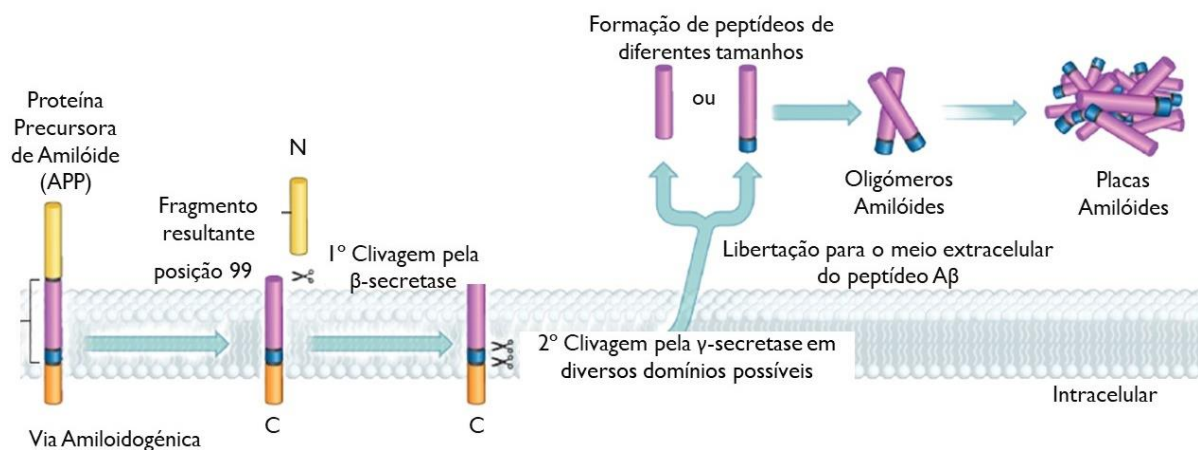
A infeção por microrganismos como agente etiológico da DA foi proposta há já 30 anos, numa altura em que se constatou a presença do ácido desoxirribonucleico (DNA) do Vírus Herpes *Simplex Tipo 1* (HSV-1) no cérebro de idosos. A partir desta descoberta, foram vários os microrganismos que foram sendo responsabilizados pelo desenvolvimento da doença, como outros vírus da família *Herpesviridae*, fungos, protozoários e bactérias como a *Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum* ou *Porphyromonas gingivalis* [17]. A infeção provocada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 poderá, no futuro, de forma consolidada, traduzir-se em mais um destes microrganismos, dadas as evidências atuais que apontam para a sua capacidade de penetração no cérebro de indivíduos infetados [18].

No entanto, esta evidência associativa entre microrganismos e DA nem sempre foi considerada uma hipótese efetivamente viável [17]. Foram vários os motivos que o justificaram: em primeiro, e apontado como o motivo de força maior, a ideia de que esta viria substituir uma hipótese que até então se considerava ser a única e verdadeira origem etiológica da DA - a “Cascata Amilóide” [12]; em segundo, a crença de que a infeção tem de coexistir com a presença de sintomatologia, ignorando a possibilidade de um indivíduo poder estar infetado e assintomático e, em terceiro, a lacuna de conhecimento nestas áreas [17] que induziram em erro muitos investigadores que acreditavam que os microrganismos desencadeavam um processo infeccioso limitado no tempo, descartando a capacidade que muitos destes têm em permanecer no organismo de forma latente e desencadear lesões anos após a infeção [19]. Recentemente, o desenvolvimento de estudos nesta área permitiu que a hipótese infecciosa voltasse a ganhar um novo fôlego.

### 3.2. O papel do peptídeo A $\beta$ na sustentação da hipótese infecciosa

Um dos marcadores fisiopatológicos da DA, como já mencionado acima, é a presença de placas amilóides constituídas por depósitos insolúveis de agregados de peptídeos A $\beta$  resultantes da clivagem endoproteolítica da APP pela  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase, através da via amiloidogénica [13][20]. A primeira enzima cliva na posição 99 do terminal carboxílico da APP, sendo que de seguida ocorre a clivagem do fragmento remanescente da proteína APP pela  $\gamma$ -

secretase, ocorrendo a liberação para o meio extracelular do peptídeo A $\beta$  [21]. A heterogeneidade do local de clivagem subjacente à ação desta última secretase, conduz à formação de peptídeos anfifílicos com diferentes tamanhos, compreendidos entre 37 a 43 aminoácidos [22], sendo os peptídeos com maior número de aminoácidos os que apresentam maior propensão para a agregação e toxicidade (Figura 2) [20].



**Figura 2 |** Mecanismo subjacente à clivagem de APP pela via Amiloidogénica.

Adaptada de [63].

Durante várias décadas, A $\beta$  foi encarado como um mero produto catabólico [23], patológico, aberrante e indutor de doença, sendo denominado por muitos como “amilóide maligna”. Esta era uma hipótese que vigorou, com robustez, até cerca da década de 80 [24]. Estudos posteriores vieram alterar este paradigma, sugerindo que A $\beta$  é afinal um peptídeo antimicrobiano, secretado por neurónios, com uma ação protetora a nível cerebral [20]. A sua deposição pode ser entendida como uma resposta inata contra a infeção induzida por microorganismos [23], sendo esta particularidade, a principal responsável pelo ressurgimento da hipótese infecciosa. Foram várias as evidências científicas que potenciaram a ideia de que A $\beta$  como peptídeo antimicrobiano, deteria uma importância fisiológica que ultrapassa a da indução da doença. De entre elas, a evidência de que a sequência peptídica é altamente conservada em várias espécies há pelo menos 400 milhões de anos, estando presente em 60 a 70% dos vertebrados, sendo a sua forma solúvel detetada no sangue de indivíduos saudáveis, em concentrações da ordem do nanomolar [20].

A atribuição do estatuto de peptídeos antimicrobianos (AMPs) aos peptídeos A $\beta$  veio espelhar as propriedades antimicrobianas já anteriormente reconhecidas a outros peptídeos, nomeadamente ao peptídeo LL-37 da catelicidina humana [20]. São evidentes as semelhanças e associações entre estes: A $\beta$  apresenta tamanho e estrutura semelhante a LL-37 [24] e ambos constituem uma das primeiras linhas da resposta imunológica contra agentes patogénicos, expressos a nível cerebral [8]. A evidência de que os peptídeos A $\beta$ 1-40 e A $\beta$ 1-42 exibem uma



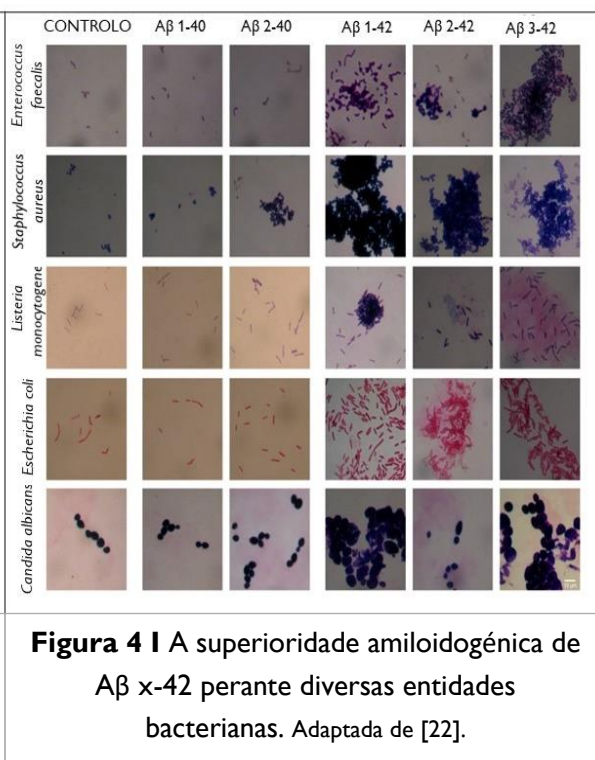
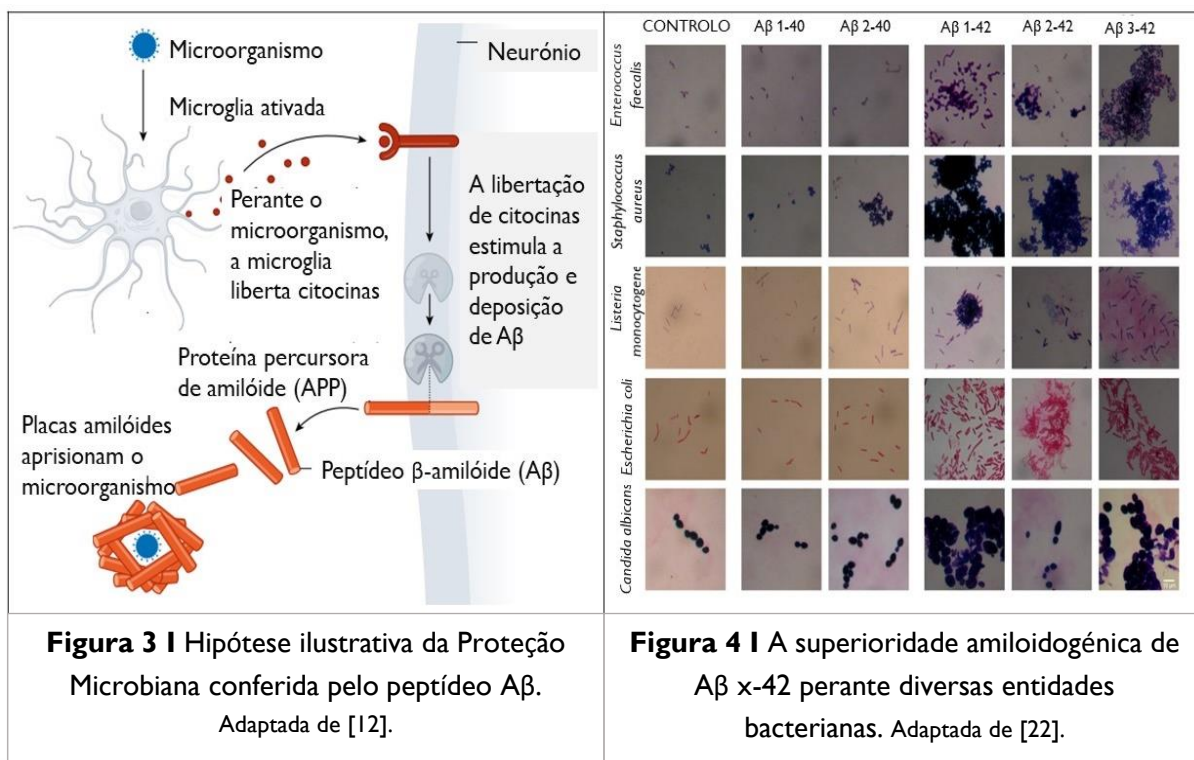
atividade antimicrobiana igual ou superior a LL-37, numa expressão que pode ser constitutiva ou indutível, comprovada *in vivo* pelos fenómenos de oligomerização e fibrilização, assim como pela deposição imediata de A $\beta$  ao redor da *Salmonella Typhimurium*, após injeção intracerebral em murganhos transgênicos 5xFAD [25], conduziu ao desenvolvimento de uma agora consolidada hipótese: a da proteção microbiana conferida pelos peptídeos A $\beta$  [12].

### 3.3. Hipótese da Proteção Microbiana – A dualidade de ação: da proteção à contribuição para a DA

Os processos de oligomerização e fibrilização são mecanismos característicos de uma função coesa de proteção antimicrobiana, tal como foi relatado anteriormente para os peptídeos LL-37 e A $\beta$ . Na presença de um processo infeccioso, a oligomerização conduz à formação de oligómeros solúveis de A $\beta$  que se ligam com elevada afinidade aos hidratos de carbono presentes na parede microbiana através do domínio de ligação à heparina [25], promovendo a rutura das membranas celulares, através da formação de poros [23]. A agregação dos oligómeros medeia a formação de protofibrilas que circundam o microorganismo impedindo a sua adesão à célula hospedeira [26]. As fibrilas promovem a aglutinação e o sequestro de microorganismos eventualmente não aderidos, facilitando a sua fagocitose e impedindo o desenvolvimento de um processo infeccioso crónico [22]. O crescimento e a aglomeração de fibrilas A $\beta$  desencadeia a formação de um agregado amilóide insolúvel extremamente resistente que é um fator desencadeador da estimulação das células envolvidas na resposta à infeção, assim como na depuração de A $\beta$  [26].

