



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Hugo Miguel Costa Ramos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Diabetes mellitus, doença de Alzheimer e respetiva possível relação bidirecional” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Ana Rita Rodrigues, da Dra. Diva Silva e do Professor Doutor Diogo André Afonso da Fonseca e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Hugo Miguel Costa Ramos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Diabetes *mellitus*, doença de Alzheimer e respetiva possível relação bidirecional” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Ana Rita Rodrigues, da Dra. Diva Silva e do Professor Doutor Diogo André Afonso da Fonseca e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

Declaração de Autoria

Eu, Hugo Miguel Costa Ramos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016218331, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Diabetes *mellitus*, doença de Alzheimer e respetiva possível relação bidirecional” apresentado 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, 15 de outubro de 2021.



(Hugo Miguel Costa Ramos)

Agradecimentos

À minha família, pelo apoio de sempre e para sempre, em especial nesta bonita etapa. Pela infinita confiança nas minhas capacidades e pelas sábias palavras de incentivo que me permitiram chegar a este ponto.

Aos sempre presentes nesta árdua luta – Helena, Cláudia, Edna, Bárbara, Lara, Catarina, Sara, Nuno, José Miguel, Costa, Inês, Tiago e Carolina – por todas as palavras e discussões, por terem sabido criticar quando era merecido e apoiar nos momentos certos; por compreenderem as, por vezes longas, ausências.

Aos fiéis companheiros de sempre – Bruno, Pedro, Rui e Kika – pela compreensão pelos encontros de fim-de-semana constantemente cancelados, pela palavra amiga e por haver sempre um copo inesperado a mais. Espero conseguir estar mais presente doravante.

À Adriana, ao Tomás e ao Fábio – por terem sido, em todos os momentos, um porto seguro, um ombro amigo. Tenho a certeza de que Coimbra não seria tão especial sem vocês.

Ao Professor Doutor Diogo Fonseca pela orientação e apoio imprescindível nesta reta final.

À Farmácia Santa Isabel e respetiva equipa pela oportunidade de aprendizagem, pela rápida e fácil integração, pela prontidão e auxílio pelos quais sempre se pautaram e, em especial, à Dra. Ana Rita Rodrigues pela tutoria e, acima de tudo, pela amizade demonstrada. Que as 8 horas não cheguem tão prontamente.

Ao Senhor Rui.

À Bluepharma, e em particular, ao departamento da Garantia da Qualidade, pelo exemplo de competência e profissionalismo, pelos ensinamentos e pela oportunidade de conhecer o ambiente em volta da Indústria Farmacêutica.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e todos os que nela estão representados, pelo acolhimento ao longo dos últimos 5 anos.

À Associação Académica de Coimbra, casa de sonhos e lutas, pelos últimos e tão intensos 3 anos; das dores às celebrações, com inúmeras amizades pelo caminho. Obrigado por me ter acolhido e a todos os envolvidos por me terem ajudado a ser o melhor dirigente e pessoa.

A Coimbra, por ter sido Coimbra.

Coimbra:

Nos teus braços vejo o Mundo,

Sem pressa de embarcar.

Agora que chega a hora

Surge a memória

Do que vivi aqui.

Coimbra, ai quem me dera

Parar o tempo e ficar...

Nos teus braços vejo o Mundo,

Sem pressa de embarcar"

Balada de Despedida de 2015 - In Illo Tempore

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Siglas e Acrónimos	9
1. Introdução.....	10
2. Farmácia Santa Isabel	10
3. Análise SWOT	12
3.1. Forças (<i>Strenghts</i>)	12
3.1.1. Localização da farmácia	12
3.1.2. Vasta componente veterinária.....	12
3.1.3. Participação em formações.....	13
3.1.4. Sazonalidade do estágio.....	13
3.1.5. Serviços farmacêuticos	13
3.1.6. Preparação de manipulados.....	14
3.2. Fraquezas (<i>Weaknesses</i>).....	14
3.2.1. Receitas manuais	14
3.2.2. Nomenclatura comercial versus DCI.....	15
3.2.3. Produtos de dermofarmácia e cosmética.....	15
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	15
3.3.1. Inserção num grupo de farmácias	15
3.3.2. Associação a uma instituição.....	16
3.3.3. Heterogeneidade de utentes.....	16
3.3.4. Estágio de verão.....	16
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	17
3.4.1. COVID-19	17
3.4.2. Reduzida componente prática no decorrer do MICF	17
3.4.3. Desconfiança do utente.....	17
3.4.4. Ruturas de <i>stock</i>	18
Considerações Finais.....	18
Casos Clínicos	19
Caso 1 - Diarreia	19
Caso 2 - Dor no testículo esquerdo.....	19
Caso 3 - Cão atópico.....	20
Referências Bibliográficas	21

Parte II - Relatório de Estágio na Indústria Farmacêutica

Lista de Siglas e Acrónimos	23
1. Introdução.....	24
2. A Bluepharma.....	25
3. Análise SWOT	26
3.1. Forças (<i>Strenghts</i>)	26
3.1.1. Plano de integração	26
3.1.2. Filosofia <i>Kaizen</i>	26
3.1.3. Equipa	27
3.1.4. Formação constante.....	27

3.2. Fraquezas (<i>Weaknesses</i>).....	28
3.2.1. Teletrabalho.....	28
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	28
3.3.1. Visão global da empresa e do percurso do medicamento	28
3.3.2. Desenvolvimento de <i>soft skills</i>	28
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>).....	29
3.4.1. Plano curricular do MICF.....	29
4. Considerações Finais	29
Referências Bibliográficas.....	31

Parte III - “Diabetes mellitus, doença de Alzheimer e respetiva possível relação bidirecional”

Lista de Abreviaturas	33
Resumo	35
Abstract	36
1. Introdução.....	37
2. Diabetes <i>mellitus</i>	38
2.1. Caracterização e epidemiologia.....	38
2.2. Normal regulação da glicémia	38
2.2.1. Transporte intestinal da glucose	39
2.2.2. Secreção hormonal induzida pela glucose nas células intestinais.....	39
2.3. Fisiopatologia.....	40
2.3.1. Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1	40
2.3.2. Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.....	42
3. Doença de Alzheimer.....	42
3.1. Caracterização e epidemiologia.....	42
3.2. As fases da doença.....	43
3.2.1. Fase pré-clínica.....	43
3.2.2. <i>Mild Cognitive Impairment</i> (MCI).....	44
3.2.3. Demência.....	44
3.3. Fisiopatologia.....	44
3.3.1. Placas senis	45
3.3.2. Nódulos neurofibrilares (NFTs).....	45
3.3.3. Perda sináptica.....	45
3.4. As causas da doença.....	46
3.4.1. Hipótese amiloide.....	46
3.4.2. Hipótese colinérgica.....	47
3.4.3. Hipótese tau.....	47
3.4.4. Hipótese neurovascular.....	48
3.4.5. Hipótese inflamatória.....	49
4. Possíveis ligações entre Diabetes mellitus e défice cognitivo.....	50
4.1. Diabetes e o declínio cognitivo.....	50
4.2. Diabetes e a atrofia cerebral	50
4.3. Diabetes e alterações vasculares cerebrais.....	51
4.4. Diabetes, metabolismo cerebral da glucose e sinalização da insulina	51

4.5. Produtos resultantes da glicação avançada e sinalização RAGE.....	51
4.6. Disfunção mitocondrial.....	52
4.7. Inflamação central e periférica	53
4.8. Dano da Barreira Hematoencefálica (BHE).....	53
5. Conclusão e Perspetivas Futuras	54
Referências Bibliográficas	55

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Santa Isabel

Lista de Siglas e Acrônimos

ANF – Associação Nacional das Farmácias

DCI – Denominação Comum Internacional

FSI – Farmácia Santa Isabel

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MM – Medicamentos Manipulados

PUV – Produtos de Uso Veterinário

1. Introdução

No final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), surge o Estágio Curricular, dada a necessidade de treino que os futuros Farmacêuticos possuem de, em contexto de ambiente prático real, aplicar os conhecimentos científicos adquiridos ao longo de quatro anos e meio, enquanto agentes do medicamento e futuros profissionais de saúde¹.

O presente relatório pretende abordar a experiência tida e vivida naquela que é, sem dúvida, a área de maior contacto com a população - a Farmácia Comunitária.

A Farmácia Comunitária é, de facto, a área nobre no espectro daquilo que se considera o saber farmacêutico. É o espaço no qual, numa base diária, a população confia e com a qual conta para obter resposta às suas necessidades. Assim, e sendo o utente detentor de cada vez mais informação não fundamentada, impõe-se ao Farmacêutico Comunitário o desempenho de um papel ativo junto da população, no qual se evidencia, além da prestação de cuidados de saúde, a promoção do uso racional do medicamento através do aconselhamento e educação para a correta utilização das variadíssimas terapêuticas à disposição.

Para a realização do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, no período entre os dias 11 de janeiro e 30 de abril de 2021, optei pela Farmácia Santa Isabel (FSI). Esta foi uma escolha ponderada que se deveu não só às boas referências obtidas acerca da mesma, bem como à necessidade de conciliar as obrigações a nível associativo com esta importante etapa do crescimento e formação enquanto pessoa e profissional.

2. Farmácia Santa Isabel

A Farmácia Santa Isabel situa-se num local nevrálgico da cidade de Coimbra, na Avenida Sá da Bandeira, n.º 28.

A FSI conta com uma área de atendimento composta por:

- Uma área de atendimento composta por três balcões individualizados, bem como diferentes áreas de exposição de produtos bem identificadas, proporcionando facilidade de procura aos seus utentes;
- Um laboratório para preparação de Medicamentos Manipulados (MM);
- Uma área de receção e gestão de encomendas;
- Uma área de armazenamento de medicamentos;
- Um gabinete para a direção técnica;
- Gabinete de apoio ao utente;
- Uma instalação sanitária.

A FSI apresenta um horário ininterrupto das 8 às 20 horas em dias úteis e das 8 às 13 horas ao sábado, realizando serviço permanente de 24 horas a cada 20 dias, o que permite responder de forma eficaz e competente às mais diversas possíveis necessidades da população.

A equipa técnica é composta por 4 pessoas, das quais três farmacêuticos e um técnico de farmácia. A Direção Técnica está a cargo da Dra. Ana Sofia Lopes Baptista.

O sistema informático utilizado nos procedimentos da farmácia, desde a gestão dos stocks à dispensa dos medicamentos, é o Sifarma2000[®], desenvolvido pela Associação Nacional das Farmácias (ANF) e cuja instalação está a cargo da Glintt.

A maioria dos utentes que frequentam a FSI são idosos, utentes de longa data ou que habitem na periferia. No entanto, há também utentes provenientes de localidades mais distanciadas, sendo a Farmácia uma referência a nível dos Produtos de Uso Veterinário (PUV).

Ao longo do período de estágio, foram várias as atividades e funções que desempenhei, todas elas características do normal papel do Farmacêutico Comunitário e próprias do quotidiano de um estagiário da área, nomeadamente:

- Aprovisionamento, armazenamento e gestão de existências de medicamentos e produtos de saúde;
- Preparação de medicamentos;
- Dispensa de Medicamentos Manipulados;
- Informação e consulta de documentação científica de utilização em Farmácia;
- Indicação farmacêutica de medicamentos e produtos de saúde;
- Interação farmacêutico/doente/medicamento e, quando possível, também com outros profissionais de saúde;
- Organização e gestão da Farmácia.

3. Análise SWOT

Tabela 1 - Análise SWOT do Estágio em Farmácia Comunitária.

Forças (Strengths)	Fraquezas (Weaknesses)
<ul style="list-style-type: none">• Localização da farmácia• Vasta componente veterinária• Participação em formações• Sazonalidade do estágio• Serviços farmacêuticos• Preparação de manipulados	<ul style="list-style-type: none">• Receitas manuais• Nomenclatura comercial vs DCI• Produtos de dermofarmácia
Oportunidades (Opportunities)	Ameaças (Threats)
<ul style="list-style-type: none">• Grupo de farmácias• Associação a instituições• Estágio de verão• Heterogeneidade de utentes	<ul style="list-style-type: none">• COVID-19• Reduzida componente prática no decorrer do MICF• Ruturas de stock• Desconfiança do utente

3.1. Forças (Strengths)

3.1.1. Localização da farmácia

A Farmácia Santa Isabel, tal como referido anteriormente, encontra-se num local privilegiado da cidade de Coimbra pela envolvência que tem, não só a nível comercial (pela proximidade ao Mercado D. Pedro V e Baixa da cidade) como ao nível dos vários locais de trabalho e ensino. Aliado à boa localização de que dispõe, a Farmácia é de fácil identificação. Além disso, encontra-se próxima de outros espaços, nomeadamente centros de análises clínicas e o próprio Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Este conjunto de fatores propicia um movimento, em determinadas horas, considerável.