De um modo mais ilustrativo, na presença de um microorganismo patogénico, como um vírus ou uma bactéria, a microglia é ativada, levando à libertação de citocinas capazes de ativar a resposta imunológica e, conseqüentemente, estimular a produção e deposição de A $\beta$ , por aumento da transcrição do gene da APP, responsável pelos elevados níveis de RNA mensageiro (RNAm) da APP no núcleo, e/ou aumento da transcrição dos genes da  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretases envolvidas na via amiloidogénica [28]. Os peptídeos A $\beta$  uma vez formados e segregados para o meio extracelular organizam-se em redor do microorganismo, aprisionando-o, constituindo um mecanismo de defesa contra agentes patogénicos que invadam o cérebro (Figura 3) [12]. No entanto, peptídeos A $\beta$  distintos possuem diferente eficácia antimicrobiana. Um estudo feito por Spitzer, P. *et al.*, através de coloração de Gram (Figura 4), permitiu concluir que os peptídeos A $\beta$  x-42, perante várias entidades microbianas, demonstraram ser muito mais eficientes na aglutinação e morte de microorganismos comparativamente ao que é evidenciado com A $\beta$  x-40. Esta melhoria na eficácia é devida à

presença do ácido piroglutâmico, no terminal amina de A $\beta$  x-42, que lhe propicia uma maior hidrofobicidade, acabando por se traduzir numa ligação mais consistente aos constituintes da parede dos agentes patogênicos [22]. É também a esta hidrofobicidade que se pode imputar a sua maior expressão nas placas amilóides dispostas a nível cerebral [27].



Apesar desta crucial e reconhecida ação antimicrobiana, estes peptídeos através dos seus mecanismos de oligomerização, apresentam uma dualidade de ação que está compreendida entre o benefício e o efeito prejudicial [23], à semelhança do que já fora evidenciado para outros AMPs [25]. Se por um lado, esta oligomerização apresenta o benefício, durante décadas, de proteger o cérebro contra a ação de microorganismos, por outro lado e, paradoxalmente, esse mesmo mecanismo de proteção, quando a capacidade de eliminação fica comprometida, conduz a uma excessiva acumulação de placas amilóides. De facto, perante infeções crónicas ou processos de reactivação de uma infeção latente, há uma estimulação contínua da via amiloidogénica [20], da qual resulta um aumento da produção e deposição de A $\beta$  [12] que poderá ser potenciado pela incapacidade de depuração acima referida. Isto permite explicar, de forma parcial, como é que uma infeção a nível cerebral poderá ser um acontecimento neuropatológico que contribui para o despoletar da DA. Não obstante, a fisiopatologia da DA apresenta outros mecanismos, despoletados ou inerentes a um processo infeccioso, que conjuntamente com a contínua produção de A $\beta$ , se interligam na sustentação da hipótese infecciosa como etiologia da DA [23].

## **4. As evidências da interligação de mecanismos que sustentam a hipótese infecciosa como hipótese etiológica da DA**

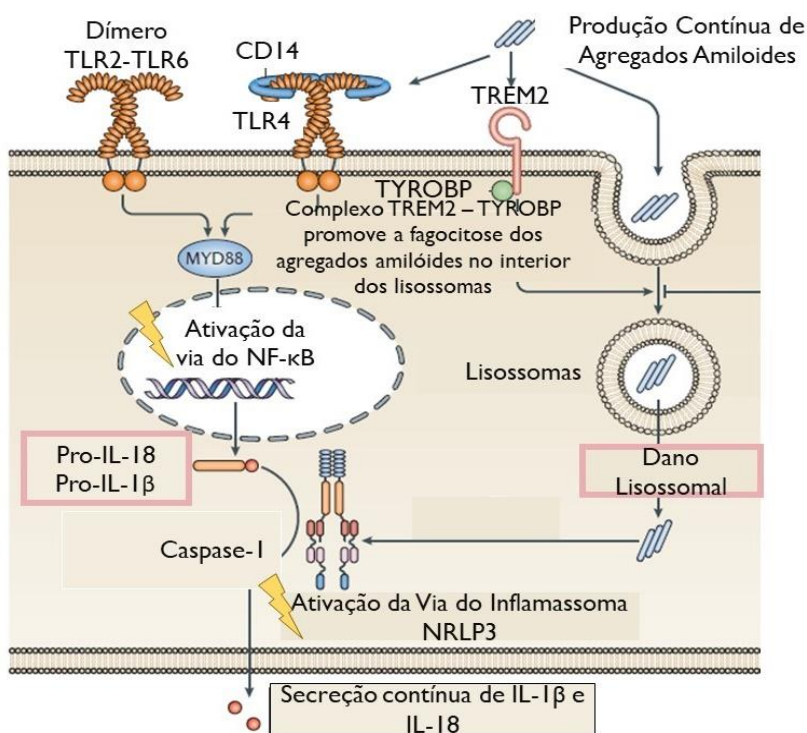
### 4.1. Sistema Imune Inato e a Neuroinflamação crónica

A microglia e os astrócitos são células que desempenham funções cruciais na resposta imunológica inata do Sistema Nervoso Central (SNC). A microglia, altamente ramificada [29], é um tipo de célula da glia presente no sistema nervoso central que assegura a reparação de eventuais danos, assim como a eliminação de microrganismos e substâncias tóxicas, nomeadamente metabolitos, fatores de virulência ou placas amilóides, através da ativação de mediadores da resposta inflamatória e da fagocitose. Por sua vez, os astrócitos são importantes para o suporte metabólico e funcional de neurónios, para a manutenção da integridade da Barreira Hemato-Encefálica (BHE) e para a eliminação de A $\beta$  [11][30].

O contributo da microglia na perpetuação da DA, em particular na resposta a um agente infeccioso, pode ser explicada por várias variáveis. Em resposta aos agregados amilóides, que se desenvolveram na tentativa de aprisionar os agentes desencadeadores de infeção, a microglia fica ativa e movimenta-se para junto destes agregados amilóides [29] na tentativa de os eliminar [13]. Os agregados são reconhecidos pelos recetores de reconhecimento padrão (PRRs), expressos por estas células do SNC [3][31]. Estes incluem os recetores CD36, CD14, CD33, Recetores *Toll-Like* (TLR2, TLR4 e TLR6) e o Recetor de Desencadeamento Expresso nas Células Mieloides do tipo 2 (TREM 2), reconhecendo Padrões Moleculares Associados a Danos/Sinais de Perigo (DAMPs) e/ou Padrões Moleculares Associados a Patogéneos (PAMPs) [32].

Inicialmente, e na tentativa de que uma resposta a curto prazo seja eficiente (Figura 5), os agregados amilóides ligam-se ao recetor CD36 (que desencadeia a formação do dímero TLR2-TLR6) e ao recetor TLR4. A deteção de agregados amilóides pelos recetores TLR, induz a ativação da via do Fator Nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), por intermédio da proteína adaptadora MYD88 que permite que o sinal pró-inflamatório desencadeado pela ligação dos agregados aos recetores TLRs seja propagado intracelularmente [32] e culmine na transcrição de fatores pró-inflamatórios como as pró-interleucinas (pro-IL-1 $\beta$  e pro-IL-18) [35]. De todos os recetores mencionados, apenas o recetor TREM2 está envolvido na indução da fagocitose. O complexo formado por TREM2 e TYROBP (uma proteína adaptadora) medeia a formação de fagossomas à superfície da microglia e a sua consequente fusão com o lipossoma, favorecendo a depuração dos agregados amilóides [32]. A ativação da via de NF- $\kappa$ B na sequência do reconhecimento de um DAMP, como por exemplo os peptídeos A $\beta$ , leva à expressão de citocinas pró-inflamatórias. Por sua vez, sinais que resultam da rutura de lisossomas ou da

formação de ROS levam à formação do inflamassoma do Recetor semelhante a NOD contendo o domínio de Pirina 3 (NLRP3). A formação do NLRP3 induz a ativação da caspase-1 necessária para a maturação e consequente atividade biológica das citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-18 [32][36]. A ativação aberrante destas duas cruciais vias, como resposta à acumulação contínua de A $\beta$ , contribui para um estado neuroinflamatório permanente [14].



**Figura 5 |** Mecanismos envolvidos no reconhecimento dos agregados amiloides pelos PRRs da microglia.

Adaptada de [32].

No entanto, na impossibilidade da microglia, a principal célula envolvida na depuração, conseguir fagocitar toda a quantidade de peptídeo A $\beta$  [13], um processo neuroinflamatório crónico instala-se em virtude da produção microglial contínua de citocinas pró-inflamatórias como Interferão- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ), Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleucinas 1 $\beta$  e 6 (IL-1 $\beta$ , IL-6), assim como espécies reativas de oxigénio (ROS) e óxido nítrico (NO), que para além de perpetuarem a inflamação cerebral ao contribuírem para a perda da integridade da BHE [18], são ainda responsáveis pela hiperfosforilação da tau e pelas lesões e morte celular induzidas em neurónios [3]. O NO, através da sobreexpressão da enzima da sintase do óxido nítrico indutível 2 (iNOS2) pelo processo neuroinflamatório acima descrito, contribui para uma maior agregação do peptídeo A $\beta$ , em virtude da nitração irreversível da tirosina da posição 10 que acaba por gerar a 3-Nitro-Tirosina (3-NT) [33][34].

Como consequência, e em virtude de todos estes processos mecanísticos anteriormente relatados, a microglia permanece num estado permanente de ativação, que se traduz não só numa alteração morfológica aberrante [14], com prolongamentos microgliais mais curtos e de menor mobilidade [11], como também pela perda de uma das suas capacidades de excelência - a fagocitose [30]. Perante esta disfuncionalidade, a microglia adquire um fenótipo pró-inflamatório, ou como é comumente designado, fenótipo M1 [11], característico de um quadro de microgliose reativa [37][38], que culmina na ocorrência da piroptose microglial [35]. No entanto, num estadio precoce da doença é ainda possível a colmatação destes episódios piroptóticos mediados pela proliferação de células da microglia com fenótipo aberrante [32], sustentando a hipótese de que um processo infeccioso crónico é crucial na mudança de um fenótipo neuroprotetor (M2) para M1.

A microglia reativa, através das citocinas produzidas como, por exemplo, TNF- $\alpha$  e IL-1, é capaz de alterar o fenótipo dos astrócitos, que para além de perderem a sua capacidade de contribuir para a homeostasia neuronal, passam também eles a um estado pró-inflamatório A1 característico da astrogliose [35][37]. Os astrócitos ficam ativos perante elevados níveis de A $\beta$  [30] e perdem igualmente a capacidade de eliminação de depósitos A $\beta$ . Não só não os eliminam, como contribuem para a sua produção, por intermédio da secreção das suas vesículas extracelulares (EVs) enriquecidas, entre outros, com APP e  $\beta$ -secretase, acabando por amplificar o processo neuroinflamatório [30][39]. Todos estes mecanismos acabam por justificar as elevadas quantidades de mediadores pró-inflamatórios em cérebros de indivíduos com DA [35].

É ainda de salientar neste contexto de neuroinflamação, a ativação de várias células de imunidade inata como as células *Natural Killer* (NK), macrófagos, linfócitos e monócitos presentes em circulação, que na presença de uma fonte infecciosa, permeiam a BHE que perdeu a integridade estrutural, libertando citocinas pró-inflamatórias que contribuem para a exacerbação da estimulação das microglias e dos astrócitos [35]. Uma resposta inflamatória aguda deste tipo, caracterizada pela infiltração destas células, é importante na resolução da infeção num estadio inicial, no entanto, torna-se problemática quando ocorre uma perpetuação dessa resposta [37].

Em síntese, assiste-se a uma estimulação crónica das principais células imunológicas a nível cerebral, conjugada com lesões neuronais que despoletam um ciclo vicioso completamente descontrolado, sustentado na neuroinflamação e neurodegeneração, apelidado por muitos como o “motor da DA” [15][31].