A afluência resultante, principalmente em horas de maior fluxo, constituiu claramente um fator de preparação para situações de maior pressão, criando e sempre evoluindo a capacidade de lidar com as mesmas, mantendo a serenidade, competência e profissionalismo, bem como proceder a um atendimento mais célere e capaz.

3.1.2. Vasta componente veterinária

O leque de medicamentos e produtos de venda livre é, como seria de esperar numa farmácia de referência, bastante amplo e vasto, de forma a cobrir a grande maioria das

necessidades dos seus utentes. No entanto, o fator que diferencia a Farmácia Santa Isabel relativamente a outros espaços é a oferta e especialização dedicados à componente veterinária. Consequentemente, muitos utentes dirigem-se à Farmácia não só para adquirir medicação para animais que não encontrariam em outros lugares, como para obter o melhor aconselhamento desde a desparasitação, seja ela interna ou externa, à vacinação ou ao tratamento de patologias menores, como dermatites, abrangendo uma grande diversidade de animais, que poderão ser desde os pequenos animais domésticos a animais de grandes dimensões, nomeadamente gado equino, caprino ou bovino.

3.1.3. Participação em formações

Ao longo do período de estágio tive oportunidade de participar em ações de formação das mais diversas temáticas, desde multivitamínicos a produtos da Scholl®, passando pelas gamas de dermofarmácia e cosmética das várias marcas.

Estas formações são naturalmente uma mais-valia, uma vez que nos permitem consolidar melhor alguns conhecimentos bem como melhorar a sua aplicação prática em contexto real do dia-a-dia.

3.1.4. Sazonalidade do estágio

O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária compreendeu o período entre o início de janeiro e o final de abril e, como tal, não poderia deixar de evidenciar a vantagem que foi a obtenção desta experiência neste espaço temporal, dada a variabilidade dos casos clínicos que surgiram durante este tempo.

Assim, nos meses de janeiro e fevereiro, mesmo sendo o uso de máscara uma realidade, existiu uma notória procura por medicamentos dedicados ao tratamento de constipações. Por outro lado, ao longo dos seguintes meses de março e abril, altura em que os níveis de pólenes e poeiras no ar aumentam, aumentou a procura de soluções para o alívio de alergias.

3.1.5. Serviços farmacêuticos

Aconselhamento em Nutrição e Podologia

No sentido de atender às necessidades dos seus utentes, a Farmácia Santa Isabel tem, ao seu dispor, acompanhamento em Nutrição e Podologia, sendo estas duas áreas com uma crescente procura por parte da população.

O contacto com estes serviços foi, naturalmente, uma mais-valia no sentido em que permitiu um maior contacto com profissionais das ditas áreas, bem como conhecer produtos que, sem esta experiência, dificilmente teria contacto.

Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Durante o estágio tive a oportunidade de fazer medições de parâmetros, como a glicémia, a colesterolémia e pressão arterial.

Através destes serviços, e em conversa com os utentes, podemos identificar situações de risco, bem como possíveis necessidades de intervenção farmacêutica.

3.1.6. Preparação de manipulados

Acompanhando o crescente desenvolvimento da indústria farmacêutica, e havendo cada vez mais abrangência nas formas farmacêuticas, surge o decréscimo da necessidade de medicamentos manipulados.

Apesar desta realidade, a FSI continua a disponibilizar a preparação deste tipo de medicamentos, sendo que os mais comuns vão desde as pomadas e cremes até às soluções auriculares.

Desta forma, a observação recorrente desta prática permitiu-me uma maior e melhor familiarização com as próprias técnicas galénicas, bem como com as tabelas de cálculo do custo do próprio manipulado.

3.2. Fraquezas (*Weaknesses*)

3.2.1. Receitas manuais

Apesar de, hoje em dia, a maioria das prescrições medicamentosas se realizar num formato eletrónico, mantém-se uma grande utilização de receitas manuais. Estas apenas podem ser prescritas em determinados cenários, sendo eles a inadaptação do prescriptor, falha informática, prescrição ao domicílio ou caso haja um máximo de 40 receitas mensais. Além disso, possuem um conjunto de regras e requisitos para a sua prescrição, como a presença da vinheta do médico prescriptor acompanhada do local de prescrição, a presença da exceção legal, dados do utente, organismo de participação e, por fim, data e assinatura do prescriptor.

Todas as especificações acima mencionadas, aliadas, muitas vezes, à dificuldade na interpretação da caligrafia e também aos inúmeros suborganismos, despachos e portarias, que

muitas vezes, conduzem a um atendimento mais moroso e propenso a erros ao longo do processo de dispensa.

3.2.2. Nomenclatura comercial versus DCI

Ao longo de todo o MICEF, o contacto com os medicamentos era feito através do seu princípio ativo, ou DCI, o que provocou uma reduzida noção da relação com as marcas. Posto isto, associação de fármacos aos respetivos nomes comerciais foi, inequivocamente, uma das grandes dificuldades do estágio ao nível do atendimento e aconselhamento farmacêutico.

Deste modo, e numa perspetiva de otimização do serviço farmacêutico, este foi um obstáculo que, apesar de ligeiramente mitigado com o trabalho de *backoffice*, aliado ao desconhecimento das medicações por parte dos utentes, muitas vezes fazia com que se passasse mais tempo a tentar descobrir os medicamentos desejados do que propriamente a aconselhá-los ou a proceder à sua dispensa, criando também uma sensação de desconfiança por parte do utente perante nós, estagiários.

3.2.3. Produtos de dermofarmácia e cosmética

A área de dermofarmácia e cosmética é, como em muitas outras farmácias, uma área de relevo no que ao aconselhamento ao utente diz respeito. Neste sentido, torna-se imperativo que os estudantes recebam uma boa formação a este nível, algo que, na minha opinião, não se verifica. No dia-a-dia somos muitas vezes confrontados com utentes que procuram auxílio na escolha dos produtos indicados aos seus problemas. Ao longo do MICEF, no entanto, e na Unidade Curricular de Dermofarmácia e Cosmética em particular, o foco acaba por se desviar do eventual serviço prestado à população, havendo poucas oportunidades de conhecer e estudar casos práticos, e recaindo sobretudo no desenvolvimento galénico e tecnológico dos vários tipos de produtos existentes no mercado.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Inserção num grupo de farmácias

A FSI insere-se num grupo com, no total, quatro farmácias, aliando-se às farmácias Santa Cruz, Universal e Monte Formoso.

Esta realidade torna-se uma oportunidade na medida em que confere à FSI um maior poder negocial e, conseqüentemente, uma maior facilidade na aquisição dos produtos, bem como na gestão dos mesmos, resultando num serviço mais eficaz junto da população.

3.3.2. Associação a uma instituição

A FSI possui uma relação de colaboração com uma instituição de solidariedade social, com a qual se compromete a auxiliar através da gestão de receituário e fornecimento de medicação adequada às necessidades das suas utentes.

Posto isto, ao longo do estágio tive oportunidade de auxiliar na dita gestão de receituário, na dispensa dos medicamentos e na identificação dos mesmos, através de etiquetas com o nome do destinatário e respetiva posologia, de forma a facilitar a sua administração.

Este tipo de tarefas permitiu-me aprofundar e exercitar os meus conhecimentos acerca da farmacologia dos medicamentos em questão, bem como prestar auxílio a uma instituição de solidariedade social.

3.3.3. Heterogeneidade de utentes

No seio da Farmácia Comunitária, e como tal também da FSI, os diferentes casos práticos que surgem diariamente obrigam a que o farmacêutico possua um conhecimento amplo e abrangente, de forma a ser capaz de prestar os melhores cuidados. Desta forma, devemos estar preparados para utentes perfeitamente familiarizados com a sua medicação, colmatando apenas possíveis lacunas no que à compreensão da terapêutica diz respeito, como também para utentes que desconheçam quase totalmente a sua medicação.

Na FSI, dada a sua localização numa das zonas mais movimentadas da cidade, existe uma larga heterogeneidade de utentes, o que fez com que me deparasse, numa base diária, com variadíssimas situações, desde a instrução de como utilizar um teste de antigénio rápido de rastreio à COVID-19 ao aconselhamento em situações de doença animal.

3.3.4. Estágio de verão

No decorrer do meu percurso curricular e académico, realizei um estágio de verão numa farmácia comunitária.

Apesar de este ter tido a duração de apenas 140 horas (cerca de um mês) e ter sido realizado quando, na realidade, ainda não possuía todas as bases necessárias ao exercício da profissão, permitiu-me contactar com e adquirir algumas noções da organização e gestão da farmácia. Isto fez com que, chegado à FSI, me conseguisse adaptar mais rapidamente ao novo contexto em que me inseria, adquirindo mais facilmente as rotinas necessárias e permitindo-me adquirir outros conhecimentos.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. COVID-19

Um ano depois, continuamos de braços dados com a pandemia do não tão novo coronavírus, a COVID-19. Volvido todo este tempo, é certo que se fizeram avanços e já são conhecidos mais factos acerca deste vírus mortal e implacável, no entanto a incerteza acerca do futuro sempre pairou, tendo até, numa fase inicial do estágio, sido colocada a hipótese de, uma vez mais, se suspender os estágios curriculares, o que, felizmente, não se veio a verificar necessário.

A pandemia, e apesar de se notar um certo laxismo das pessoas relativamente às normas de segurança, continua a exercer um papel importante na saúde mental das pessoas, o que se veio a agravar com o novo confinamento que se viveu entre janeiro e o fim do mês de março. Isto levou a um notório aumento da irritabilidade da população e à diminuição da compreensão na eventualidade de erros cometidos.

3.4.2. Reduzida componente prática no decorrer do MICF

O estágio curricular, no final do 5º ano do MICF, é o único momento de contacto com a realidade do que poderá ser a nossa vida a nível profissional, revelando um défice na componente prática ao longo do mesmo, apesar da possibilidade de realização de estágios de verão.

As grandes conseqüências deste défice a nível da componente prática são o quase total desconhecimento das rotinas diárias da profissão, bem como a inevitável falta de confiança no momento do atendimento e respetivo aconselhamento. Mesmo possuindo um conhecimento minimamente abrangente, a realidade é que o plano teórico e o plano prático são distintos. Apenas com a criação de rotinas de atendimento é possível criar a capacidade de obter um raciocínio lógico, por vezes em situações de pressão, de forma a elencar conhecimentos com o objetivo de fazer o melhor aconselhamento, tendo sempre como objetivo último o bem-estar e conforto dos utentes.

3.4.3. Desconfiança do utente

Ao longo do estágio curricular na FSI, e particularmente durante o período em que me foi permitido fazer o atendimento ao público, tornou-se notória a preferência, por parte dos utentes, em serem atendidos por um dos colaboradores em específico. Tal poder-se-ia dever ao conhecimento de longa data das suas necessidades, o que se traduzia num atendimento rápido e eficaz, algo que era, para mim, difícil numa fase inicial.

Com a passagem do tempo, no entanto, a criação de alguns mecanismos e o aumento do conhecimento acerca, não só dos medicamentos, mas também do próprio Sifarma 2000[®], permitiram-me adquirir uma agilidade e tornar o processo de atendimento mais eficaz.

3.4.4. Ruturas de stock

Ao longo do período de estágio na Farmácia Santa Isabel, várias foram as vezes que me confrontei com situações em que os *stocks*, por parte das indústrias, entravam em rutura. Muitas vezes, os utentes que se dirigem à farmácia procuram medicamentos que são habituais. Ao não haver esses medicamentos, cria-se uma certa desconfiança relativamente a novos medicamentos (muitas vezes genéricos) e também relativamente à própria farmácia, resultando em descontentamento.

Considerações Finais

Chegada a fase final do meu percurso no MICF, chegou também o estágio curricular em Farmácia Comunitária. Este revelou-se uma etapa crucial no entendimento daquele que é, na realidade, o papel do Farmacêutico no seio da comunidade, bem como uma das fundações para aquilo que ambiciono não só enquanto profissional, mas também enquanto pessoa.

Com este estágio, tive a oportunidade de adquirir e consolidar conhecimentos inerentes às competências do Farmacêutico e, além disso, pude vivenciar experiências de uma vertente mais humanística que, decerto, promovem e contribuem para a valorização da profissão junto da sociedade.