#### 4.2. Placas amilóides ou biofilmes amilóides?

Os biofilmes são comunidades biológicas de bactérias embebidas numa matriz constituída por diversas biomoléculas que as envolvem a fim de garantir a sua permanência num ambiente hostil e, simultaneamente, limitar o seu crescimento de modo a salvaguardar a sobrevivência do hospedeiro [13]. A literatura científica aponta como principais constituintes: o DNA bacteriano extracelular [13][40] e as fibras curli, peptídeos amilóides bacterianos similares a A $\beta$ , secretados por algumas bactérias Gram negativas como a *Escherichia coli*. A similaridade estrutural e bioquímica entre as placas amilóides e os biofilmes [14] é sustentada pelas inúmeras evidências que dão conta de uma co-localização entre os componentes microbianos e as placas, despoletando a ideia de que A $\beta$  agregaria com os biofilmes, em resposta à sua deposição, gerando assim as placas amilóides. Estas albergam vestígios bacterianos que ao longo do tempo são os principais responsáveis pela sustentação da neuroinflamação e desenrolar progressivo de um estado demencial [13]. Para além dos componentes vestigiais, existem microorganismos que expressam proteínas com tendência amiloidogénica. Por exemplo, a proteína A da superfície externa (OspA) da *Borrelia burgdorferi* demonstrou deter a capacidade de formação de fibrilas amiloides, à semelhança do que é observado com o peptídeo A $\beta$  humano. Este é mais um mecanismo contributivo para a formação de matrizes resistentes e para a consequente deposição amilóide, sustentada pela imunorreatividade demonstrada contra A $\beta$  em estudos transatos [41].

Se se pensar que estes agentes patogénicos permanecem no interior de biofilmes, isso poderia justificar a sua permanência discreta [42] e a ocorrência de episódios de reativação anos após a ocorrência de infeção. Da mesma forma, conseguiria também explicar o porquê das terapêuticas dirigidas contra A $\beta$  não terem resultado, uma vez que o fenómeno fisiopatológico impulsionador é uma fonte infecciosa, sendo a produção e deposição de A $\beta$  uma consequência, que acaba coadjuvada pela presença de fibras curli e proteínas amiloidogénicas procarióticas que permanecem no interior do biofilme. A isto acresce o facto de estes biofilmes serem extremamente resistentes à destruição comandada pela imunidade inata do hospedeiro, o que contribui para uma estimulação contínua das células da imunidade inata. Este facto ainda seria mais impactante, se se assumir uma hipótese multi-infecciosa responsável pela formação de múltiplos biofilmes como parte integrante das placas amilóides [13].

### 4.3. Disbiose intestinal – o caso concreto do Lipopolissacarídeo (LPS)

A influência que a comunicação bidirecional intestino-cérebro assume no desenvolvimento de diversas patologias que envolvem o SNC está já bem estabelecida. O mecanismo subjacente a esta comunicação é a transferência de metabolitos ou componentes microbianos da mucosa intestinal para o cérebro, através do nervo vago. Aqui concretamente, é dado o exemplo de LPS, uma endotoxina presente na parede celular de bactérias Gram negativas, cujas evidências demonstram a sua presença no hipocampo e no córtex da DA, em níveis que podem superar as duas dezenas de casos relativamente ao que é perçecionado para indivíduos da mesma faixa etária e sem a patologia [43].

O mecanismo inerente ao LPS propõe que a sua presença a nível intestinal derive de um processo infeccioso inicial ou de um outro processo disbiótico que tem três consequências cruciais: o aumento da permeabilidade intestinal, com o intuito de recrutar células capazes de dominar a infeção, facilitando o vazamento de LPS para a circulação e desta para o cérebro; a ativação da glia entérica que conduz à produção de citocinas pró-inflamatórias e, por último, a estimulação do nervo vago - o elo de ligação entre intestino e cérebro - que quando perçeciona o estado inflamatório intestinal desencadeado por LPS, ativa os TLR4 presentes nas suas fibras aferentes, acabando por transmitir essa informação à microglia cerebral que induz ou sustenta o processo neuroinflamatório [11]. Consequentemente, a ativação dos recetores TLR4 da microglia, promove a estimulação da via do NF- $\kappa$ B, desencadeando a produção de citocinas pró-inflamatórias e a produção de A $\beta$ . Estes mecanismos estão em concordância com um estudo recente no qual se observou que a injeção intraperitoneal de LPS em murganhos, induziu uma expressão elevada de TLR4; estimulação microglial exacerbada; lesões e apoptose neuronais, assim como comprometimento cognitivo [44].

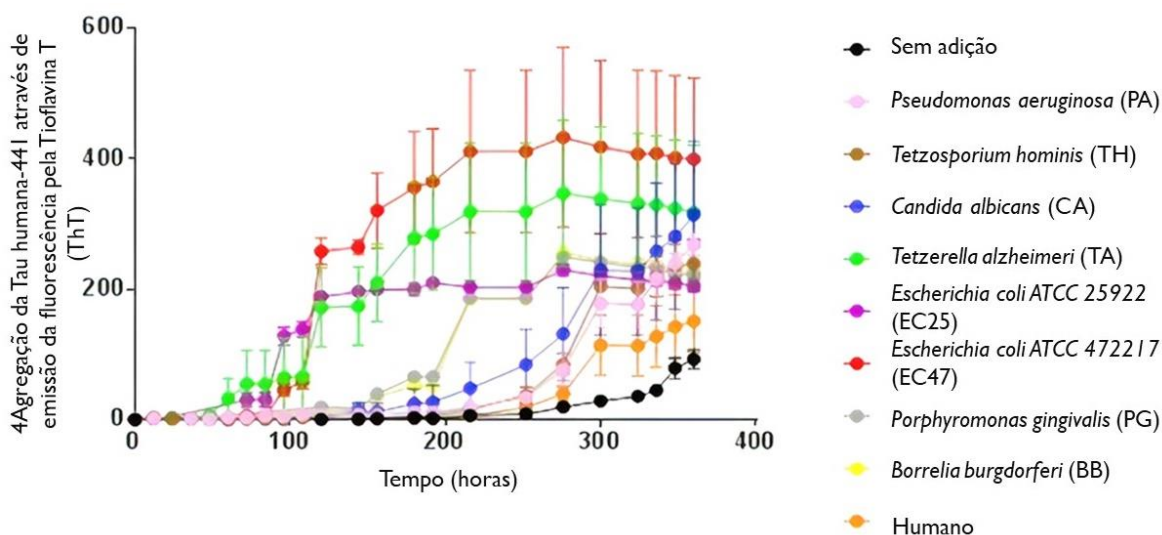
Evidências semelhantes ocorrem com as fibras curli, presentes em espécies bacterianas como a *Escherichia coli* e a *Salmonella enterica*, duas bactérias que demonstraram existir em níveis superiores no microambiente intestinal de indivíduos afetados pela patologia. Todos estes dados são coincidentes com a hipótese de que um processo disbiótico intestinal, independentemente da instalação de um processo infeccioso, progrida para uma inflamação sistémica e assim ser uma possível fonte contributiva para a DA [44].

### 4.4. As evidências da presença e dos danos provocados pelo DNA procariótico

A literatura científica tem providenciado, em múltiplos artigos de investigação, evidências da presença de DNA procariótico nas áreas cerebrais afetadas pela DA. Pisa, D. et al. procedeu à amplificação da sequência do gene do ácido ribonucleico ribossomal 16S

(RNAr16S), partindo de cérebros de indivíduos com demência congelados, tendo obtido, inequivocamente, DNA procariótico de diversas entidades bacterianas coexistentes nos doentes avaliados. Anticorpos policlonais contra diferentes espécies bacterianas apresentaram reação com outros procariotas, nomeadamente leveduras, nos tecidos cerebrais estudados, permitindo sugerir uma possível contribuição multi-infeciosa, posteriormente comprovada pela utilização de anticorpos policlonais contra componentes estruturais específicos (de onde se destaca, a quitina e a  $\beta$ -tubulina) de fungos [46].

Um outro estudo *in vitro*, mais recente, após a adição da proteína Tau-441, na sua forma monomérica, em poços de placas contendo, entre outros, DNA obtido a partir de diferentes espécies bacterianas e tioflavina T, revelou que a presença de DNA bacteriano, na sua generalidade, induzia uma maior agregação da Tau-441, ao longo do tempo, quando comparado com o DNA eucariótico (humano e leveduras) (Figura 5) [47]. Esta conclusão vai de encontro à ação do DNA extracelular num biofilme bacteriano, de onde se salienta a alteração da configuração das fibras curli para estruturas de folha  $\beta$ , agregadas e estabilizadas, em virtude da sua polimerização, inicialmente desencadeada pela elevada afinidade de ligação entre estas e o DNA extracelular, que acaba por proteger a molécula de DNA da degradação por exo- e endonucleases de DNA [45]. Ao avaliar a possibilidade do aumento das doses de DNA bacteriano se refletir numa agregação da Tau mais significativa, isso de facto ocorreu com as bactérias em estudo, nomeadamente *Porphyromonas gingivalis*, num intervalo de concentrações entre os 1000 e os 10 ng [47].



**Gráfico 1 |** A agregação da Tau humana-441, em função do tempo, medida através da fluorescência emitida por ThT. Adaptado de [47].



#### 4.5. A relação entre APOE $\epsilon$ 4 e A $\beta$

A APOE é uma proteína que apresenta três isoformas que diferem nos aminoácidos que ocupam as posições 112 e 158 [48]. A associação de causalidade existente entre indivíduos portadores de APOE $\epsilon$ 4 e o desenvolvimento da DA é algo vincado em qualquer artigo científico referente à etiologia da DA. No entanto, um dos mecanismos subjacentes a esta associação poderá ser a infeção por microorganismos, dado o aumento do risco de DA, em cerca de 12 vezes [31], em situações em que se verifica a presença simultânea de HSV-1 e do alelo  $\epsilon$ 4 [19]. Este é um facto que poderá ser explicado pela ligação consistente de HSV-1 ao proteoglicano de sulfato de heparano (HSPG) presente na superfície celular de células animais, incluindo humanas, utilizado como via de entrada para muitas entidades virais. O HSPG é um recetor secundário utilizado por APOE $\epsilon$ 4 e para o qual, das três isoformas, compete com menor afinidade, o que explica, parcialmente, a existência de uma maior carga viral nestes indivíduos [31].

Apesar das três isoformas de APOE, através da sua capacidade de formarem complexos com A $\beta$  estarem envolvidas na depuração de A $\beta$ , a isoforma APOE $\epsilon$ 4 é a menos eficiente neste processo. De facto, a APOE $\epsilon$ 4 é das três isoformas a que apresenta uma cinética mais rápida na formação de complexos, no entanto, a menos coesa na sua manutenção e, por isso, a menos eficaz na depuração de A $\beta$  [49]. A presença de uma infeção microbiana, perccionada pela libertação de citocinas pró-inflamatórias e consequente complexação de APOE com A $\beta$ , conduz a uma alteração dos níveis lipídicos em circulação. Estímulos com ação anti-inflamatória reconhecida estimulam a síntese e libertação de APOE dos adipócitos, da mesma maneira, que a sua libertação suprime a secreção de citocinas pró-inflamatórias, factos concordantes com a sua reconhecida ação anti-inflamatória [64]. No entanto, APOE $\epsilon$ 4 é das três a que apresenta menor ação anti-inflamatória (uma vez que estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias), assim como a que apresenta um menor conteúdo lipídico e, por isso, a que contribuir para uma menor homeostase neuronal, em virtude de constituir o principal aporte de lípidos que permeia a BHE. Para além disso, APOE compete com o A $\beta$  pelo recetor da lipoproteína LDL (LDLR) - um dos principais recetores presentes a nível do endotélio cerebral que medeia a entrada de conteúdo lipídico transportado por APOE, assim como o efluxo de A $\beta$  do cérebro para o sangue - sendo que APOE $\epsilon$ 4 possui uma afinidade elevada para com este recetor quando comparada com as restantes isoformas. Isto significa que nestes indivíduos é possível constatar um aumento da captação de APOE $\epsilon$ 4 por oposição à menor depuração de A $\beta$  complexado com o agente infeccioso, acabando por sustentar dois

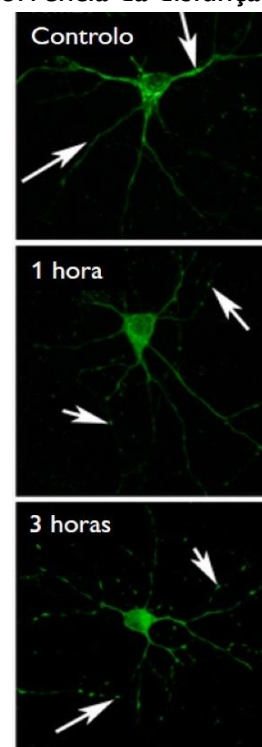
dos grandes pressupostos da hipótese infecciosa: a quantidade microbiana elevada e a velocidade de eliminação de A $\beta$  reduzida no cérebro destes indivíduos portadores do alelo  $\epsilon$ 4 da ApoE [31][48].