Num contexto de contínuo crescimento, encontrei um desafio de elevada complexidade, que me permitiu crescer exponencialmente enquanto pessoa e profissional, acompanhado por colegas e utentes, do qual creio, olhando em retrospectiva, poder orgulhar-me.

Resta-me, por fim, agradecer a toda a equipa da Farmácia Santa Isabel, e em especial à minha orientadora, a dra. Ana Rita Vale Rodrigues, pela compreensão e proximidade demonstrada ao longo de toda esta etapa e por sempre me terem feito sentir uma parte integrante da equipa. A eles, o meu muito obrigado. Posto isto, parto com um misto de sentimentos. A sensação de dever cumprido é óbvia, mas não totalmente satisfatória. Creio que esta insatisfação é algo inerente à condição humana naquela que é a busca contínua pela excelência.

Casos Clínicos

Caso 1 - Diarreia

Uma senhora com cerca de 75 anos dirige-se à Farmácia Santa Isabel com queixas de uma diarreia que a incomoda há cerca de alguns dias e não passa. Diz que já tomou Imodium® duas vezes e não resultou.

Sabendo isto, questionei acerca da existência de febre, ao que a utente respondeu negativamente, tal como quando questionada acerca da presença de sangue ou muco nas fezes. Sugeri que voltasse a tentar o Imodium® e alertei que, para que obtenha o efeito desejado, deveria fazer uma terapia completa e não desistir após a segunda toma. Informei que inicialmente deveria tomar dois comprimidos e, depois, um comprimido após cada dejeção diarreica². Aconselhei, também, a levar um regulador da flora intestinal, neste caso o Boulactis®, por forma a repor e reequilibrar o microbioma. Além destas medidas farmacológicas, aconselhei também a adoção de algumas medidas não farmacológicas, como a ingestão abundante de água e eletrólitos, o consumo de alimentos pobres em fibras e a reeducação intestinal, criando um horário para defecar³.

Caso 2 - Dor no testículo esquerdo

Uma utente com cerca de 40 anos dirige-se à Farmácia Santa Isabel para aviar uma receita. No final do atendimento, questiona se pode perguntar acerca de algo que a estava a incomodar. Refere, então, que o marido se queixou, durante o dia, de dor e inchaço no testículo esquerdo e inquires acerca da possibilidade de dispensar algo para as dores.

Posto isto, questionei se era já recorrente, ao que a senhora responde negativamente. Era, por isso, uma dor aguda. Alertado, informei que, geralmente, dores testiculares requerem atenção médica, devido a vários cenários possíveis, como a torsão testicular⁴, que apesar de mais recorrente em jovens também é possível em idades mais avançadas, ou epididimite⁵, uma inflamação a nível do epidídimo que pode ser de origem bacteriana ou não.

Assim sendo, sugeri que o melhor a fazer seria dirigir o senhor ao serviço de urgências o quanto antes e que, dada a natureza das queixas, ser-lhe-ia dado atendimento prioritário.

Referi, também, que perante as possibilidades, qualquer medicação que pudesse aconselhar para as dores poderia mascarar algo mais grave e que necessitasse de maior atenção.

Caso 3 - Cão atópico

Um senhor dirige-se à Farmácia Santa Isabel, conhecendo a sua forte componente em Produtos de Uso Veterinário, relatando que o seu cachorro apresenta manchas na pele e que está constantemente a coçar-se. Diz não entender o porquê de isso acontecer, uma vez que o animal tem as desparasitações, tanto interna como externa, regularizadas.

Conhecendo o quadro, concluo que se trata de um caso de atopia desencadeada, provavelmente, por algum pólen ou ácaro presente no ar, algo muito recorrente no mês de Abril. Recomendo, por isso, o uso de um champô, o Dermocanis Atocare®, que tem atividade antipruriginosa, hidratante e de limpeza, que devido à sua composição é especialmente eficaz em processos eczematosos e inflamatórios na pele do cão⁶. Informo, também, que se deve molhar o pêlo do animal com água morna e depois aplicar o champô em vários pontos do corpo, espalhando com os dedos de forma a facilitar o contacto com a pele. Convém deixar atuar durante 3 a 5 minutos e, por fim, deve-se enxaguar bem, de forma a remover quaisquer resquícios de espuma.

Referências Bibliográficas

1. **Estágio Curricular - Unidade Curricular - Universidade de Coimbra** - [Consult. 22 set. 2021]. Disponível em https://apps.uc.pt/courses/PT/unit/86966/20001/2021-2022?common_core=true&type=ram&id=1172
2. **Infomed** - [Consult. 22 set. 2021]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
3. **Diarreia | SNS24** - [Consult. 22 set. 2021]. Disponível em <https://www.sns24.gov.pt/tema/sintomas/diarreia/>
4. **Torção testicular - Distúrbios geniturinários - Manuais MSD edição para profissionais** - [Consult. 22 set. 2021]. Disponível em <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/disturbios-geniturinarios/doencas-penianas-e-escrotais/torcão-testicular>
5. **Epididimite - Distúrbios geniturinários - Manuais MSD edição para profissionais** - [Consult. 22 set. 2021]. Disponível em <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/disturbios-geniturinarios/doencas-penianas-e-escrotais/epididimite>
6. **Dermocanis Champô Atocare® 250 ml** - [Consult. 22 set. 2021]. Disponível em <https://farmacianovadamaia.pt/pt/higiene/3330-dermocanis-champo-atocare-250ml-8435458400836.html>

Parte II

Relatório de Estágio na Indústria Farmacêutica



Lista de Siglas e Acrónimos

BPF – Boas Práticas de Fabrico

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GQ – Garantia da Qualidade

HT – *Holding Times*

I&D – Investigação e Desenvolvimento

IF – Indústria Farmacêutica

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

I. Introdução

Seguindo a premissa da variabilidade de saídas profissionais que caracteriza o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) oferece a possibilidade de realizar um estágio curricular adicional ao estágio em Farmácia Comunitária. Deste modo, e após alguma ponderação, decidi abraçar a oportunidade proporcionada, optando pela área da Indústria Farmacêutica (IF). Esta foi uma escolha que se prendeu, acima de tudo, com o já existente e crescente interesse pessoal pela área em questão, bem como com a quase ausência de conhecimento e experiências prévias neste setor.

O presente relatório pretende abordar a experiência vivida num dos mais relevantes intervenientes do ciclo do medicamento, sendo uma área que, por ser se obrigar a uma elevada especialização, requer igualmente um elevado e diferenciado nível de formação – a Indústria Farmacêutica.

A Indústria Farmacêutica encontra-se em constante e contínuo crescimento, potenciando a descoberta de novos medicamentos e formulações, cujo desenvolvimento requer um extenso e diversificado leque de profissionais com as mais variadas experiências a nível académico e profissional. Entre eles, destaca-se o Farmacêutico, que assegura o conhecimento técnico e científico, bem como o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico (BPF)^{1,2}. Neste âmbito, a sua atuação incide em múltiplos e variados departamentos, desde a Garantia da Qualidade às unidades de Investigação e Desenvolvimento (I&D) e Produção, passando pelos Assuntos Regulamentares e o Controlo de Qualidade, entre outros.

Posto isto, após o processo de seleção, realizado mediante candidatura e consequente entrevista, realizei estágio curricular na Bluepharma Indústria S.A. entre os dias 3 de maio e 30 de julho de 2021. A base desta escolha prendeu-se, acima de tudo, com o interesse prévio em conhecer a realidade da IF, o que, aliado às boas referências que fui recolhendo e apreendendo através de sessões extracurriculares, bem como à posição destacada que ocupa no panorama nacional e que vai cimentando a nível internacional.

O início do estágio pressupôs a escolha de um departamento específico e posterior colocação. No meu caso, o departamento de eleição foi o da Garantia da Qualidade (GQ). Trata-se de um departamento multidisciplinar que, a nível interno, se divide em várias equipas e subgrupos de trabalho. Por este motivo, e de forma a contactar e melhor conhecer toda a ordem de trabalhos do departamento, o meu estágio dividiu-se entre 3 dessas equipas.

No primeiro mês fui incluído no grupo do Produto e Processo, tendo desempenhado duas tarefas principais: a atualização e otimização da base de dados relativa aos períodos de

Holding Time (HT) e, numa fase mais posterior, na elaboração de relatórios de HT. *Holding Times* são os períodos máximos estabelecidos, durante os quais, qualquer material (matéria-prima, produto final ou de *bulk*) pode permanecer retido antes da fase seguinte, sem que a qualidade seja comprometida. Assim sendo, os relatórios de HT são realizados no final de cada estudo de HT e comprovam a qualidade do produto para o HT em questão.

No segundo mês fui transferido para o grupo das Auditorias, ficando responsável pela avaliação de relatórios das auditorias aos fornecedores dos princípios ativos. As auditorias constituem uma ferramenta com o objetivo da melhoria contínua dos serviços prestados e englobam a avaliação do cumprimento das BPF.

Por fim, no terceiro mês de estágio fui integrado no grupo da Gestão de Fornecedores, desempenhando, também aqui, duas tarefas fundamentais: atualização da base de dados relativa à certificação dos clientes pelas Boas Práticas de Distribuição, tarefa que implicou o contacto com os referidos clientes no sentido de obter a documentação necessária, com base na *guideline* de 5 de novembro 2013 sobre *Good Distribution Practice of medicinal products for human use*²; e identificação da Cadeia de Abastecimento (*Supply Chain*), tarefa que, à semelhança da anterior, implicou um contacto constante, desta feita, com fornecedores, com o objetivo de, mediante o preenchimento de um formulário interno, recolher as informações pretendidas relativamente à *Supply Chain*, desde o seu local de fabrico até chegar às instalações da Bluepharma.

2. A Bluepharma

A Bluepharma é uma empresa Farmacêutica sediada em São Martinho do Bispo, Coimbra, tendo iniciado a sua atividade em fevereiro de 2001 após a aquisição da unidade industrial previamente pertencente à multinacional alemã Bayer. A sua atividade desenvolve-se com o foco na investigação, desenvolvimento, produção e comercialização de medicamentos³. Atualmente, 20 anos após o início da sua atividade, o Grupo Bluepharma assume-se como um dos mais empreendedores e inovadores do setor farmacêutico, compreendendo 20 empresas e empregando mais de 700 colaboradores⁴.

3. Análise SWOT

Tabela 2 - Análise SWOT do Estágio em Indústria Farmacêutica.

Forças (Strengths) <ul style="list-style-type: none">• Plano de integração• Filosofia <i>Kaizen</i>• Equipa• Formação constante	Fraquezas (Weaknesses) <ul style="list-style-type: none">• Teletrabalho
Oportunidades (Opportunities) <ul style="list-style-type: none">• Visão global da empresa e do percurso do medicamento• Desenvolvimento de <i>soft skills</i>	Ameaças (Threats) <ul style="list-style-type: none">• Plano curricular do MICF

3.1. Forças (Strengths)

3.1.1. Plano de integração

No momento da chegada de um novo colaborador à Bluepharma, é organizada, por parte do departamento dos Recursos Humanos, uma reunião de boas-vindas, à qual se segue uma breve apresentação dos novos elementos aos colaboradores pré-existentes na empresa. Além disso, a cada estagiário é atribuído um tutor com a função de o auxiliar nas suas tarefas, oferecendo indicações e aconselhamento acerca das funções a desempenhar.

Este é um programa que, como o nome indica, se propõe a facilitar e acelerar o processo de integração dos estagiários (e dos novos colaboradores na sua generalidade) naquela que é, para a maior parte, uma nova realidade, resultando ambiente de trabalho mais saudável e desempenho mais eficaz das funções de cada um.

3.1.2. Filosofia *Kaizen*

A filosofia *Kaizen* é uma metodologia desenvolvida no Japão e tem como objetivo a melhoria contínua de processos, produtos, espaços e pessoas, de forma continuada e rotineira. Desta forma, procura-se uma maior eficiência e melhores resultados com base nas constantes mudança e adaptação face à evolução dos processos e melhor gestão dos recursos⁵. Sendo esta uma filosofia adotada na Bluepharma, é visível em todos os setores e departamentos.