#### 4.6. Stress Oxidativo e Disfunção Mitocondrial

A análise *post mortem* de cérebros de doentes de Alzheimer evidenciam elevados níveis de stress oxidativo provocados por ROS, causadores de alterações patológicas em ácidos nucleicos, lípidos e proteínas. As principais alterações consistem na formação de aductos, como consequência da ação de aldeídos extremamente reativos provenientes de fenómenos de peroxidação lípica, de onde se salienta o 4-hidroxinonal (4-HNE). Protto, V. e a sua equipa conseguiram demonstrar em murganhos a instalação de um ambiente oxidativo, caracterizado pelo aumento dos níveis de 4-HNE e a consequente inativação no córtex de proteínas envolvidas na homeostase neuronal - a Proteína Reguladora da Glucose 78 (GRP78) e a Proteína 2 Mediadora da Resposta da Colapsina (CRMP2) - após a indução de sucessivos processos de reactivação do HSV-1 [50]. Um estudo feito dois anos antes já elucidava que a expressão de genes associados ao stress oxidativo, numa situação de infeção por HSV-1, prejudicavam a função lisossomal [51] e induziam a acumulação de produtos tóxicos. Estas evidências são relatadas numa fase precoce da DA, podendo ser um facto que sustenta, mais uma vez, a hipótese infecciosa [52].

A instalação de processos infecciosos, na generalidade, inclui a ocorrência da disfunção mitocondrial. Exemplo disso, é a evidência da desregulação mitocondrial induzida pela glicoproteína 120 (gp120) do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), através da utilização de murganhos transgénicos gp120. A presença da gp120 desencadeou alterações na morfologia mitocondrial; dano nas cristas; exaustão da capacidade respiratória da mitocôndria e diminuição e consequente imobilização do transporte mitocondrial entre axónios e dendrites, que se traduziu numa menor quantidade de energia disponível para a homeostase sináptica. Para além disso, foram visíveis a formação de pontilhados, logo na primeira hora, indiciando a ocorrência da fragmentação mitocondrial, necessária para a ocorrência da mitofagia (Figura 6) [53][54].

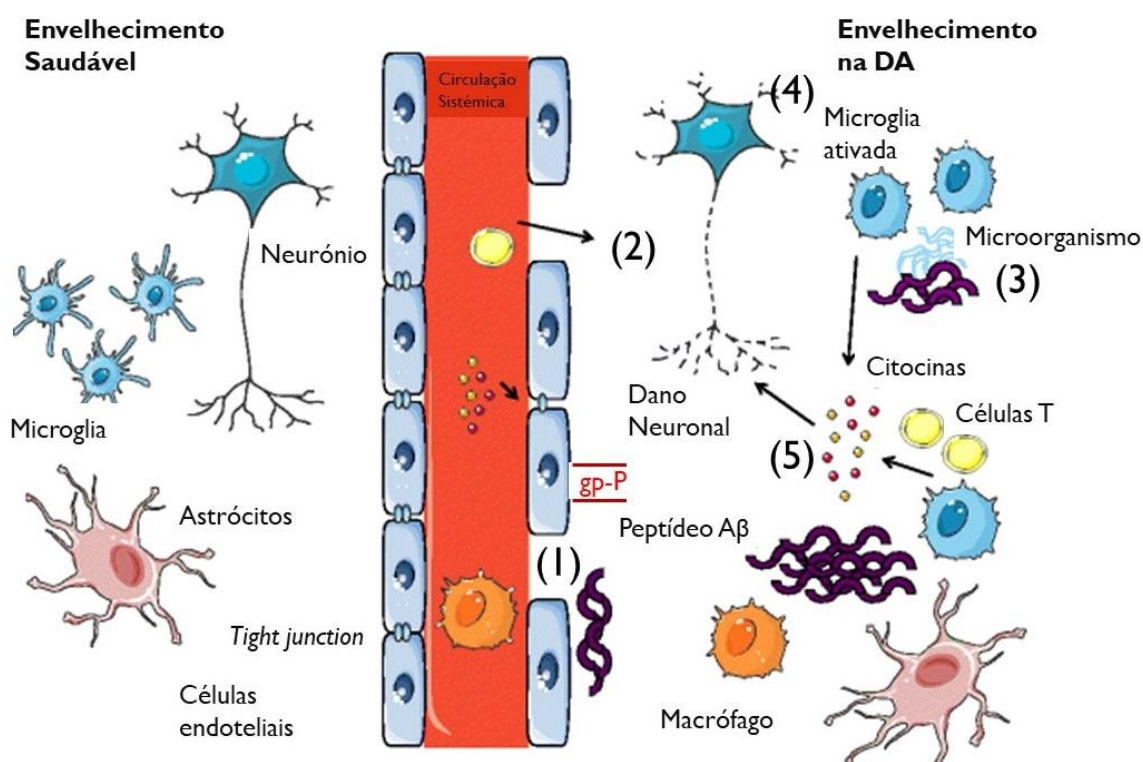
**Figura 6 |** Formação de pontilhados mitocondriais após infeção de murganhos com a gp120 do HIV. Adaptado de [53].



#### 4.7. O envelhecimento como agravante patológica na DA

Adicionando a todos os postulados anteriores, o racional de que a DA atinge predominantemente indivíduos das faixas etárias mais elevadas, facilmente se pode deduzir o papel que o envelhecimento deterá como agravante na DA. Neste sentido, importa compreender quais as alterações que ocorrem com o avançar da idade que poderão conduzir a um maior risco de processos infecciosos e, conseqüentemente, a um maior risco na acumulação de placas amilóides. Dentro dessas alterações destacam-se duas: o comprometimento da imunidade adaptativa e a perda da integridade da BHE [23].

A BHE é uma das barreiras com maior relevância dada a proteção que exerce a nível cerebral. Esta, em situações fisiológicas, é constituída por células endoteliais, ligadas coesivamente através de *tight junctions*, assim como astrócitos e pericitos que controlam de uma forma exímia o fluxo de moléculas que atinge o microambiente cerebral [55]. Devido ao processo de senescência, é comum assistir a um aumento da permeabilidade da BHE, em virtude da reduzida expressão de proteínas das *tight junctions*. Por sua vez, num cérebro afetado pela DA (Figura 7) é possível assistir a um declínio acentuado da integridade da BHE; morte neuronal e estimulação exacerbada e tendenciosa da microglia como resposta a uma acumulação de placas A $\beta$ , um facto potencialmente agravado pelos polimorfismos da glicoproteína P (gp-P), uma proteína de efluxo presente na BHE e envolvida na depuração de A $\beta$  [31][56].



**Figura 7 |** Envelhecimento saudável versus Envelhecimento típico da DA: as alterações evidenciadas no microambiente cerebral na demência. Adaptada de [57].

A perda de integridade da BHE (1), acima referida, faz com que células imunológicas periféricas, assim como microorganismos presentes na circulação sistêmica tenham a capacidade de atingir o SNC (2). Os vírus tipicamente atingem o SNC através da infecção das células endoteliais, enquanto que as bactérias a poderão permear através do transporte paracelular, transcelular ou do tipo “Trojan-Horse” [37][57]. Para além disso, como consequência do envelhecimento biológico, assistimos a um comprometimento da generalidade dos órgãos, em particular do timo, o que acaba por se traduzir numa menor capacidade de produção de células T *naive* [57][58].

Mais do que esta alteração em termos numéricos, os indivíduos afetados pela DA, são também acompanhados por uma alteração do fenótipo das células T como resposta à acumulação de A $\beta$  [59], que se acaba por traduzir num maior número de células T CD4<sup>+</sup> INF- $\gamma$ <sup>+</sup>, T CD8<sup>+</sup> INF- $\gamma$ <sup>+</sup>, assim como subpopulações de células Th17 e Th9, em circulação. Estas células T estão presentes em quantidades elevadas no cérebro destes indivíduos, por oposição aos indivíduos saudáveis, o que pressupõe a sua maior infiltração no microambiente cerebral. Como se tudo isto não fosse suficiente, já é sabido que a microglia conduz à produção de citocinas pró-inflamatórias como resposta à presença do complexo microorganismo-A $\beta$  (3), e que isso por si só já é um fator de perpetuação da neuroinflamação e dano microglial (4) e neuronal. A infiltração das células T e a sua capacidade para ativar a microglia, conseguida pela libertação de INF- $\gamma$  [58], faz com que a produção de citocinas pró-inflamatórias seja aumentada (5), perpetuando aqui um mecanismo viciado de neuroinflamação e neurodegeneração [57].

## **5. Os principais microorganismos associados à DA**

São cada vez mais os microorganismos referenciados na literatura que evidenciam algum tipo de fator que os associa à etiologia da DA. Na impossibilidade de abordar todos, há que ressaltar alguns que neste contexto são mais relevantes [35].

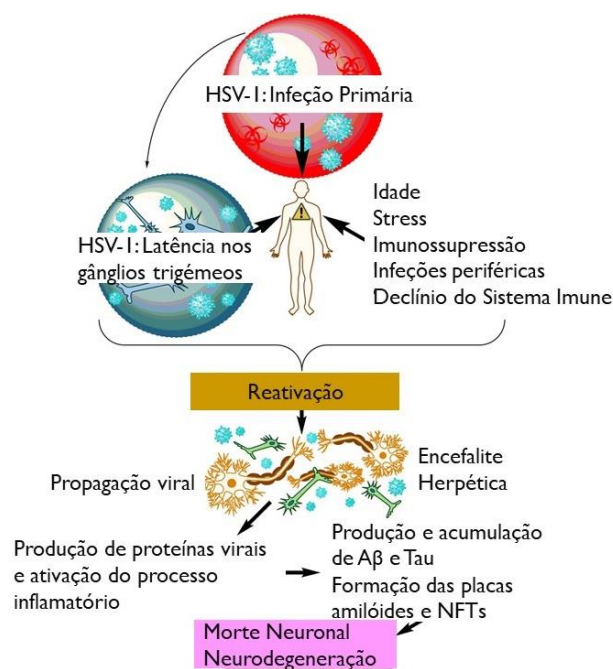
### 5.1. Família *Herpesviridae* – o protagonista HSV-1

Quando se associa a infecção por microorganismos com a DA, as primeiras entidades infecciosas que nos surgem são as da Família *Herpesviridae*, de onde se salienta: o Vírus Herpes Simplex 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2), o Citomegalovírus (CMV), o Vírus Epstein-Barr (EBV) e o Herpes Vírus Humano 6 e 7 (HHV-6 e HHV-7) [4]. O protagonista desta grande família é o HSV-1, um vírus neurotrópico de DNA envelopado, que em algum momento e assintomaticamente, fez com que 90% da população global tivesse contactado com ele. No início da infecção, este replica-se nas células epiteliais da mucosa orofaríngea [60] e, após a infecção, é estabelecida latência nos gânglios do nervo trigêmeo [3] podendo, numa fase

posterior, sofrer reativação na periferia [20]. Uma das consequências mais graves das reativações de HSV-1 é a encefalopatia herpética letal que desencadeia sintomatologia e lesões no hipocampo e córtex [3][37], semelhantes às da DA, facto que poderá sustentar a ideia de que a encefalite poderá anteceder a DA.

Vários são os artigos de investigação que descrevem inúmeras evidências do contributo de HSV-1 no desenvolvimento da DA. De entre elas: a co-localização de DNA viral no interior das placas amilóides [23]; a inibição limitada da replicação de HSV-1 (a proteção antimicrobiana dos peptídeos A $\beta$  *in vitro* só é conseguida, experimentalmente, até 2h antes ou no momento de indução da infeção) [20], o que sustenta a ideia da cronicidade infecciosa e da manutenção do ciclo vicioso anteriormente abordado [20][3][57]; a indução da neurotoxicidade, por intermédio da fibrilização da glicoproteína B de HSV-1 explicada pela homologia de aproximadamente 70% entre esta e A $\beta$  [18]; a presença de estruturas semelhantes a placas amilóides, após um mês de infeção induzida por HSV-1, em murinhos 5xFAD [23]; a hiperfosforilação da proteína tau em vários aminoácidos induzida quer pelas cinases do HSV-1, quer por cinases humanas por ele estimuladas; a deposição após infeção, nas células neuronais, de A $\beta$ -40 e A $\beta$ -42 [61]; a expressão do miRNA-146a (um microRNA envolvido na modificação das respostas imunológicas inatas), que é também característico das zonas afetadas pela DA [62]; assim como a evidência de que a reativação da infeção para além de transportar partículas virais, para áreas como o hipocampo e córtex, está associada a um risco duplo de contrair DA, ao induzir as típicas alterações fisiopatológicas ilustradas (Figura 8) [7][61].

Desta forma, esta hipótese interliga a imputação da ideia inicial de que fatores genéticos e metabólicos, como o stress, a idade e o declínio do Sistema Imunológico (SI), são contributivos na LOAD, se pensarmos no seu papel de reacendimento perante infeções pautadas por processos reativacionais [63].



**Figura 8 |** A infeção e os processos reativacionais induzidos por HSV-1 como mecanismo inerente ao desenvolvimento dos marcadores fisiopatológicos da DA. Adaptada de [37].

Sendo a idade um dos maiores fatores de risco na DA, a verdade é que também isso coincide com o facto da maioria dos idosos serem portadores deste vírus, sugerindo a hipótese que duas décadas antes, o vírus entre no SNC através do nervo olfativo do bulbo e/ou num mecanismo facilitado pelo aumento da permeabilidade da BHE característica da idade e aí permaneça de forma não replicativa e permanente, dada a capacidade exclusiva de atuação dos antivirais na forma replicativa [23][52][60]. Por último, apesar de existirem centenas de estudos que associam percentagens elevadas, algumas na ordem dos 100%, à presença de HSV-I nos cérebros de doentes de Alzheimer, a verdade é que também este está presente na maioria dos controlos, com a diferença de que o DNA viral é bastante superior no cérebro dos afetados pela doença [60]. No entanto, é de ressaltar outros microorganismos que não sendo tão prevalentes evidenciam diferenças significativas entre indivíduos dementes e controlos capazes de sustentar a hipótese infecciosa. O DNA de *Chlamydia pneumoniae*, o principal agente causador de pneumonia, foi evidenciado em 89% da amostra populacional estudada, por oposição à percentagem nula de cérebros controlos. Por sua vez, anticorpos de Imunoglobulinas G (IGGs) específicos de *Helicobacter pylori*, uma bactéria envolvida no aparecimento de úlceras e cancro gástrico, foram titulados em níveis bastante superiores ao evidenciado nos controlos [7][37].

No que concerne aos restantes vírus da família, as evidências não são tão robustas entre cérebros controlo e cérebros com DA, como as sustentadas para HSV-I. Recorrendo a dois bancos cerebrais *post mortem*, o CMV assumiu nos cérebros controlo percentagens de 1,2% e 0,8%, respetivamente, contra 1,4% e 0,2% nos cérebros dementes. O mesmo se sucedeu, por exemplo, com EBV e HHV-6 [65]. Estas diferenças pouco significativas poderão dever-se à diversificação de metodologias assim como uma possível degradação das amostras cerebrais *post mortem* que contrapõem outros estudos [12][66].

## 5.2. *Porphyromonas gingivalis*

A *Porphyromonas gingivalis*, o agente infeccioso da periodontite crónica - uma doença que ocorre sob a influência de vários fatores que contribuem para uma acumulação bacteriana contínua entre a zona gengival e o dente [67] - é das bactérias mais implicadas na DA. É uma bactéria anaeróbia, Gram negativo e segrega três importantes proteases de cisteína armazenadas em vesículas da membrana externa (OMVs), denominadas gingipaínas: a arginina-gingipaína A (RgpA), a arginina-gingipaína B (RgpB) e a lisina-gingipaína (Kgp), essenciais para a sua viabilidade e virulência [30][68]. Para além das gingipaínas, as OMVs exibem outros fatores de virulência, de onde se destaca o LPS [67]. Estas são entidades à nanoescala que ao

penetrarem no hospedeiro induzem um ambiente pró-inflamatório e morte celular de macrófagos, o que acaba por evidenciar uma superioridade patogénica na manutenção da colonização do hospedeiro [69].

Há semelhança do que se verificou com HSV-1, os grupos de investigação em todo o mundo obtêm cada vez mais evidências que suportam a correlação entre a infeção por *P.gingivalis* e a DA. A *P.gingivalis* demonstrou exacerbar ou desencadear o aparecimento de marcadores fisiopatológicos após a infeção, nomeadamente o seu DNA no cérebro e no Líquido Cefalo-Raquidiano (LCR) destes doentes [68] sendo que, neste último, a quantidade presente é inversamente proporcional à presenciada no ambiente da infeção, indiciando que este anaeróbio após instalação da infeção, e através do ramo mandibular do nervo trigémio, consegue penetrá-lo acedendo ao SNC [67]. Para além disso, em meia centena de doentes avaliados, foi evidenciada a presença, em níveis superiores a 90%, de Kgp e RgpB, em áreas como o hipocampo e o córtex, o que contrasta com a positividade de 39% de RgpB e 52% de Kgp nos cérebros controlo [68].

A presença de NFTs, como resultado da infeção por *P. gingivalis*, pode dever-se à formação de dois fragmentos hexapeptídicos - evidenciados após a ação proteolítica da gingipaína gpK sobre a proteína Tau - ambos envolvidos na agregação de formas insolúveis desta proteína [68][70]. É ainda de ressaltar a potencial neurotoxicidade subjacente à ação proteolítica das gingipaínas sobre a APOE, que se traduz numa conformação anómala de APOE que culmina numa maior deposição de A $\beta$  e num menor aporte de lípidos evidente pelos elevados níveis plasmáticos percecionados nos indivíduos infetados [71]. À semelhança do que acontecia com HSV-1, estas enzimas através da sua ação proteolítica ativam ainda caspases humanas, como a caspase-3, que ao clivar a proteína cinase B, ativa a via da cinase GSK3B envolvida na hiperfosforilação da tau [68].

Na infeção por peridontite, a microglia continua a desempenhar um papel crucial na compreensão entre um processo infeccioso e a DA. Kantarci e os seus colaboradores, através da utilização de murganhos 5xFAD e partindo de uma inoculação de *P. gingivalis* na dentição destes animais, evidenciou um aumento substancial dos agregados insolúveis de A $\beta$  1-42 nas regiões do hipocampo e córtex, comparativamente ao evidenciado nos controlos. Foi ainda possível constatar uma diminuição dos níveis da proteína adaptadora da ligação ao cálcio ionizado I (Iba1) - uma proteína regulada positivamente, de forma quase específica pela microglia, após a perceção do dano neuronal [72] - junto às placas amilóides, o que poderá indiciar uma diminuição da microglia funcional, após a instalação da infeção [29]. Para além disso, um estudo recente demonstrou que a infeção em murganhos culminou na produção de

A $\beta$  3-42, uma forma aparentemente mais tóxica do que A $\beta$  1-42, evidenciada no tecido periodontal, macrófagos hepáticos e plaquetas, sugerindo um mecanismo sistêmico contributivo para o aumento dos níveis de A $\beta$  cerebral [73].

Para além destas correlações, existem outros fatores de risco, nomeadamente a disfunção colinérgica destes doentes que se traduz numa maior secura da mucosa oral que poderá apressar o desenvolvimento da periodontite e ser mais um fator contributivo para a exacerbação fisiopatológica da DA [67]. Outro fator importante que sustenta a cronicidade da infeção é a incapacidade de erradicação de *P. gingivalis* com antibioterapia convencional, incluindo a de largo espetro [68]. Todos estes mecanismos suportam o risco quase duplicado de contrair DA após infeção por *P. gingivalis* [27].

### 5.3. *Treponema pallidum*, *Borrelia burgdorferi* e HIV – em que ponto ocorre a interseção?

Apesar de entidades infecciosas díspares e sem qualquer relação aparente - *Treponema pallidum* e a *Borrelia burgdorferi* são espiroquetas que provocam a sífilis e a Doença de Lyme [37], respetivamente, e o HIV é um lentivírus que desencadeia a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) -, a infeção por estes microrganismos tem em comum a ocorrência de processos demenciais na sequência de um processo infeccioso [8].

Alcançada a estrutura cerebral, através do bulbo olfativo ou através da circulação sanguínea ou linfática, a cronicidade da infeção provocada por *Treponema pallidum* produz níveis elevados de espiroquetas no córtex dos indivíduos, com uma configuração semelhante a placas senis, dano neuronal [8] e desenvolvimento de paresia geral, décadas após o contacto infeccioso, que se traduz num quadro de neuroinflamação crónica, lapsos de memória e demência [35]. Da infeção por *B. burgdorferi*, a demência surge numa fase mais tardia, como consequência de um processo neuroinflamatório crónico, associado a microgliose, atrofia do córtex, hiperfosforilação da tau e evidências associativas entre a *Borrelia* e as placas A $\beta$  e NFTs [37].

Por sua vez, também a infeção por HIV está associada a episódios demenciais semelhantes à DA como consequência do desenvolvimento do distúrbio neurocognitivo associado ao HIV (HAND), que compreende os estadios assintomáticos, leves e graves de demência, cuja incidência aumenta com o envelhecimento [74] e que, fisiopatologicamente, refletem as alterações evidenciadas numa fase precoce da DA. São exemplos: a presença de placas amilóides difusas, como resultado da estimulação de A $\beta$  induzida por HAND [35], a deposição de A $\beta$  intracelular, assim como a ocorrência de sintomatologia décadas após uma acumulação significativa de A $\beta$  [75].



Nos três casos aqui exemplificados, há um curso típico de desenvolvimento da DA e que poderá suportar a hipótese de uma etiologia infecciosa que ultrapassa uma mera coincidência.

#### 5.4. Fungos e Protozoários

Apesar de lhes ser dada menor relevância e de terem sido os últimos para os quais se estabeleceu uma correlação entre infecção e DA, também há evidências que suportam o papel de fungos e protozoários [4][35].

No que diz respeito às espécies fúngicas, um estudo recente identificou a presença de DNA, proteínas e outras macromoléculas fúngicas como  $\beta$ -glucanos e quitinases [13] não só nas áreas tipicamente afetadas pela DA, como no LCR e sangue dos doentes [46][76]. As espécies fúngicas encontradas são bastante variadas, no entanto, as mais prevalentes são a levedura *Candida Albicans* e os fungos pertencentes ao género *Malassezia* [4][30][35]. Muitas destas entidades são comensais e, por isso, presentes tanto em controlos como em indivíduos dementes [13]. A sua contribuição para o desenvolvimento da DA poderá, mais uma vez, passar pela incapacidade defensiva do hospedeiro, assim como pela existência de fenómenos disbióticos que facilitam a entrada do microorganismo na circulação sistémica, constituindo uma porta de fácil acesso para o SNC, perante evidências de um comprometimento na BHE [77].

No que concerne aos protozoários, e em concreto ao *Toxoplasma gondii*, no mesmo estudo enunciado acima, não foram demonstradas evidências devidamente sustentadas que o associem à DA [46], no entanto, um estudo feito em 2014, associou o aumento de IgG contra este microorganismo à disfunção da via olfactiva, uma das primeiras sintomatologias da DA [4][37].