De forma a cumprir os pressupostos inerentes à filosofia, são realizadas, diariamente, reuniões entre todos os elementos do departamento da GQ, organizadas por área de trabalho. Idealmente, estas seriam levadas a cabo num formato presencial. No entanto, dadas as circunstâncias e conseqüente impossibilidade de todos os colaboradores se encontrarem simultaneamente no gabinete atribuído, estes encontros passaram a realizar-se num formato

online através da plataforma Microsoft Teams®. Independentemente do formato utilizado, estas reuniões têm, geralmente, uma duração limitada (exceto às 2ª e 6ª feiras, em que as reuniões são realizadas por grupo de trabalho, permitindo um aprofundar das temáticas discutidas). Nestes espaços, cada colaborador, consoante o grupo de trabalho em que se insere, deve expor e explicar os principais pontos associados às suas funções, nomeadamente as tarefas a desempenhar, com o objetivo de haver um acompanhamento diário coletivo do trabalho no departamento.

Enquanto estagiário, estes foram fatores determinantes para a rápida integração na equipa, promovendo o sentimento de pertença, bem como para o conhecimento e contacto com as funções desempenhadas pelos restantes colaboradores.

3.1.3. Equipa

A equipa da GQ é composta por um grupo de jovens profissionais, muito à semelhança do que acontece na restante empresa. No entanto, apesar da juventude, a qualidade do trabalho desenvolvido, bem como o profissionalismo de cada um, não são colocados em causa.

O facto de se tratar de uma equipa tão jovem proporciona que todos entendam os problemas e dificuldades que um estagiário atravessa no início do seu percurso na empresa, levando a que o auxílio chegasse, na grande maioria das ocasiões, prontamente.

3.1.4. Formação constante

Seja qual for a área profissional, a formação assume um papel crucial no desempenho brio das funções de cada um, seja na capacitação direta para as mesmas ou na complementaridade de conhecimento ao nível do enquadramento na entidade profissional em questão.

Enquanto colaborador da Bluepharma, tive a oportunidade de assistir a formações de vários âmbitos: numa fase inicial, no âmbito do plano de integração previamente referido – Sistema Documental; Qualidade; Melhoria Contínua; Farmacovigilância; Saúde, Ambiente e Segurança; BPF; entre outras –, por outro lado, mediante as tarefas desempenhadas no decorrer do estágio, recebi igualmente formação por parte de colegas do departamento, permitindo-me obter conhecimentos suficientes para constituir uma mais-valia no desempenho das funções em questão e adquirir autonomia para funcionar em teletrabalho.

3.2. Fraquezas (*Weaknesses*)

3.2.1. Teletrabalho

Um ano depois, continuamos a ser confrontados por uma pandemia à escala mundial que todos os dias influencia as nossas atividades e a nossa forma de agir. Um ano depois, a incerteza relativamente ao futuro continua, infelizmente, a ser uma constante.

Chegando à Bluepharma, somos, felizmente, confrontados com um conjunto de medidas adotadas tendo em vista a viabilização do trabalho em moldes presenciais. No entanto, os constantes avanços e retornos relativos ao plano de confinamento decretado pelo Governo, bem como a evolução pandémica dentro da própria empresa, tornaram o teletrabalho uma constante, particularmente na segunda metade do estágio curricular.

Concordando, evidentemente, com essa e outras medidas concebidas com o intuito de evitar contactos desnecessários, não deixo de notar que afetou, de certa forma, o natural enquadramento em ambiente de trabalho, nas rotinas diárias, no auxílio e *feedback* relativo às tarefas desempenhadas e, até, na convivência com colegas.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Visão global da empresa e do percurso do medicamento

A IF possui, por si só, um conjunto de características muito próprias quando comparada com outras possíveis vertentes profissionais advindas do MICF.

Ao integrar o departamento da GQ pude testemunhar e adquirir uma perceção mais concreta, clara e abrangente da complexidade não só estrutural, mas também de processos, existente na Bluepharma, e nesse sentido na generalidade da IF, conferindo-me, também, uma maior consciência das várias áreas e departamentos existentes, bem como das várias possibilidades atribuídas aos Farmacêuticos.

Do mesmo modo, ao logo do estágio tive oportunidade de visitar a fábrica e contactar com os profissionais envolvidos nos processos aí existentes, o que resultou num maior e mais concreto conhecimento relacionado com o ciclo do medicamento, desde a chegada das matérias-primas, passando pelas várias etapas do fabrico e respetivos controlos, até chegar às linhas de embalagem e posterior percurso no mercado.

3.3.2. Desenvolvimento de *soft skills*

No decorrer do estágio realizei vários tipos de tarefas, algo natural considerando, como mencionei anteriormente, que integrei vários grupos de trabalho. Muitas vezes, na concretização dessas tarefas, além dos conhecimentos técnicos e científicos a elas inerentes e

adquiridos ao longo do MICF, outros elementos e capacidades foram sendo desenvolvidos e aperfeiçoados. Dessas capacidades, as ditas *soft skills*, destaco a evolução da capacidade crítica (importante na interpretação de resultados ou na deteção de oportunidades de melhoria), a gestão de tempo (de forma a conseguir conciliar as tarefas sem colocar em causa a qualidade do trabalho demonstrado, bem como os prazos definidos) e o aprofundar dos conhecimentos em Microsoft Excel® (uma ferramenta informática globalmente utilizada e que, ao longo do estágio, se assumiu como um dos principais instrumentos de trabalho pela sua capacidade de organização e tratamento da informação, facilidade de pesquisa, entre vários outros fatores que o tornam uma ferramenta de eleição).

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Plano curricular do MICF

Ao longo dos cinco anos do MICF, os estudantes são confrontados com um vasto conjunto de unidades curriculares diretamente relacionadas com as várias possibilidades de futuros profissionais. Há, inclusive, unidades curriculares direcionadas para a Indústria Farmacêutica, bem como a possibilidade de realização de um estágio curricular nesta área. No entanto, apesar de toda esta oferta a nível curricular, penso que há uma margem para a complementar, reforçando esta componente do curso. Além disso, a abordagem adotada relativamente a estas matérias, por parte dos docentes, leva a que se verifique um crescente desinteresse dos estudantes em relação a unidades curriculares como Gestão e Garantia da Qualidade, levando à criação de uma imagem que em pouco ou nada corresponde à realidade, como pude vir a constatar ao longo do estágio curricular que realizei na Bluepharma.

4. Considerações Finais

Chegada a fase final do meu percurso no MICF, chegou também o momento de realizar o estágio curricular, neste caso na Bluepharma. Este revelou-se, indubitavelmente, uma experiência extremamente enriquecedora pela oportunidade ímpar de vivenciar e contactar com a IF, numa etapa, também ela crucial, que antecede a entrada no mercado de trabalho, e indispensável para um melhor entendimento daquele que é, na realidade, o papel do Farmacêutico no setor, bem como uma das fundações para aquilo que ambiciono enquanto indivíduo e profissional.

Com este estágio, e como consequência de ter sido parte integrante do departamento da GQ, a multiplicidade e variedade das tarefas que fui desempenhando ao longo de três meses proporcionaram-me uma visão mais precisa da área em questão bem como uma maior e mais

concreta noção das tarefas diárias, permitindo-me desenvolver um extenso conjunto de competências pessoais e profissionais que, num mundo e num setor em permanente evolução, certamente se mostraram imprescindíveis na criação de soluções para as novas problemáticas que, inevitavelmente, surgirão.

Resta-me, por fim, agradecer a toda a equipa do departamento da GQ da Bluepharma calorosa receção, bem como pela compreensão e disponibilidade demonstrada ao longo de toda esta etapa no esclarecimento de todas as inevitáveis dúvidas e por sempre me terem feito sentir uma parte integrante da equipa.

Posto isto, parto com o sentimento de acerto pela escolha da Bluepharma para local de estágio e de dever cumprido, esperando ter sido e dado um valoroso e útil contributo e, de alguma forma, ter auxiliado no percurso evolutivo da empresa.

Referências Bibliográficas

1. **Indústria Farmacêutica - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos** - [Consult. 31 jul. 2021]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>
2. **EUR-Lex - 52013XC1123(01) - EN - EUR-Lex** - [Consult. 2 ago. 2021]. Disponível em [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52013XC1123\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52013XC1123(01))
3. **Quem somos | Bluepharma** - [Consult. 2 ago. 2021]. Disponível em <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
4. **Grupo Bluepharma | Bluepharma** - [Consult. 2 ago. 2021]. Disponível em <https://www.bluepharma.pt/about-bluepharmagroup.php>
5. **Kaizen | Kaizen Methodology | Quality-One** - [Consult. 2 ago. 2021]. Disponível em <https://quality-one.com/kaizen/>

Parte III

Monografia

“Diabetes *mellitus*, doença de Alzheimer e respetiva possível relação bidirecional”

Lista de Abreviaturas

^{18}F -FDG – ^{18}F -fluorodesoxiglicose

ACh – Acetilcolina

AGE – Produtos Resultantes de Glicação Avançada (do inglês *Advanced Glycation End products*)

ApoE4 – Apolipoproteína E4

APP – Precursor transmembranar da Proteína Amiloide

A β – β -amiloide

BHE – Barreira Hematoencefálica

CATCH – Limiar Crítico de Hipoperfusão Cerebral Atingido

DA – Doença de Alzheimer

DM – Diabetes mellitus

FSC – Fluxo Sanguíneo Cerebral

GAD65 – ácido glutâmico descarboxilase 65

GIP – Polipeptídeo Inibitório Gástrico

GLP-1 – *Glucagon-like Peptide-1*

GLUT2 – *Glucose transporter 2*

HbA1c – Hemoglobina Glicada

IGF-1 – *Insulin-like growth factor-1*

IL-33 – Interleucina 33

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MCI – *Mild Cognitive Impairment*

mRNA – Ácido Ribonucleico mensageiro

NFT – Nódulos Neurofibrilares

PET – Tomografia de Emissão Positiva

PHF – Filamentos Helicoidais Emparelhados

RAGE – Recetor de AGEs

ROS – Espécies Reativas ao Oxigénio (do inglês *Reactive Oxygen Species*)

SGLT1 – *sodium-glucose co-transporter 1*

SNC – Sistema Nervoso Central

VCAM-1 – *vascular cell adhesion molecule-1*

VILIP-1 – *visinin-like protein-1*

ZNT8 – Transportador de Zinco 8

β -secretase – secretase beta

γ -secretase – secretase gama

Resumo

Tanto a *Diabetes mellitus* como a Doença de Alzheimer são patologias cujas prevalências apresentam tendências crescentes. Por um lado, a *Diabetes mellitus*, cujo sinal predominante é a hiperglicemia e com múltiplos efeitos em muitos outros níveis, assume-se claramente como uma das principais doenças do século XXI. Por outro lado, a Doença de Alzheimer, sendo a principal causa de demência em idosos, por não ver os seus mecanismos fisiopatológicos clarificados, merece, também, a maior atenção da comunidade científica.

Nos últimos anos vários foram os estudos que apontaram para uma possível ligação entre estas duas doenças. Contudo, sendo pelo menos uma delas ainda parcialmente desconhecida, não há, ainda, um completo conhecimento das ligações concretas entre a *Diabetes mellitus* e a Doença de Alzheimer. Vários foram, já, os mecanismos propostos para esta relação bidirecional, sendo que o surgimento de danos na barreira hematoencefálica (BHE), o surgimento de inflamação central e periférica, os produtos resultantes de glicação avançada (AGEs) e a disfunção mitocondrial parecem assumir um papel de maior relevo.

Esta monografia destaca as bases mecanísticas conhecidas de cada doença isoladamente, bem como pretende apontar as possíveis pontes e ligações entre elas.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*; Doença de Alzheimer; hiperglicemia; demência; BHE; inflamação; AGEs; disfunção mitocondrial.

Abstract

Diabetes mellitus and Alzheimer's Disease are diseases which prevalence is increasing. On one side, Diabetes mellitus, for which the major signal is hyperglycemia and having multiple effects on many other levels, is clearly one of the major diseases in the 21st century. On the other side, Alzheimer's Disease, being the primary cause of dementia in the elderly, and because its mechanisms are unclear, also deserves the attention from the scientific community.

In the past few years several studies pointed to a possible connection between these two diseases. However, being one of them partially unknown, there is not yet a full knowledge on the specific links between Diabetes mellitus and Alzheimer's Disease. At this point, there are several proposed mechanisms for this bidirectional relationship, as the damage on the blood-brain barrier (BBB), the appearance of central and peripheral inflammation, advanced glycation-end products (AGEs) and the mitochondrial dysfunction seem to assume a more prominent role.

This monograph highlights the known mechanistic foundations of each disease in separate, as well as it intends to show possible links between them.

Keywords: Diabetes mellitus, Alzheimer's Disease; hyperglycemia; dementia; BBB; inflammation; AGEs; mitochondrial dysfunction.