### **6. Potencial Terapêutico**

Atualmente, existem apenas cinco fármacos (donepezilo, galantamina, rivastigmina, memantina e a associação donepezilo-memantina (para situações demenciais mais graves) aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) que actuam nos sintomas da DA. Os três primeiros são inibidores da enzima que degrada a acetilcolina (acetilcolinesterase) e a memantina é um antagonista dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) que evita eventos excitotóxicos [37][78]. Mais recentemente, foi aprovado o Adavunumab, um anticorpo monoclonal pioneiro ainda em estudo, dirigido contra A $\beta$ , projetado para a sua remoção. Caso sejam comprovados benefícios, será a primeira terapêutica direcionada para a melhoria

cognitiva dos doentes de Alzheimer. No entanto, enquanto a sua avaliação clínica decorre [78], as cinco terapêuticas convencionais mencionadas anteriormente não conseguem prevenir o decurso da doença [61]. Neste sentido, e perante todos os aspetos mecanísticos e consequências anteriormente abordadas decorrentes de processos infecciosos, salientam-se como possíveis alvos terapêuticos: antivirais, antibióticos, antifúngicos, antiprotozoários, inibidores das gingipainas, moduladores da inflamação, assim como outras ações que envolvam estratégias eubióticas e vacinação.

### 6.1. Antivirais

O aciclovir (ACV) e o valaciclovir (VCV), o pró-fármaco de elevada biodisponibilidade oral, são os antivirais mais usados na infeção por HSV-1. A forma ativa é o ACV, que detém a capacidade de atravessar a BHE e chegar ao foco da infeção, interrompendo a síntese de DNA viral [7]. A sua administração não acarreta efeitos nocivos, mesmo num grupo de elevado risco como os idosos, tendo sido proposta uma dose diária compreendida entre 2 a 4 gramas [35]. A introdução destes antivirais poderá vir a justificar-se pelos resultados benéficos observados num estudo de 2018, em Taiwan, que associou os antivirais, nomeadamente ACV e VCV, a uma diminuição do risco de demência em quase 91% dos infetados com HSV, atribuindo-lhe uma percentagem de diminuição de risco por cada dia de utilização que ultrapassa 1% [79]. Recentemente, vários estudos que incluem outros vírus da família reiteram esta associação [80][81]. Estudos *in vitro*, já haviam demonstrado uma diminuição dos níveis das glicoproteínas HSV-1, A $\beta$  e fosforilação anormal da Tau [7][31]. A coadjuvar este facto, dois ensaios clínicos com VCV já foram realizados, estando um já concluído desde março de 2020, ainda sem nenhum resultado publicado, e um outro que se estima o término em agosto de 2022 [7][82][83]. No que concerne ao HIV, um vírus de RNA, a utilização da terapêutica antirretroviral combinada (TARC) contribuiu para um atraso significativo na progressão do distúrbio neurocognitivo, sendo que o estadio grave da doença raramente se manifestou [74].

### 6.2. Antibióticos

Perante um processo infeccioso bacteriano é intuitivo que o tratamento convencional passe pelo uso de antibióticos [7]. Com base neste racional, já várias classes de antibióticos foram testadas em indivíduos dementes, assim como em modelos animais, demonstrando nestes últimos, alterações significativas nos marcadores fisiopatológicos. A título de exemplo, em murganhos, o macrólido eritromicina, durante 3 meses de tratamento, diminuiu a deposição no córtex de A $\beta$  1-42, em níveis superiores a 50% e as tetraciclina doxiciclina e minociclina impediram a fibrilização de A $\beta$  e diminuíram os níveis de A $\beta$  e a neuroinflamação,

respetivamente [35]. Estudos semelhantes com doxiciclina (200 mg/dia) e rifampicina (300 mg/dia) foram replicados em doentes de Alzheimer, durante 3 meses, tendo sido possível observar melhorias cognitivas significativas. Um outro estudo, concluiu que a utilização conjunta desta antibioterapia durante 12 meses prejudicou a função cognitiva comparativamente com o placebo, o que pode ser explicado pela falta de rigor nos critérios de seleção, assim como processos disbióticos associados à continuidade da antibioterapia, que se encontram na génese da DA. Por este motivo, são necessários mais estudos que, efetivamente, esclareçam o papel da antibioterapia [7].

### 6.3. Inibidores das Gingipaínas: um alvo potencial para *P.gingivalis*

Partindo do racional evidenciado anteriormente de que as gingipaínas são fatores de virulência presentes em cérebros dos doentes de Alzheimer previamente infetados por *P. gingivalis* e que a infeção não é suscetível ao tratamento com antibioterapia convencional, Dominy *et al.*, desenvolveram quatro pequenas moléculas que inibem selectivamente as gingipaínas: COR286 (inibidor irreversível da RgpA e RgpB); COR271 (inibidor irreversível da Kgp, evidenciado como o mais eficaz na proteção neuronal e redução da carga bacteriana); COR119 (inibidor reversível de Kgp) e COR388 (um análogo do COR271, com melhores características em termos de permeabilidade no SNC e farmacocinética). O facto de demonstrarem uma especificidade única ao aumentar a viabilidade de células infetadas com *P.gingivalis*, quando antibióticos de largo espetro como a doxiciclina e moxifloxacina não o conseguiram fazer, faz com que possam ser equiparadas a antibióticos de baixo espetro, com a vantagem acrescida de não desencadear resistência [68]. Por reconhecer estas vantagens promissoras, está em curso um ensaio clínico com cápsulas de 40 e 80 mg de COR388, envolvendo 573 indivíduos doentes de Alzheimer co-infetados com *P. gingivalis*, que têm projetadas as suas conclusões finais para 31 de dezembro de 2022 [84].

### 6.4. Fármacos moduladores da inflamação

Sendo a DA uma doença neurodegenerativa onde se observa uma neuroinflamação crónica, tentar colmatar a doença através deste marcador fisiopatológico também poderá ser um alvo estratégico. A utilização de Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINEs), ao inibirem as cicloxigenases, inibem a produção das prostaglandinas [37], nomeadamente a Prostaglandina pró-inflamatória E2 (PGE2). A sua produção é estimulada perante um ambiente pró-inflamatório, estando o seu recetor prostanóide associado à neurotoxicidade induzida pela microglia [30]. Desta forma, os AINEs ao contribuírem para a diminuição da inflamação subjacente, evitam a consequente estimulação e deposição de A $\beta$ . No entanto, há estudos que

revelam a sua incapacidade de ação perante a instalação da doença e, portanto, nesse sentido poderão não ser um grupo terapêutico com interesse [37].

Para além disso, a via das lipoxigenases também está a ser explorada. Um ensaio clínico com montelukaste, um antagonista do recetor dos leucotrienos utilizado no tratamento da asma, está a decorrer e tem como objetivo comprovar a eficácia na colmatação da neuroinflamação, assim como na acumulação de A $\beta$ . Os resultados da administração das doses de montelukaste crescentes (10, 20 e 40 mg) aos 150 participantes serão conhecidos em junho de 2022 [7][85].

Outro dos fatores que também contribui para a neuroinflamação é a disfunção mitocondrial, anteriormente abordada, e nesse sentido poder-se-á estudar a utilização de antioxidantes que visem a neutralização do stress oxidativo desencadeado pela infeção [35].

#### 6.5. Estratégias Eubióticas – os Probióticos

Uma outra possibilidade apontada para integrar o tratamento são os probióticos, uma vez que, como já foi elucidado, a disbiose intestinal poderá estar implicada no dano neuronal e, por isso, também esta é um alvo importante. *In vivo*, durante 10 semanas, a injeção de A $\beta$  1-40 no hipocampo de ratos *Wistar* conjuntamente com a administração diária oral de 2 mL de probióticos do género *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* resultou numa redução das placas A $\beta$  e dos mediadores inflamatórios e oxidativos, evidenciando uma melhoria cognitiva ao nível da memória e aprendizagem [86]. Esta melhoria cognitiva, poderá dever-se ao facto destes microorganismos vivos contribuírem, ainda que de um mecanismo não totalmente elucidado, para o aumento dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), imprescindível para o desenvolvimento de novos neurónios [7]. Um estudo clínico com 60 doentes já havia demonstrado essa melhoria [30].

Sendo a DA uma doença complexa do ponto de vista fisiopatológico, associações entre terapêuticas dirigidas a diferentes alvos, por oposição à utilização de uma única molécula, poderiam traduzir-se numa melhoria dos resultados, comparativamente aos que são conhecidos até ao momento. Não obstante, é sempre melhor apostar na prevenção do que no tratamento e, nesse sentido alterações no estilo de vida, controlo dos parâmetros cardiovasculares e vacinação, poderão ser fatores com grande importância na atenuação da instalação do processo infeccioso e consequente DA [35].

## 7. Conclusão e Perspetivas Futuras

Ao longo desta monografia abordaram-se estudos que sugerem que a hipótese infecciosa poderá ser o fator desencadeante de LOAD, não pelo processo infeccioso em si, mas pelo despoletar de um estado neuroinflamatório que perdura no tempo, coadjuvado pelas alterações neuropatológicas decorrentes da infeção. Fatores externos como a senescência, o estilo de vida e a genética também podem ser imputados como contributivos [7].

A hipótese infecciosa assume a deposição e a acumulação do peptídeo A $\beta$  como uma consequência decorrente do processo infeccioso e não como o fator promotor que lhe havia sido imputado inicialmente [87][88]. Conjuntamente com outros fatores, explica também as evidências que apontam o surgimento dos marcadores neurofisiopatológicos décadas antes do aparecimento dos primeiros sintomas [8], estabelecendo uma interligação entre os vários mecanismos fisiopatológicos presentes nestes doentes.

Foi ainda proposta a possibilidade de uma contribuição multipatogénica, sustentada pelas evidências que a associam a um risco quadriplicado na DA, em casos de infeção provocadas por quatro ou mais entidades patogénicas [7]. Neste sentido, foram abordados potenciais agentes terapêuticos que poderiam almejar a cura a um custo relativamente barato [15]. No entanto, e apesar de várias terapêuticas se encontrarem em ensaios clínicos, a sua não inclusão na prática clínica poderá ser explicada pela existência de algumas questões a esclarecer, e assim, mais estudos serão necessários. As questões a contornar nos ensaios com fármacos dirigidos contra agentes infecciosos prendem-se com a inclusão de critérios pouco rigorosos nos processos de seleção dos doentes, nomeadamente no que concerne à classificação da demência, ao tipo de antibiótico mais suscetível para determinada bactéria [35], assim como ao imunocomprometimento do hospedeiro (a maior ou menor suscetibilidade deste para o desenvolvimento de um processo infeccioso); à escolha do animal mais assertivo para a realização do estudo; às diferenças das estirpes; aos mecanismos de indução e duração de processos reativacionais, à carga viral e ao tempo de exposição [18].

Estando elucidados os postulados da hipótese infecciosa, os mecanismos subjacentes, assim como os benefícios adjacentes a uma terapêutica *multi-target* numa doença em que muitas vias se encontram disfuncionais, faz-nos crer que podemos estar, finalmente, a caminhar numa direção que triunfará e trará novidades em breve.