I. Introdução

A Diabetes *mellitus* (DM) é, a nível global, a doença metabólica mais comum e é largamente caracterizada por hiperglicemia, seja pela incapacidade de o pâncreas manter uma produção suficiente de insulina ou pela falta de resposta das células aos seus estímulos. Como consequência, a Diabetes *mellitus* está, também, muito associada a várias patologias a nível vascular e cognitivo¹.

A Doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência em idosos, originando défices graves ao nível da memória e função cognitiva². Numa perspetiva de saúde pública, a Doença de Alzheimer possui um vasto conjunto de encargos económicos e sociais que se prevê que aumentem em 5 vezes nas próximas décadas³.

Tendo em conta o rápido crescimento tanto da população diabética como da percentagem de idosos, a identificação de associações sintomáticas entre DM e DA, bem como a elucidação dos mecanismos moleculares que medeiam essas associações, podem aumentar a proteção relativamente aos impactos médicos e económicos a que estas duas patologias estão ligadas. A compreensão das potenciais pontes entre DM e DA poderá oferecer novas abordagens à modelação do início e progressão de ambas as doenças⁴.

A presente monografia tem, por isso, como objetivo a realização de uma revisão bibliográfica relativamente à potencial relação bidirecional existente entre a Diabetes *mellitus* e a Doença de Alzheimer, focando particularmente os mecanismos subjacentes a cada doença, bem como aqueles que são comuns entre elas.

2. Diabetes mellitus

2.1. Caracterização e epidemiologia

A DM é uma das grandes doenças do século XXI, constituindo um problema de saúde pública que atinge mais de 400 milhões de pessoas no mundo inteiro, podendo afetar indivíduos de qualquer idade⁵, raça ou estatuto social. Assim, os encargos económicos relativos ao controlo da doença atingem valores elevadíssimos, algo que assume uma importância ainda maior tendo em conta o contexto pandémico que vivemos atualmente.

Trata-se de uma perturbação metabólica que resulta de uma redução da produção de insulina, da sua função ou ambas. Geralmente, a DM é categorizada de duas formas: tipo 1 ou tipo 2, sendo que, tanto uma como a outra, levam a complicações em vários domínios, como nefro e neuropatias, doenças cardíacas ou até distúrbios alimentares. Enquanto a DM tipo 1 é uma doença autoimune que afeta as células β pancreáticas, resultando na diminuição da produção de insulina ou na total incapacidade de a produzir, a DM tipo 2 relaciona-se primariamente com a diminuição da sensibilidade dos recetores à insulina, podendo envolver ainda uma produção insuficiente de insulina⁶.

2.2. Normal regulação da glicémia

A glucose é o principal substrato utilizado pela maioria dos órgãos que controlam a homeostase energética do nosso organismo. A presença desta no organismo resulta e/ou depende essencialmente dos seguintes processos fisiológicos:

- Absorção intestinal no pós-prandial;
- Produção hepática (representa cerca de 90 % da produção endógena de glucose e contempla o balanço entre gliconeogénese, glicogenólise e glicólise);
- Consumo extra-hepático, principalmente ao nível do cérebro e sistema musculoesquelético⁷;
- Armazenamento sob a forma de glicogénio⁸.

A glucose controla a secreção hormonal endócrina do pâncreas (insulina, glucagon, somatostatina)⁹ bem como a sinalização neuronal da sua própria homeostase, regulação da fome e dispêndio de energia¹⁰.

2.2.1. Transporte intestinal da glucose

O esvaziamento gástrico e a absorção intestinal são os principais fatores determinantes na absorção de glucose na corrente sanguínea após uma refeição. Os enterócitos, células responsáveis pela captação de glucose do lúmen intestinal para os vasos capilares, expressam dois tipos de transportadores de glucose: os *sodium-glucose co-transporter 1* (SGLT1), que medeiam o co-transporte de moléculas de glucose e iões sódio, que fornecem a energia necessária à acumulação da glucose nos enterócitos contra o gradiente de concentração, e os GLUT2, que promovem a difusão da glucose dos enterócitos para a corrente sanguínea. Todo este processo é dependente de ATP^{11,12}.

A expressão e atividade dos SGLT1 é regulada pelo conteúdo em glucose proveniente da dieta, sendo que o aumento de glucose na mesma leva ao aumento da expressão e atividade de SGLT1, promovendo assim o aumento do transporte de glucose através da parede intestinal¹³. Também a Leptina, hormona proveniente das células do tecido adiposo, regula a expressão de SGLT1. Apesar de não ser um fator preponderante para a expressão deste transportador a nível intestinal, a hiperleptinémia reduz drasticamente a expressão intestinal de SGLT1¹⁴.

Os níveis de GLUT2 são regulados consoante a concentração de glucose nos enterócitos, sendo este transportador recrutado de forma rápida e transitória para a membrana do enterócito, levando a um aumento do transporte da glucose¹⁵. Além disso, foi demonstrado que a insulina diminui os níveis membranares de GLUT2 como resultado da sua internalização das membranas plasmáticas de volta para o meio intracelular, levando à inibição do transporte de glucose. Tobin *et al.* demonstraram, em ratos, que a resistência à insulina provoca a perda de controlo do transporte mediado por GLUT2, sendo que os níveis do referido transportador permanecem elevados¹⁶.

2.2.2. Secreção hormonal induzida pela glucose nas células intestinais

A administração oral de glucose leva a uma maior estimulação da produção de insulina e à modulação de glucagon no pâncreas. A esta resposta fisiológica chama-se “Efeito das Incretinas”, uma vez que se deve à libertação de hormonas incretinas, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP) e *glucagon-like peptide-1* (GLP-1). Por definição, as incretinas apresentam baixas concentrações plasmáticas e são libertadas após a ingestão de nutrientes em concentrações capazes de aumentar a produção de insulina em situações de hiperglicemia. Em indivíduos saudáveis verifica-se um efeito das incretinas normal e intacto, contrariamente ao que acontece naqueles com tolerância reduzida, hiperglicemia ou diabetes, em que se

observa a sua redução ou até ausência¹⁷. O efeito das incretinas defeituoso determina, também, a incapacidade do pâncreas secretar insulina em resposta a estímulos fisiológicos, contribuindo, desta forma, para a hiperglicemia em doentes com DM tipo 2. As terapêuticas à base de incretinas tornaram-se, por este motivo, princípios basilares no tratamento farmacológico da DM tipo 2¹⁸.

2.3. Fisiopatologia

Tal como anteriormente referido, a DM é categorizada em dois subtipos principais, com causas diferenciadas entre si:

- DM tipo 1 – associada ao aparecimento de autoanticorpos vários meses antes do surgimento de sintomas. Pensa-se que não são patogénicos, no entanto são utilizados como biomarcadores do desenvolvimento autoimune. Os autoanticorpos característicos são aqueles que têm como alvo a insulina, a ácido glutâmico descarboxilase (GAD65), a proteína 2 associada ao insulinoma (IA2) ou o transportador de zinco 8 (ZNT8). O primeiro autoanticorpo a aparecer, geralmente durante a infância, tem como alvo a insulina ou a GAD65 (autoanticorpos anti-insulina ou anti-GAD65)¹⁹⁻²¹;
- DM tipo 2 – assim que ocorre a disfunção das células β e/ou a resistência à insulina no fígado, músculos esqueléticos e tecido adiposo, verifica-se o desenvolvimento de hiperglicemia, levando a uma quantidade excessiva de glucose em circulação no sangue; esta é uma doença que deriva de uma combinação entre um conjunto de fatores genéticos e/ou relacionados com o estilo de vida, constituindo a obesidade e um estilo de vida sedentário dois dos mais importantes fatores de risco relativos a esta patologia²².

2.3.1. Diabetes mellitus tipo I

O desenvolvimento da DM tipo I decorre ao longo de três fases com declínio da quantidade de células β funcionais (Tabela I), o que poderá constituir um biomarcador para avaliar a progressão da doença.

Tabela 1- Desenvolvimento e sintomatologia da DM tipo 1 (informação retirada de [19]).

	DMI PRÉ-SINTOMÁTICA		DMI SINTOMÁTICA
	Fase 1	Fase 2	Fase 3
AUTOIMUNIDADE CÉLULAS B	Presente	Presente	Presente
PERDA DE CÉLULAS B	Presente	Presente	Presente
DISGLICÉMIA	Ausente	Hiperglicemia	Hiperglicemia
SINTOMAS	Ausente	Ausente	Presente

Numa primeira fase, a doença é assintomática e é caracterizada pelos valores de glicémia em jejum e tolerância normais, bem como a presença de dois ou mais autoanticorpos pancreáticos. O diagnóstico da fase II prende-se com a presença de dois ou mais autoanticorpos pancreáticos, bem como disglicémia – desregulação da glicémia em jejum ou diminuição da tolerância à glucose ou hemoglobina glicada a valores entre 5,7 % e 6,4 %, sendo que os indivíduos permanecem assintomáticos. Por fim, na fase 3 verificamos hiperglicemia⁹⁻¹¹ bem como o surgimento de sintomatologia específica, como a poliúria, a polifagia ou a polidipsia.

Em crianças, o quadro clássico de DM tipo 1 expõe sintomas de hiperglicemia, sendo que um terço dos casos chega mesmo a apresentar cenários de cetoacidose diabética. O início dos sintomas pode ser repentino, sendo que, se não forem tratados prontamente, podem originar emergências médicas. A grande maioria dos indivíduos apresentam polidipsia, poliúria e polifagia. A poliúria resulta da diurese osmótica, causada pela hiperglicemia. A polidipsia deve-se à hiperosmolalidade e desidratação causada pela diurese aumentada. Há um aumento da lipólise e produção de corpos cetónicos, resultando na diminuição da massa muscular, polifagia, cansaço e sensação de fraqueza. Pode, também, haver distúrbios a nível dos eletrólitos. Na eventualidade de não reconhecerem estes sintomas, os doentes poderão desenvolver cetoacidose diabética, sendo, por isso, necessária hospitalização e tratamento com fluídos, insulina, potássio e uma monitorização cuidada.

No caso de adultos, o início dos sintomas pode apresentar um registo mais variável. O diagnóstico pode ser feito com base nos níveis de glicémia – superior ou igual a 200 mg/dL numa colheita aleatória (ou superior ou igual a 126 mg/dL em situação de jejum) – ou da hemoglobina glicada (HbA1c)²¹⁻²⁵.

2.3.2. Diabetes mellitus tipo 2

Mais de 90 % dos casos de DM correspondem ao tipo 2 da doença, uma patologia marcada pela secreção deficiente de insulina pelas células β situadas no pâncreas, resistência dos tecidos à insulina e uma resposta compensatória na produção de insulina²⁶.

Nesta doença, a resistência à insulina contribui para o aumento da produção de glicose no fígado e diminuição da sua absorção nos músculos e tecido adiposo. Além disso, a disfunção das células β resulta na redução da secreção de insulina, tornando-se insuficiente para a manutenção dos níveis fisiológicos de glicose em circulação no sangue. Tanto um fenômeno como o outro poderão estar presentes numa fase inicial da doença, sendo que, quando em simultâneo, amplificam o cenário de hiperglicemia, levando à progressão da doença.

Os fatores de risco associados incluem uma combinação complexa de fatores genéticos, metabólicos e ambientais que interagem entre si, contribuindo para o desenvolvimento da doença. Apesar da predisposição individual, causada por fatores não modificáveis (dada a forte base genética) há evidências que sugerem que muitos casos da doença podem ser prevenidos através da melhoria de fatores de risco modificáveis, como obesidade, sedentarismo e dietas não saudáveis. Existem dois tipos de perfil possíveis: o perfil de risco positivo, caracterizado por um estado de normoglicemia, e o perfil de risco negativo, no qual se verifica a disfunção da célula β e insulinoresistência. Quando se verifica a disfunção das células β no pâncreas e/ou resistência à insulina no fígado, levando ao aumento da produção de glicose, bem como no músculo esquelético ou tecido adiposo, provocando a diminuição da captação da glicose nestes tecidos, desenvolve-se uma situação de hiperglicemia²².

3. Doença de Alzheimer

3.1. Caracterização e epidemiologia

“Demência” é o termo geralmente utilizado para referir o declínio cognitivo suficientemente severo ao ponto de interferir com a capacidade de um indivíduo realizar as suas atividades diárias de uma forma independente, sendo que a sua forma mais comum é a DA, a qual representa cerca de dois terços dos casos de demência em pessoas com 65 ou mais anos de idade.