## 8. Referências Bibliográficas

- [1] WHO - **Dementia**. WHO, 2020. [Acedido a 26/12/2020] Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- [2] SENGOKU, R. - **Aging and Alzheimer's disease pathology**. *Neuropathology*. 40 (2020) 22-29.
- [3] BOURGADE, K., LE PAGE, A., BOCTI C., WITKOWSKI, J., DUPUIS, G., FROST, E., FULOP JR, T. - **Protective Effect of Amyloid- $\beta$  Peptides Against Herpes Simplex Virus-1 Infection in a Neuronal Cell Culture Model**. *Journal of Alzheimer's Disease*. 50, 4 (2016) 1227-1241.
- [4] EPSTEIN, A. - **Maladie d'Alzheimer, neuro-inflammation et virus herpétiques**. *Médecine Sciences*. 36, 5 (2020) 479-486.
- [5] REVI, M. - **Alzheimer's Disease Therapeutic Approaches**. *GeNeDis*. 1195 (2018) 105-116.
- [6] PANZA, F., LOZUPONE, M., SOLFRIZZI, V., WATLING, M., IMBIMBO B. - **Time to test antibacterial therapy in Alzheimer's disease**. *Brain*. 142, 10 (2019) 2905-2929.
- [7] STILLING, R., CRYAN, J. - **Host response: A trigger for neurodegeneration?**. *Nature Microbiology*. 1, 16129 (2016).
- [8] FULOP. T., ITZHAKI, R., BALIN, B., MIKLOSSY, J., BARRON, A. - **Role of Microbes in the Development of Alzheimer's Disease: State of the Art – An International Symposium Presented at the 2017 IAGG Congress in San Francisco**. *Frontiers in Genetic*. 9, 362 (2018) 1-16.
- [9] LI, Z., ZHU, H., GUO, Y., DU, X., QI, C. - **Gut microbe regulate cognitive deficits and amyloid deposition in a modelo f Alzheimer's disease**. *Journal of Neurochemistry*. (2020) 1-14.
- [10] PENNEY, J., RALVENIUS, T., TSAI, LH. - **Modeling Alzheimer's disease with iPSC – derived brain cells**. *Molecular Psychiatry*. 25 (2020) 148-167.
- [11] BORSOM, E., LEE, K., COPE, E. - **Do the bugs in your gut eat your memories? Relationship between gut microbiota and Alzheimer's Disease**. *Brain Sciences*. 10, 814 (2020) 1-23.
- [12] ABBOTT, A. - **Could na infection trigger Alzheimer's Disease?**. *Nature*. 587 (2020) 22-26.

- [13] FULOP, T., WITKOWSKI, J., BOURGADE, K., KHALIL, A., ZERIF, E., LARBI, A., HIROKAWA, K., PAWELEC, G., BOCTI, C., LACOMBE, G., FROST, E. - **Can an Infection Hypothesis Explain the Beta Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease?**. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 10, 224 (2018) 1-11.
- [14] FULOP, T., MUNAWARA, U., LARBI, A., DESROCHES, M., RODRIGUES, S., CATANZARO, M., GUIDOLIN, A., KHALIL, A., BERNIER, F., BARRON, A., HIROKAWA, K., BEAUREGARD, P., DUMOULIN, D., BELLENGER, J., WITKOWSKI, J., FROST, E. - **Targeting Infectious Agents as a Therapeutic Strategy in Alzheimer's Disease**. *CNS Drugs*. 34 (2020) 673-695.
- [15] QIN, Q., LI, Y. - **Herpesviral infections and antimicrobial protection for Alzheimer's disease: Implications for prevention and treatment**. *Journal of Medical Virology*. 91, 8 (2019) 1368-1377.
- [16] SILVA, D., CANDEIAS, E., ESTEVES, A., MAGALHÃES, J., FERREIRA, I., NUES-COSTA, D., REGO, A., EMPADINHAS, N., CARDOSO, S. - **Microbial BMAA elicits mitochondrial dysfunction, innate immunity activation, and Alzheimer's disease features in cortical neurons**. *Journal of Neuroinflammation*. 17, 332 (2020) 1-18.
- [17] ITZHAKI, R., GOLDE, T., HENEKA, M., READHEAD, B. - **Do infections have a role in the pathogenesis of Alzheimer disease?**. *Nature Reviews Neurology*. 16 (2020) 193-197.
- [18] WOUK, J., RECHENCHOSKI, D., RODRIGUES, B., RIBELATO, E., FACCIN-GALHARDI, L. - **Viral infections and their relationship to neurological disorders**. *Archives of Virology*. 166 (2021) 733-753.
- [19] ITZHAKI, R., LATHE, R., BALIN, B., BALL, M., BEARER, EL., BRAAK, H., BULLIDO, M., CARTER, C., CLERICI, M., COSBY, S., TREDICI, K., FIELD, H., FULOP, T., GRASSI, C., GRIFFIN, W., HAAS, J., HUDSON, A., KAMER, A., KELL, D., LICASTRO, F., LETENNEUR, L., LOVHEIM, H., MANCUSO, R., MIKLOSSY, J., OTTH, C., PALAMARA, A., PERRY, G., PRESTON, C., PRETORIUS, E., STRANDBERG, T., TABET, N., TAYLOR-ROBINSON S., WHITTUM-HUDSON J. - **Microbes and Alzheimer's Disease**. *Journal of Alzheimer's Disease*. 51, 4 (2016) 979-984.
- [20] BOURGADE, K., GUARNEAU, H., GIROUX, G., LE PAGE, A., BOCTI, C., DUPUIS, G., FROST, E., FULOP JR, T. -  **$\beta$ -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1**. *Biogerontology*. 16 (2015) 85-98.

- [21] LIM, S., RODRIGUEZ-ORTIZ, C., KITAZAWA, M. - **Infection, systemic inflammation and Alzheimer's disease.** *Microbes and Infection.* 17, 8 (2015) 549-556.
- [22] SPITZER, P., CONDIC, M., HERRMANN, M., OBERSTEIN, T., SCHARIN-MEHLMANN, M., GILBERT, D., FRIEDRICH, O., GROMER, T., KORNHUBER, J., LANG, R., MALER, J. - **Amyloidogenic amyloid- $\beta$ -peptide variants induce microbial agglutination and exert antimicrobial activity.** *Scientific Reports.* 6, 32228 (2016).
- [23] EIMER, W., KUMAR, D., SHANMUGAM, N., BREAKFIELD, X., TANZI, R., MOIR, R. - **Alzheimer's Disease-Associated  $\beta$ -Amyloid Is Rapidly Seeded by *Herpesviridae* to Protect against Brain Infection.** *Neuron.* 99, 1 (2018) 56-63.
- [24] BEGLEY, S. - **How na outsider in Alzheimer's research bucked the prevailing theory – and clawed for validation.** *STAT* (2018).
- [25] KUMAR, D., CHOI, S., WASHICOSKY, K., EIMER, W., TUCKER, S., GHOFrani, J., LEFKOWITZ, A., MCCOLL, G., GOLDSTEIN, L., TANZI, R., MOIR, R. - **Amyloid- $\beta$  peptide protects against microbial infection in mouse and Worm models of Alzheimer's disease.** *Science Translational Medicine.* 8, 340 (2016) 1-16.
- [26] MOIR, R., LATHE, R., TANZI, R. - **The antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease.** *Alzheimer's and Dementia.* (2018) 1-13.
- [27] MATSUSHITA, K., YAMADA-FURUKAWA, M., KUROSAWA, M., SHIKAMA, Y. - **Periodontal Disease and Periodontal Disease-Related Bacteria Involved in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease.** *Journal of Inflammation Research.* 13 (2020) 275-283.
- [28] DOMINGUES, C., SILVA, O., HENRIQUES, A. - **Impact of Cytokines and Chemokines on Alzheimer's Disease Neuropathological Hallmarks.** *Current Alzheimer Research.* 14, 8 (2017) 870-882.
- [29] KANTARCI, A., TOGNONI, C., YAGHMOOR, W., MARGHALANI, A., STEPHENSI, D., AHN, J., CARRERAS, I., DEDEOGLU, A. - **Microglial response to experimental periodontitis in a murine model of Alzheimer's disease.** *Scientific Reports.* 10, 18561 (2020).
- [30] BULGART, H., NECZYPOR, E., WOLD, L., MACKOS, A. - **Microbial involvement in Alzheimer disease development and progression.** *Molecular Neurodegeneration.* 15, 42 (2020) 1-12.



- [31] HARRIS, S., HARRIS, E. - **Herpes Simplex Virus Type I and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease.** *Journal of Alzheimer's Disease.* 48 (2015) 319-353.
- [32] HENEKA, M., HUMMER, M., LATZ, E. - **Innate immune activation in neurodegenerative disease.** *Nature Reviews Immunology.* 14 (2014) 463-477.
- [33] KUMMER, M., HERMES, M., DELEKARTE, A., HAMMERSCHMIDT, T., KUMAR, S., TERWEL, D., WALTER, J., PAPE, H., KONIG, S., ROEBER, S., JESSEN, F., KLOCKGETHER, T., KORTE, M., HENELA, M. - **Nitration of Tyrosine 10 Critically Enhances Amyloid  $\beta$  Aggregation and Plaque Formation.** *Neuron.* 71, 5 (2011) 833-844.
- [34] BOURGOGNON, J., SPIERS, J., ROBINSON, S., SCHEIBLICH, H., GLYNN, P., ORTORI, C., BRADLEY, S., TOBIN, A., STEINERT, J. - **Inhibition of neuroinflammatory nitric oxide signaling suppresses glycation and prevents neuronal dysfunction in mouse prion disease.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 118, 10 (2021).
- [35] OFENGEIM, D., MIVAWAKI, T., ZUKIN, R. - **Molecular and Cellular Mechanisms of Ischemia-Induced Neuronal Death.** *Stroke.* 5 (2011) 75-106.
- [36] KELLEY, N., JELTEMA, D., DUAN, Y., HE, Y. - **The NLRP3 Inflammasome: Na Overview Mechanisms of Activation and Regulation.** *International Journal of Molecular Sciences.* 20, 13 (2019) 1-24.
- [37] ASHRAF, G., TARASOV, V., MAKHMUTOVA, A., CHUBAREV, V., AVILA-RODRIGUEZ, M., BACHURIN, S., ALIEV, G. - **The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease.** *Molecular Neurobiology.* 56 (2019) 4479-4491.
- [38] ROY, E., CAO, W. - **Antiviral Immune Response in Alzheimer's Disease: Connecting the Dots.** *Frontiers in Neuroscience.* 14, 577744 (2020) 1-7.
- [39] LI, Z., MONIRUZZAMAN, M., DASTGHEYB, R., YOO, S., WANG, M., HAO, H., LIU, J., CASACCIA, P., NOGUERAS-ORTIZ, C., KAPOGIANNIS, D., SLUSHER, B., HAUGHEY, N. - **Astrocytes deliver CK1 to neurons via extracellular vesicles in response to inflammation promoting the translation and amyloidogenic processing of APP.** *Journal of Extracellular Vesicles.* 10 (2020) 1-21.
- [40] OKSHEVSKY, M., MEYER, R. - **The role of extracellular DNA in the establishment, maintenance and perpetuation of bacterial biofilms.** *Critical Reviews in Microbiology.* 41, 3 (2015) 341-352.

- [41] MITLOSSY, J. - **Bacterial Amyloid and DNA are Important Constituents of Senile Plaques: Further Evidence of the Spirochetal and Biofilm Nature of Senile Plaques.** *Journal of Alzheimer's Disease*. 13, 53 (2016) 1459-1473.
- [42] WOLCOTT M.D., R. - **Microbial Biofilm May Contribute to Alzheimer's Disease.** *Clinical Microbiology Newsletter*. 42, 22 (2020) 181-186.
- [43] ASKAROVA, S., UMBAYEY, B., MASOUND, A., KAIYRLYKZY, A., SAFAROVA, Y., TSOY, A., OLZHAYEV, F., KUSHUGULOVA, A. - **The Links Between the Gut Microbiome, Aging, Modern Lifestyle and Alzheimer's Disease.** *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 10, 104 (2020) 1-12.
- [44] ZHOU, J., YU, W., ZHANG, M., TIAN, X., LI, Y., LU, Y. - **Imbalance of Microglial TLR4/TREM2 in LPS-Treated APP/PS1 Transgenic Mice: A Potential Link Between Alzheimer's Disease and Systemic Inflammation.** *Neurochemical Research*. 44 (2019) 1138-1151.
- [45] SCHWARTZ K., GANESAN, M., PAYNE, D., SOLOMON, M., BOLES, R. - **Extracellular DNA facilitates the formation of functional amyloids in Staphylococcus aureus biofilms.** *Molecular Microbiology*. 99, 1 (2015) 123-134.
- [46] PISA, D., ALONSO, R., FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, A., RÁBANO, A., CARRASCO, L. - **Polymicrobial Infections In Brain Tissue From Alzheimer's Disease Patients.** *Scientific Reports*. 7, 5559 (2017) 1-14.
- [47] TETZ, G., PINHO, M., PRITZKOW, S., MENDEZ, N., SOTO, C., TETZ, V. - **Bacterial DNA promotes Tau aggregation.** *Scientific Reports*. 10, 2369 (2020) 1-11.
- [48] FOX, M., KNORR, D., HAPTONSTALL, K. - **Alzheimer's disease and symbiotic microbiota: an evolutionary medicine perspective.** *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1449, 1 (2019) 3-24.
- [49] KANEKIYO, T., XU, H., BU, G. - **ApoE and A $\beta$  in Alzheimer's Disease: Accidental Encounters or Partners?** *Neuron*. 81, 4 (2014) 740-754.
- [50] PROTTO, V., TRAMUTOLA, A., FABIANI, M., MARCOCCI, M., NAPOLETANI, G., IAVARONE, F., VINCENZONI, F., CASTAGNOLA, M., PERLUIGI, M., DOMENICO, F., CHIARA, G., PALAMARA, A. - **Multiple Herpes Simplex Virus-1 (HSV-1) Reactivations Induce Protein Oxidative Damage in Mouse Brain: Novel Mechanisms for Alzheimer's Disease Progression.** *Microorganisms*. 8, 972 (2020) 1-21.