A DA é uma doença neurodegenerativa com um início imprevisível e uma desregulação progressiva das funções comportamental e cognitiva, nas quais se inclui a memória, a compreensão, a capacidade de comunicação, a atenção ou a capacidade de julgamento.

Apesar de haver um reduzido número de casos resultantes de mutações genéticas dominantes, a sua maioria acaba por surgir de forma esporádica, sem qualquer causa genética. No entanto, fatores ambientais e metabólicos são considerados como de risco relativamente ao desenvolvimento de demência²⁷.

Apesar de, aparentemente, a grande maioria dos casos de DA ocorrer de forma espontânea e esporádica, as mutações de três genes – precursor transmembranar da proteína amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2) – levam ao surgimento de uma variante mais rara da doença, a DA familiar, que se instala numa fase mais precoce da vida dos doentes, nomeadamente entre os 30 e os 50 anos²⁸.

A causa que se crê mais provável para DA é a morte celular neuronal, que, geralmente, tem início no córtex entorrinal do hipocampo. Vários fatores de risco têm vindo a ser associados a esta doença, como o envelhecimento. No entanto, existem outros, como doenças traumáticas, depressão, doenças cardiovasculares, o histórico familiar, entre outros. O facto de haver um familiar direto com DA aumenta, em cerca de 10 %, o risco de desenvolver a mesma. Por outro lado, o uso de anti-inflamatórios, atividades de lazer como a leitura, uma dieta saudável e exercício físico são fatores que diminuem o risco de contrair a doença²⁹.

3.2. As fases da doença

DA é, invariavelmente, uma doença progressiva, sendo que a sua evolução difere entre indivíduos, incluindo três etapas:

- Fase pré-clínica;
- *Mild cognitive impairment*;
- Demência.

A esperança média de vida para uma pessoa com 65 ou mais anos com diagnóstico confirmado de DA é de 4 a 8 anos, podendo estender-se até 20 anos, sendo que a principal causa de morte nestes indivíduos é a pneumonia³⁰.

3.2.1. Fase pré-clínica

Nesta fase, os indivíduos que estejam a desenvolver a doença encontram-se, ainda, assintomáticos. Há, no entanto, clara evidência a nível laboratorial, pelo que a identificação dos biomarcadores poderá ajudar ao seu diagnóstico. Sinais de amiloidose, bem como o aumento dos níveis de proteínas Tau no líquido cefalorraquidiano (LCR), poderão servir como

biomarcadores da doença, apesar da sua não especificidade relativamente à DA. Fatores como positividade de ApoE4, aumento das proteínas Tau no LCR, tal como espessamento do córtex entorrinal e volume hipocampal poderão auxiliar na previsão da progressão para a fase seguinte da doença³⁰.

3.2.2. Mild Cognitive Impairment (MCI)

Nesta fase, os doentes apresentam falhas, não só ao nível da memória ou da orientação temporal e espacial, mas também noutros domínios, como a capacidade de comunicar. Apesar destas limitações, estes indivíduos continuam capazes de cumprir as suas funções, socializar, ou seja, continuam a ser capazes de uma vida independente. Nesta fase, além dos já abordados fatores de risco da doença, também a severidade da deficiência no momento do diagnóstico poderá ser considerada um fator de risco preponderante relativamente à progressão para a 3ª fase da doença³¹.

3.2.3. Demência

É nesta fase que os utentes experienciam e sofrem défices incapacitantes ao nível da memória. As alterações ao nível da fala incluem diminuição no débito espontâneo de palavras e circunlóquio no sentido de colmatar palavras que tenham sido esquecidas. São, também, experienciados défices ao nível das capacidades visuais e espaciais, resultando na incapacidade de executar movimentos coordenados (apraxia), resultando em acidentes mais frequentes.

Além de todas estas limitações, entre 20 e 40 % dos indivíduos experiencia, em determinados momentos, alucinações (visuais, mas também olfativas e auditivas) e cerca de 50 % terá comportamentos disruptivos³¹.

3.3. Fisiopatologia

Há dois tipos de alterações neuropatológicas relativas à DA que fornecem evidências acerca da progressão da doença e respetivos sintomas, que se pautam por:

- Lesões positivas (causadas por fenómenos de acumulação), caracterizadas pela acumulação de nódulos neurofibrilares, placas amiloides, entre outros depósitos encontrados nos cérebros de doentes com DA.
- Lesões negativas (causadas por fenómenos de perda), caracterizadas pela atrofia neuronal, resultante da perda sináptica³².

Além destas alterações, há outros fatores, como processos inflamatórios ou o stress oxidativo, capazes de causar neurodegeneração³³.

3.3.1. Placas senis

As placas senis não são mais do que depósitos de proteína β -amiloide ($A\beta$) a nível extracelular, podendo apresentar várias morfologias.

Enzimas proteolíticas, como a β -secretase ou a γ -secretase, são responsáveis pela biossíntese dos depósitos desta proteína a partir do APP³³⁻³⁵. Estas enzimas clivam o APP em vários fragmentos de aminoácidos que atingem as formas finais $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$. Existem vários tipos de monómeros $A\beta$, incluindo longas e insolúveis fibras amiloides que se acumulam, dando origem a placas amiloides que se podem espalhar ao longo do cérebro. A proteína $A\beta$ desempenha um papel preponderante ao nível da função neurológica e da neurotoxicidade pelo que, a sua acumulação em pontos como o hipocampo, amígdala ou córtex cerebral pode estimular a microglia, causando danos nos axónios e dendrites, bem como perda sináptica^{36, 37}.

3.3.2. Nódulos neurofibrilares (NFTs)

Os nódulos neurofibrilares são filamentos de proteína Tau hiperfosforilados que se dobram sobre si, dando origem a filamentos helicoidais emparelhados (PHF) e acumulando citoplasma neuropericarial, axónios e dendrites, o que levará à perda de microtúbulos e proteínas associadas à tubulina.

As proteínas Tau hiperfosforiladas são o constituinte mais abundante dos NFT, nos cérebros de indivíduos com DA e a sua evolução reflete-se nos vários estágios morfológicos dos NFTs:

- Fase pré-nódulo – fase em que as proteínas Tau fosforiladas são acumuladas no compartimento somatodendrítico, sem que haja formação de PHF;
- NFTs maduros – caracterizados pela agregação de filamentos de proteína Tau com deslocação dos núcleos para a periferia do soma;
- Nódulos extracelulares – resultam da perda neuronal devido a grandes amontoados de proteína Tau filamentosa com resistência parcial à proteólise³⁸.

3.3.3. Perda sináptica

O dano sináptico ao nível do neocórtex e sistema límbico leva a perda de memória e é, geralmente, observada em fases precoces da doença. Este processo envolve vários mecanismos, como defeitos no transporte axonal, danos mitocondriais, stress oxidativo, entre outros processos que, eventualmente, levam à perda de dendrites, terminais pré-sinápticos e distrofia dos axónios³⁹.

As proteínas sinápticas, como neurogranina, proteína neuronal pós-sináptica, VILIP-1 (visinin-like protein-1) ou sinaptotagmina-1, podem servir como biomarcadores para a detecção de perda sináptica, bem como para avaliação da sua severidade⁴⁰.

3.4. As causas da doença

A DA é considerada uma doença multifatorial associada a variados fatores de risco, como o aumento da idade, fatores genéticos, lesões a nível craniano, infeções, doenças cardiovasculares ou até fatores ambientais (Figura 3).

A causa da doença é, no entanto, ainda desconhecida. Ao longo dos anos, várias foram as hipóteses propostas, porém há algumas que se pensa corresponderem à causa principal: alguns autores acreditam que o fator preponderante é o dano da função colinérgica; outros, por outro lado, pensam que o principal fator é a alteração da produção e processamento da proteína $A\beta^{41, 42}$. Crê-se que também a disfunção das proteínas Tau pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da doença. Além disso, também as hipóteses neurovascular e inflamatória são tidas em conta a este nível da discussão.

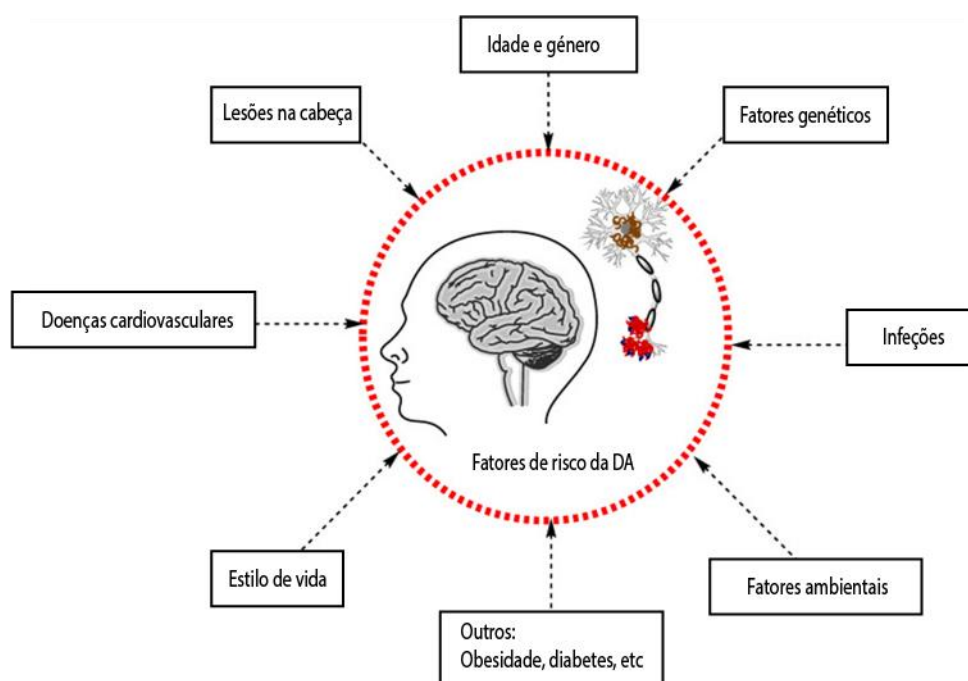


Figura 1 - Fatores de risco relativos à Doença de Alzheimer (adaptado de [32]).

3.4.1. Hipótese amiloide

Desde cedo se reconheceu o importante papel que a deposição anormal de placas $A\beta$ desempenha no Sistema Nervoso Central (SNC), havendo uma forte correlação relativamente à demência. No entanto, mais recentemente, provou-se que, mesmo em cérebros ditos saudáveis, à medida que estes envelhecem, há acumulação das ditas placas. Isto levantou a

questão sobre se, efetivamente, a deposição das placas A β seria, por si só, a principal causa do início da DA⁴³.

Em condições normais, a proteína A β é cindida a partir da APP pelas β e γ -secretases e libertada no exterior da célula, onde é rapidamente degradada e/ou removida. No entanto, em idades avançadas, a capacidade metabólica de degradação de proteína A β encontra-se diminuída, ocorrendo, por isso, a sua acumulação. A β 40 e A β 42 são os principais componentes da A β acumulada. O aumento da razão de A β 42 e A β 40 induz a formação de fibrilhas amiloides que, acumuladas, originam as placas senis, causando neurotoxicidade e induzem a patologia Tau, levando a morte celular e neurodegeneração⁴⁴.

3.4.2. Hipótese colinérgica

A Acetilcolina (ACh) é sintetizada no citoplasma dos neurónios colinérgicos através da junção da colina e da acetil-coenzima A pela enzima Colina Acetiltransferase (ChAT) e é transportada para as vesículas sinápticas pelo Transportador Vesicular de Acetilcolina (VAcHT).

No cérebro, a ACh está envolvida em várias funções e processos fisiológicos críticos, como a memória, a informação sensorial, entre outros⁴².

Na DA, verificou-se a degradação de neurónios colinérgicos, causando perda de funções como a cognitiva ou a memória. Acredita-se que a acumulação de placas amiloides afeta a neurotransmissão colinérgica, causando a redução do *uptake* de colina e a libertação de ACh. Vários estudos demonstraram que a perda sináptica colinérgica, associada à formação de placas A β está relacionada com a neurotoxicidade⁴³.

3.4.3. Hipótese tau

A proteína Tau é uma das proteínas associadas aos microtúbulos e regula a associação de tubulina. No cérebro humano são expressas seis isoformas resultantes de *splicing* alternativo do mRNA, com ou sem os exões 2, 3 e 10, sendo que este último contém a região de ligação do microtúbulo. A inserção do exão 10 permite a produção da isoforma 4R, enquanto a isoforma 3R é produzida sem o dito exão. O cérebro humano adulto é capaz de expressar tanto a isoforma 3R como a 4R, que se localizam principalmente nos axónios dos neurónios⁴⁴.

Em cérebros com DA, as isoformas 3R e 4R da Tau são acumuladas num estado de hiperfosforilação³³.

Estruturalmente, é possível observar fibrilhas únicas que, periodicamente, aparecem como PHF⁴³. Estas estruturas patológicas são referidas como NFTs se se formarem em corpos celulares e como filamentos se tiverem origem em dendrites ou axónios.

Esta expansão da patologia da Tau está fortemente correlacionada com a extensão dos sintomas a nível cognitivo. Estudos de Tomografia de Emissão Positiva (PET) mostraram que os padrões espaciais da Tau estão intimamente ligados aos padrões de neurodegeneração e apresentação clínica em indivíduos com DA⁴⁵ e o declínio cognitivo é indicador de patologia ao nível da Tau e, de forma indireta, de níveis elevados de A β ⁴⁶. Além disso, reportou-se que as lesões provenientes da Tau ocorrem de forma prévia, relativamente à acumulação A β e, portanto, a progressão da DA está fortemente associada à patologia Tau⁴⁷.

3.4.4. Hipótese neurovascular

A hipoperfusão cerebral pode ser descrita como uma atividade hemodinâmica instável que pode progredir, impactando negativamente o metabolismo celular no cérebro e a função cognitiva.

A diminuição progressiva do Fluxo Sanguíneo Cerebral (FSC) é pior quando se atinge o Limiar Crítico de Hipoperfusão Cerebral (CATCH). Pode ser considerado como o início da insuficiência do FSC, que atinge um limiar onde a deterioração hemodinâmica se evidencia perante o desequilíbrio entre o FSC e as necessidades neuronais. A deterioração hemodinâmica prolongada danifica as células endoteliais que regulam a reatividade do FSC e do tónus vascular, além de afetar as vias de sinalização entre astrócitos e neurónios⁴⁸.

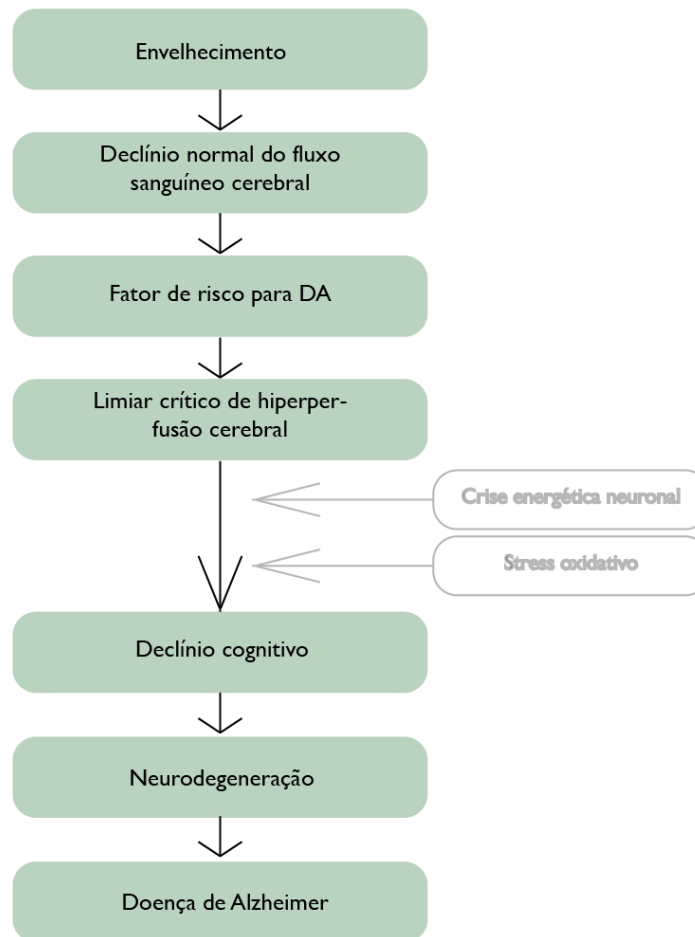


Figura 2 - A neurodegeneração proveniente da hipoperfusão (adaptado de [48]).

3.4.5. Hipótese inflamatória

A inflamação é uma resposta imunológica vital contra um conjunto de fatores, como infecção, trauma ou doença. Naturalmente, a sua falha provoca efeitos prejudiciais graves. Numa resposta eficaz, ocorre o recrutamento de células imunes mediante mecanismos pró-inflamatórios para as áreas afetadas, onde vão promover um conjunto de ações como aumento da vascularização, recrutamento de células adicionais ou iniciar o processo de fagocitose. A resolução da inflamação, quando a ameaça que lhe deu início é neutralizada com sucesso, envolve o aumento da expressão de mediadores anti-inflamatórios⁴⁹.

No cérebro, que possui as suas próprias células imunes, a microglia, ocorrem mecanismos semelhantes. Em cérebros saudáveis, a microglia participa em várias funções, desde a manutenção das sinapses à regulação da função cognitiva. No contexto de resposta imunológica, este conjunto de células recebe estímulos patológicos, segundo os quais desenvolve respostas inflamatórias, e atua na fagocitose⁵⁰.

De forma semelhante ao funcionamento da microglia, também os astrócitos desempenham papéis importantes na manutenção da estrutura e funcionamento do cérebro⁵¹.

Estudos recentes indicam que a produção da citocina Interleucina 33 (IL-33) por estas células é uma importante etapa do desenvolvimento do circuito neuronal⁵².

As células neuronais expressam vários recetores e moléculas inflamatórias. Os sinais inflamatórios, conseqüentemente, promovem a ativação das proteínas cinases e fosfatases que, por sua vez, regulam a fosforilação das proteínas Tau⁵³.

Deste modo, a inflamação crónica apresenta potencial para desencadear o início e progressão da DA com base na patologia das proteínas Tau.

4. Possíveis ligações entre Diabetes mellitus e défice cognitivo

4.1. Diabetes e o declínio cognitivo

Uma análise recente de 14 estudos envolvendo 2,3 milhões de indivíduos e englobando mais de 100 000 casos de demência concluiu que a DM está associada a um aumento de 60 % no risco de demência. No caso de situações de demência vascular, também em doentes com DM, verificou-se uma incidência superior nas mulheres comparativamente aos homens, representando, respetivamente, um aumento de risco de 120 % e 70 %⁵⁴.

Num estudo com indivíduos com história familiar de DA, os doentes com DM exibiram um maior declínio a nível cognitivo após o início da DA⁵⁵. Em doentes com DA de origem esporádica, os doentes com DM e alterações patológicas a nível da função cerebral significativas exibiram menor capacidade cognitiva quando comparados com doentes que apenas apresentavam alterações cerebrais⁵⁶. Mesmo em indivíduos sem DA, o declínio cognitivo é mais acentuado entre aqueles com DM comparativamente com os grupos controlo⁵⁷.

4.2. Diabetes e a atrofia cerebral

Nos últimos anos, verificou-se que a DM provoca a atrofia da matéria cerebral, isto é, a redução do seu volume⁵⁸. A perda de matéria cinzenta ocorre nos lobos frontal e temporal, bem como no córtex cingulado anterior, enquanto a perda de matéria branca ocorre também em zonas adjacentes. Mesmo em jovens adultos, a hiperglicemia está associada à atrofia cerebral⁵⁹.

Em estudos realizados em modelos animais verificou-se que a neurodegeneração pode ser causada por distúrbios no metabolismo da glucose com aumento substancial dos níveis de A β sobre-expressando APP⁶⁰.

4.3. Diabetes e alterações vasculares cerebrais

A DM provoca o aumento da incidência de alterações vasculares ao nível do cérebro, coração, rins, entre outros órgãos. Estas alterações vasculares são mais frequentemente observadas nos cérebros de indivíduos com DM e DA, comparativamente com aqueles que apenas sofrem de DA⁶¹. A DM provoca o aumento da aterosclerose no cérebro, induzindo, além disso, resistência à insulina e hiperglicemia⁶². A resistência à insulina leva à diminuição da produção de óxido nítrico, provocando a modificação da resposta vasoconstrição/vasodilatação dos vasos sanguíneos. Os monócitos penetram na parede dos vasos sanguíneos, causando inflamação, resultando em arteriosclerose. Os produtos resultantes da glicação avançada (AGEs, do inglês *Advanced Glycation End Products*), bem como níveis elevados de glicémia, resultam no aumento da expressão do *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) nas células endoteliais e subsequente inflamação e redução da produção de óxido nítrico, exacerbando a arteriosclerose. Além disso, cerca de metade dos diabéticos sofre, também, de hipertensão, o que acelera a progressão de lesões vasculares no cérebro⁶³.

4.4. Diabetes, metabolismo cerebral da glucose e sinalização da insulina

Nos humanos, a existência de DM ou hiperglicemia está associada a hipometabolismo cerebral⁶⁴. Alterações no padrão de distribuição de ¹⁸F-fluorodesoxiglicose (¹⁸F-FDG) dependem dos níveis de glicémia sendo que podem aparecer padrões semelhantes à DA em indivíduos com hiperglicemia⁶⁵. Um estudo da ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*) revelou uma captação de ¹⁸F-FDG inferior em doentes com MCI e DM quando comparado com indivíduos apenas com MCI⁶⁶, o que sugere que a DM modifica o metabolismo, a nível cerebral, na fase de pré-demência.

A resistência cerebral à insulina tem vindo a ser reportada em doentes com DA⁶⁷. A expressão da proteína ligadora de IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*), inibindo-o, está aumentada em doentes com neuropatia diabética periférica, indicando que a desregulação da sinalização insulina/IGF também poderá contribuir para a degeneração do SNC induzida pela DM. O mecanismo molecular subjacente requer, no entanto, mais estudos.

4.5. Produtos resultantes da glicação avançada e sinalização RAGE

A glicolipotoxicidade, resultante da hiperglicemia e dislipidemia, desempenha um papel fundamental no desenvolvimento das várias complicações que advêm da DM. Os AGEs foram, inclusive, identificados como uma ligação crucial entre a DM e a DA, uma vez que induzem a expressão do seu recetor, RAGE, que, por sua vez, é, também, recetor de A β ⁶⁸. Os níveis de

RAGE encontram-se aumentados em vários tipos de células nos cérebros com Alzheimer. Também a co-localização de RAGE ao mesmo tempo que A β e Tau é observada⁶⁹.

Além da hiperglicemia, também a dieta se pode revelar uma importante fonte de AGEs. Estudos recentes sugerem que o consumo elevado de AGEs derivados de produtos ricos em gorduras pode aumentar a acumulação dos mesmos nos cérebros de doentes diabéticos e/ou obesos⁷⁰.

4.6. Disfunção mitocondrial

A disfunção mitocondrial é outra possível ligação entre a DM e a DA, uma vez que, aliado ao *stress* oxidativo daí resultante, tem sido recorrentemente observada em indivíduos com ambas as patologias. Além disto, a lesão mitocondrial é um “gatilho” importante na formação do inflamassoma, um complexo multiproteico citoplasmático com a função de sinalizar o processo inflamatório, que será abordado adiante⁷¹.

As mitocôndrias são a maior fonte de Espécies Reativas ao Oxigénio (ROS). A cadeia transportadora de eletrões está fortemente envolvida na geração de energia, onde o oxigénio atua como um aceitador de eletrões. Quando esta cadeia é quebrada, as ROS podem acumular-se em quantidades tóxicas para as células⁷².

A alteração no metabolismo energético e da função mitocondrial são características dos pacientes diabéticos. Perturbações intrínsecas ao nível das mitocôndrias são verificadas em indivíduos obesos e insulinoresistentes, factos comprovados pela observação da redução de ATP no fígado diabético tipo 2⁷³.

Foram identificadas várias anormalidades mitocondriais e metabólicas em neurónios do hipocampo de indivíduos com DA, comparativamente com controlos da mesma idade. Análises morfométricas de cérebros doentes mostram reduções significativas do número de mitocôndrias. Além destas alterações foram acompanhadas de dano oxidativo ao longo da progressão da DA. Na mesma linha, a diminuição da atividade da citocromo oxidase na região cortical. Deficiências nesta enzima, que é fulcral na cadeia transportadora de eletrões, levam ao aumento da produção de ROS, contribuindo para o processo neurodegenerativo⁷⁴.