- [51] KRISTEN, H., SASTRE, I., MUNOZ-GALDEANO, T., RECUERO, M., ALDUDO, J., BULLIDO, M. - **The lysosome system is severely impaired in a cellular model of neurodegeneration induced by HSV-1 and oxidative stress.** *Neurobiology of Aging.* 68 (2018) 5-17.
- [52] ITZHAKI, R. - **Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease.** *Frontiers in Aging Neuroscience.* 10, 324 (2018) 1-11.
- [53] AVDOSHINA, V., FIELDS, J., CASTELLANO, P., DEDONI, S., PALCHIK, G., TREJO, M., ADAME, A., ROCKENSTEIN, E., EUGENIN, E., MASLIAH, E., MOCCHETTI, I. - **The HIV Protein gp120 Alters Mitochondrial Dynamics in Neurons.** *Neurotoxicity Research.* 29 (2016) 583-593.
- [54] KHAN, N., HAUGHEY, N., NATH, A., GEIGER, J. - **Involvement of organelles and interorganellar signaling in the pathogenesis of HIV-1 associated neurocognitive disorder and Alzheimer's disease.** *Brain Research.* 1722 (2019) 146-389.
- [55] MAIN, B., MINTER, M. - **Microbial Immuno-Communication in Neurodegenerative Diseases.** *Frontiers in Neuroscience.* 11, 151 (2017) 1-8.
- [56] ASSEMA, D., LUBBERINK, M., RIZZU, P, SWIETEN, J., SCHUIT, R., ERIKSSON, J., SCHELTENS, P., KOEPP, M., LAMMERTSMA, A., BERCKEL, B. - **Blood-brain barrier P-glycoprotein function in healthy subjects and Alzheimer's disease patients: Effect of polymorphisms in the ABCB1 gene.** *EINMMI Research.* 2, 57 (2012) 1-6.
- [57] MCMANUS, R., HENEKA, M. - **Role of neuroinflammation in neurodegeneration: new insights.** *Alzheimer's Research & Therapy.* 9, 14 (2017) 1-7.
- [58] LICASTRO, F., CARBONE, I., RASCHI, E., PORCELLINI, E. - **The 21 st century epidemic: infections as inductors of neuro-degeneration associated with Alzheimer's Disease.** *Immunity & Ageing.* 11, 22 (2014) 1-9.
- [59] MONSONEGO, A., ZOTA, V., KARNI, A., KRIEGER, J., BAR-OR, A., BITAN, G., BUDSON, A., SPERLING, R., SELKOE, D., WEINER, H. - **Increased T cell reactivity to amyloid  $\beta$  protein in older humans and patients with Alzheimer disease.** *The Journal of Clinical Investigation.* 112, 3 (2003) 415-422.
- [60] MANGOLD, C., SZPARA, M. - **Persistent Infection with Herpes Simplex Virus 1 and Alzheimer's Disease – A Call to Study How Variability in Both Virus and Host may Impact Disease.** *Viruses.* 11, 966 (2019) 1-22.

- [61] DEVANAND, D. - **Viral Hypothesis and Antiviral Treatment in Alzheimer's Disease**. Current Neurology and Neuroscience Reports. 18, 55 (2018) 1-8.
- [62] HILL, J., CLEMENT, C., POGUE, A., BHATTACHARJEE, S., ZHAO, Y., LUKIW, W. - **Pathogenic microbes, the microbiome, and Alzheimer's disease (AD)**. Frontiers in Aging Neuroscience. 6, 127 (2014) 1-5.
- [63] NAUGHTON, S., RAVAL, U., PASINETTI, G. - **The Viral Hypothesis in Alzheimer's Disease: Novel Insights and Pathogen-Based Biomarkers**. Journal of Personalized Medicine. 10, 74 (2020) 1-12.
- [64] ZHANG, H., WU, L., WU, J. - **Cross-Talk between Apolipoprotein E and Cytokines**. Mediators of Inflammation. 949072 (2011) 1-10.
- [65] ALLNUTT, M., JOHNSON, K., BENNETT, D., CONNOR, S., TRONCOSO, J., PLETNIKOVA, O., ALBERT, M., RESNICK, S., SCHOLZ, S., JAGER, P., JACOBSON, S. - **Human Herpesvirus 6 Detection in Alzheimer's Disease Cases and Controls across Multiple Cohorts**. Neuron. 105 (2020) 1-18.
- [66] ZIMMER, K. - **Study Finds No Association Between Herpes Virus and Alzheimer's**. The Scientist. (2020) 1-3.
- [67] SADRAMELI, M., BATHINI, P., ALBERI, L. - **Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease**. Current Opinion in Neurology. 33, 2 (2020) 231-238.
- [68] DOMINY, S., LYNCH, C., ERMINI, F., BENEDYK, M., MARCZYK, A., KONRADI, A., NGUYEN, M., HADITSCH, U., RAHA, D., GRIFFIN, C., HOLSINGER, L., ARASTU-KAPUR, S., KABA, S., LEE, A., RYDER, M., POTEPA, B., MYDEL, P., HELLVARD, A., ADAMOWICZ, K., HASTURK, H., WALKER, G., REYNOLDS, E., FAULL, R., CURTIS, M., DRAGUNOW, M., POTEPA, J. - **Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors**. Science Advances. 5 (2019) 1-21.
- [69] FLEETWOOD, A., LEE, M., SINGLETON, W., ACHUTHAN, A., LEE, M., O'BRIEN-SIMPSON, N., COOK, A., MURPHY, A., DASHPER, S., REYNOLDS, E., HAMILTON, J. - **Metabolic Remodeling, Inflammasome Activation, and Pyroptosis in Macrophages Stimulated by Porphyromonas gingivalis and Its Outer Membrane Vesicles**. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 7, 351 (2017) 1-15.
- [70] GANGULY, P., DO, T., LARINI, L., LAPOINTE, N., SERCEL, A., SHADE, M., FEINSTEIN, S., BOWERS, M., SHEA, J. - **Tau Assembly: The Dominant Role of PHF6 (VQIVYK)**

- in Microtubule Binding Region Repeat R3.** The Journal of Physical Chemistry B. 119, 13 (2015) 4582-4593.
- [71] HAJISHENGALLIS, G., CHAVAKIS, T. - **Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities.** Nature Reviews Immunology. (2021) 1-15.
- [72] OHSAWA, K., IMAI, Y., SASAKI, Y., KOHSAKA, S. - **Microglia/macrophage-specific protein Iba1 binds to fimbrin and enhances its actin-bundling activity.** Journal of Neurochemistry. 88, 4 (2004) 844-856.
- [73] OLSEN, I., SINGHRAO, S. - **Porphyromonas gingivalis infection may contribute to systemic and intracerebral amyloid-beta: implications for Alzheimer's disease onset.** Expert Review of Anti-infective Therapy. 18, 11 (2020) 1063-1066.
- [74] LIU, L., YU, J., LI, L., ZHANG, B., LIU, L., WU, C., JONG, A., MAO, D., HUANG, S. - **Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor is required for amyloid pathology in brain endothelial cells induced by Glycoprotein 120, methamphetamine and nicotine.** Scientific Reports. 7, 40467 (2017) 1-12.
- [75] FULOP, T., WITKOWSKI, J., LARBI, A., KHALIL, A., HERBEINS, G., FROST, E. - **Does HIV infection contribute to increased beta-amyloid synthesis and plaque formation leading to neurodegeneration and Alzheimer's disease?.** Journal of NeuroVirology. 25 (2019) 634-647.
- [76] VIGASOVA, D., NEMERGUT, M., LISKOVA, B., DAMBORSKY, J. - **Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease.** Microbial Cells Factories. 20, 25 (2021) 1-13.
- [77] STILLING, R., CRYAN, J. - **Host response: a trigger for neurodegeneration?.** Nature Microbiology. 1, 16129 (2016) 1-12.
- [78] ALZHEIMER'S ASSOCIATION - **Alzheimer and Dementia, Treatments.** Alzheimer's association, 2021. [Acedido a 20/03/2021] Disponível na Internet: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments?lang=en-US>
- [79] TZENG, N., CHUNG, C., LIN, F., CHIANG, C., YEH, C., HUANG, S., LU, R., CHANG, H., KAO, Y., YEH, H., CHIANG, W., CHOU, Y., TSAO, C., WU, Y., CHIEN, W. - **Anti-herpetic Medications and Reduced Risk of Dementia in Patients with Herpes Simplex Virus Infections – a Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan.** Neurotherapeutics. 15 (2018) 417-429.
- [80] SCHNIER, C., JANBEK, J., WILLIAMS, L., WILKINSON, T., LAURSEN, T., WALDEMAR, G., RICHTER, H., KOSTEV, K., LATHE, R., HAAS, J. - **Antiherpetic medication and**

- incident dementia: Observational cohort studies in four countries.** European Journal of neurology. 0 (2021) 1-9.
- [81] LINDMAN, K., HEMMINGSSON, E., WEIDUNG, B., BRANNSTROM, J., JOSEFSSON, M., OLSSON, J., ELAH, F., NORDSTROM, P., LOVHEIM, H. - **Herpesvirus infections, antiviral treatment, and the risk of dementia – a registry-based cohort study in Sweden.** Alzheimer&Dementia: Translational Research & Clinical Interventions. 7, 1 (2021) 12-119.
- [82] CLINICALTRIALS.GOV - **Feasibility and Effects of Valaciclovir Treatment in Persons With Early Alzheimer’s Disease (VALZ-Pilot), NCT02997982.** 2016, 2020. [Acedido a 3/02/2021] Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02997982?term=NCT02997982&draw=2&rank=1>
- [83] CLINICALTRIALS.GOV - **Anti-viral Therapy in Alzheimer’s Disease, NCT03282916.** 2017, 2021. [Acedido a 3/02/2021] Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03282916?term=NCT03282916&draw=2&rank=1>
- [84] CLINICALTRIALS.GOV - **GAIN Trial: Phase 2/3 Study of COR388 in Subjects With Alzheimer’s Disease, NCT03823404.** 2019, 2021. [Acedido a 27/03/2021] Disponível/ na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03823404?term=NCT03823404&draw=2&rank=1>
- [85] CLINICALTRIALS.GOV - **Montelukast Therapy on Alzheimer’s Disease, NCT03991988.** 2019, 2020. [Acedido a 02/02/2021] Disponível/ na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03991988?draw=2>
- [86] MEHRABADI, S., SADR, S. - **Assessment of Probiotics Mixture on Memory Function, Inflammation Markers, and Oxidative Stress in na Alzheimer’s Disease Model of Rats.** Iranian Biomedical Journal. 24, 4 (2020) 220-228.
- [87] BEGLEY, S. - **How na outsider in Alzheimer’s research bucked the prevailing theory – and clawed for validation.** STAT. (2018) 1-13.
- [88] SCHNAIDER, L., ARNON, Z., GAZIT, E. - **Reevaluating the Microbial Infection Link to Alzheimer’s Disease.** Journal of Alzheimer’s Disease. 73, 1 (2020) 59-62.