Evidências sugerem que a A β pode perturbar diretamente o funcionamento das mitocôndrias e contribuir para o défice no metabolismo energético e a morte neuronal verificada na DA. A presença de A β nas mitocôndrias foi associada à desregulação do metabolismo mitocondrial e produção de ROS⁷⁵.

4.7. Inflamação central e periférica

Em diabéticos, a resposta imunológica encontra-se comprometida. Além disso, e tendo em conta o risco de neuropatia, a DM pode, também, afetar a imunidade celular. Vários foram, já, os estudos conduzidos para determinar os mecanismos subjacentes à DM que provocam a disrupção das defesas contra agentes patogénicos, nomeadamente os estímulos de fatores proinflamatórios⁷⁶.

A neuroinflamação emerge como um fator preponderante na patogénese da DA, tendo esta sido observada em modelos cerebrais da dita doença⁷⁷. A microglia é ativada, de forma crónica, na proximidade das placas amiloides. Apesar de diminuir o seu peso através da fagocitose, a inflamação crónica descontrolada resulta na libertação de fatores neurotóxicos, como mediadores inflamatórios e ROS, resultando na exacerbação da DA⁷⁸. A resposta da microglia à inflamação é, geralmente, adaptativa, tendo sido observada indução das citocinas e quimiocinas no hipocampo⁷⁹. Vários estudos reportam a correlação entre a inflamação periférica e o declínio cognitivo. Por exemplo, foram observados marcadores de inflamação periférica em doentes com MCI⁸⁰.

4.8. Dano da Barreira Hematoencefálica (BHE)

A DM é, como dito anteriormente, uma das condições clínicas mais comuns e prevalentes no mundo, causando efeitos prejudiciais no organismo que ainda estão a ser descobertos. No entanto, as neuropatias diabéticas são aceites como um dos efeitos mais prejudiciais, levando à permeabilização da BHE⁸¹.

A BHE é uma membrana endotelial contínua que sela os contactos entre células, revestida por células vasculares e terminações perivasculares de astrócitos. A BHE protege os neurónios de fatores presentes na circulação sistémica e mantém o interior do SNC altamente regulado, condições necessárias para assegurar o correto funcionamento sináptico e neuronal. A sua disrupção permite a passagem de células e patogénicos que, por sua vez, são tóxicos e estão associados a respostas inflamatórias e imunológicas, podendo originar neurodegeneração⁸².

Reportou-se que o envelhecimento causa uma gradual desorganização da BHE no hipocampo, bem como lesões nos pericitos, relacionados com MCI⁸³.

Em ratos, tanto o dano da BHE como a ativação da microglia são causados por obesidade induzida pela dieta⁸⁴. O envelhecimento potencia os efeitos do *stress* oxidativo e a inflamação, bem como os genes envolvidos na formação de A β .

5. Conclusão e Perspetivas Futuras

Apesar do tratamento convencional da DM, totalmente centrado na manutenção e gestão dos valores de glicémia, não podemos olvidar os efeitos a longo prazo que não são diretamente ligados à hiperglicemia e que, à medida que a população envelhece, afetam cada vez mais indivíduos.

Mecanismos como o *stress* oxidativo ou a inflamação estão comumente presentes, não só na DM, mas também na DA. Com a disponibilidade de um cada vez mais amplo leque de fármacos direcionados à DM e respetivas complicações, a esperança de vida de indivíduos diabéticos é cada vez maior.

Aos dias de hoje, a relação entre a DM e a DA não é, ainda, conclusiva. No entanto, à medida que vão surgindo e sendo realizados cada vez mais estudos, a tendência é para que no futuro, seja ele mais ou menos próximo, esta relação seja clarificada. Nos próximos anos, e também devido ao envelhecimento da população, os sistemas de saúde, globalmente, serão confrontados com o aumento da população diabética com DA⁸⁵.

À medida que a idade avança, a maioria dos indivíduos diabéticos experiencia sintomas de um largo espectro, desde disfunção subtil e quase impercetível, a demência e perda de memória. Esta perda gradual de capacidade cognitiva em doentes diabéticos de maior idade ameaça e coloca em causa a sua independência, uma vez que leva à incapacidade para a realização de determinadas tarefas, nomeadamente a monitorização da glucose ou o ajuste dos horários e administração de insulina. A perda de peso, tal como o controlo agressivo da glicémia, não é uma estratégia de intervenção ideal em idosos⁸⁶. Deve, por isso, haver um incentivo à continuação do estudo dos mecanismos comuns à DM e neurodegeneração para que, num futuro próximo, seja possível desenvolver estratégias e agentes terapêuticos que retardem o declínio cognitivo e permitam uma maior qualidade de vida.

Referências Bibliográficas

1. Umegaki, Hiroyuki - **Neurodegeneration in Diabetes Mellitus**. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. (2012). 258–265. doi: 10.1007/978-1-4614-0653-2_19.
2. Hebert, Liesi E. et al. - **Alzheimer disease in the United States (2010–2050) estimated using the 2010 census**. *Neurology*. (2013) 1778–1783. doi: 10.1212/WNL.0B013E31828726F5.
3. Alzheimer's Association - **2014 Alzheimer's disease facts and figures** - *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*. (2014) 47-92. doi: 10.1016/J.ALZ.2014.02.001.
4. Baglietto-Vargas, David et al. - **Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk**. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. (2016) 272–287. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.005.
5. **Facts & figures** - [Consult. 18 jul. 2021]. Disponível em <https://idf.org/about/diabetes/what-is-diabetes/facts-figures.html>
6. Padhi, Santwana; Nayak, Amit K.; Behera, Anindita - **Type II diabetes mellitus: a review on recent drug-based therapeutics**. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. (2020). 110708. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110708.
7. Merino, Beatriz et al. - **Intestinal fructose and glucose metabolism in health and disease**. *Nutrients*. (2020) 1–35. doi: 10.3390/nu12010094.
8. Ellingwood, Sarah S.; Cheng, Alan - **Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases**. *The Journal of Endocrinology*. (2018) 131–141. doi: 10.1530/JOE-18-0120.
9. Rorsman, Patrik; Braun, Matthias - **Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets**. *Annual Review of Physiology*. (2013) 155–179. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183754.
10. Marty, Nell; Dallaporta, Michel; Thorens, Bernard - **Brain Glucose Sensing, Counterregulation, and Physiology**. *Physiology*. (2007) 241–251. doi: 10.1152/physiol.00010.2007.
11. Kellett, George L. et al. - **Sugar absorption in the intestine: The role of GLUT2**. *Annual Review of Nutrition*. (2008) 35–54. doi: 10.1146/annurev.nutr.28.061807.155518.

12. Wright, Ernest M.; Hirayama, Bruce A.; Loo, Donald D. F. - **Active sugar transport in health and disease.** *Journal of Internal Medicine.* (2007) 32–43. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01746.x.
13. Dyer, J.; Hosie, K. B.; Shirazi-Beechey, S. P. - **Nutrient regulation of human intestinal sugar.** *BMJ Journals.* (1997) 56–59. doi: 10.1136/gut.41.1.56
14. Ducroc, Robert *et al.* - **Luminal leptin induces rapid inhibition of active intestinal absorption of glucose mediated by sodium-glucose cotransporter I.** *Diabetes.* (2005) 348–354. doi: 10.2337/diabetes.54.2.348.
15. Marty, Nell; Dallaporta, Michel; Thorens, Bernard - **Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis.** *Physiology (Bethesda)* (2007) 312–319. doi: 10.1152/physiol.00010.2007
16. Tobin, Vanessa *et al.* - **Insulin Internalizes GLUT2 in the Enterocytes of Healthy but Not Insulin-Resistant Mice.** *Diabetes.* (2008) 1–8. doi: 10.2337/db07-0928.
17. Nauck, Michael A.; Meier, Juris J. - **The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions.** *The Lancet Diabetes and Endocrinology.* (2016) 525–536. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00482-9.
18. Muscelli, Elza. *et al.* - **Separate impact of obesity and glucose tolerance on the incretin effect in normal subjects and type 2 diabetic patients.** *Diabetes.* (2008) 1340–1348. doi: 10.2337/DB07-1315.
19. Atsarou, Anastasia *et al.* - **Type 1 diabetes mellitus.** *Nature Reviews Disease Primers.* (2017) 1–18. doi: 10.1038/nrdp.2017.16.
20. Roberts, Mary S. *et al.* - **Autoimmune hyperphosphatemic tumoral calcinosis in a patient with FGF23 autoantibodies.** *Journal of Clinical Investigation.* (2018) 5368–5373. doi: 10.1172/JCI122004.
21. Pozzilli, Paolo; Pieralice, Silvia - **Latent autoimmune diabetes in adults: Current status and new horizons.** *Endocrinology and Metabolism.* (2018) 147–159. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.147.
22. Zheng, Yan; Ley, Sylvia H.; Hu, Frank B. - **Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications.** *Nature Reviews Endocrinology.* (2018) 88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.

23. Ziegler, Anette G. *et al.* - **Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: The 2-year analysis of the German BABYDIAB Study.** *Diabetes.* (1999) 460–468. doi: 10.2337/diabetes.48.3.460.
24. Ilonen, Jorma *et al.* - **Patterns of β -cell autoantibody appearance and genetic associations during the first years of life.** *Diabetes.* (2013) 3636–3640. doi: 10.2337/db13-0300.
25. Krischer, Jeffrey P. *et al.* - **The 6-year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study.** *Diabetologia.* (2015) 139–148. doi: 10.1007/s00125-015-3514-y.
26. **IDF Diabetes Atlas 9th edition 2019** - [Consult. 26 ago. 2021]. Disponível em <https://diabetesatlas.org/en/>
27. Huang, Xudong - **Alzheimer's Disease: Drug Discovery** – Brisbane, Australia. Exon Publications. (2020). ISBN 9780645001709.
28. Lane, C. A.; Hardy, J.; Schott, J. M. - **Alzheimer's disease.** *European Journal of Neurology.* (2018) 59–70. doi: 10.1111/ENE.13439.
29. **Alzheimer Disease** - *StatPearls* - NCBI Bookshelf - [Consult. 1 jul. 2021]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
30. Dubois, Bruno *et al.* - **Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria.** *Alzheimer Dementia.* (2016). 292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002.
31. Kumar, Anil *et al.* - **Alzheimer Disease.** *StatPearls.* (2021) 1–27.
32. Breijyeh, Zeinab; Karaman, Rafik - **Comprehensive Review on Alzheimer ' s Disease.** *Molecules.* (2020) 5789. doi: 10.3390/molecules25245789.
33. Serrano-Pozo, Alberto *et al.* - **Neuropathological alterations in Alzheimer disease.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* (2011) 1–23. doi: 10.1101/cshperspect.a006189.
34. Cras, Patrick *et al.* - **Senile plaque neurites in Alzheimer disease accumulate amyloid precursor protein.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* (1991) 7552–7556. doi: 10.1073/pnas.88.17.7552.

35. Perl, Daniel P. - **Neuropathology of Alzheimer's disease.** *Mount Sinai Journal of Medicine.* (2010) 32–42. doi: 10.1002/msj.20157.
36. Armstrong, Richard A. - **The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease.** *Folia Neuropathologica.* (2009) 289–299.
37. Chen, Guo-Fang *et al.* - **Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development.** *Acta Pharmacologica Sinica.* (2017) 1205–1235. doi: 10.1038/aps.2017.28.
38. Metaxas, Athanasios; Kempf, Stefan J. - **Neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease: Elucidation of the molecular mechanism by immunohistochemistry and tau protein phospho-proteomics.** *Neural Regeneration Research.* (2016). 1579–1581. doi: 10.4103/1673-5374.193234.
39. Overk, Cassia R.; Masliah, Eliezer - **Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease.** *Biochemical Pharmacology.* (2014) 508–516. doi: 10.1016/j.bcp.2014.01.015.
40. Lleó, Alberto *et al.* - **Changes in synaptic proteins precede neurodegeneration markers in preclinical Alzheimer's disease cerebrospinal fluid.** *Molecular and Cellular Proteomics.* (2019) 546–560. doi: 10.1074/mcp.RA118.001290.
41. Ikeda, Tokuhei; Yamada, Masahito - **Risk factors for alzheimer disease.** [Factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer]. *Brain and Nerve.* (2019) 87–105.
42. Anand, Preet; Singh, Baldev - **A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease.** *Archives of Pharmacal Research.* (2013) 375–399. doi: 10.1007/s12272-013-0036-3.
43. Paroni, Giulia; Bisceglia, Paola; Seripa, Davide - **Understanding the Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease.** *Journal of Alzheimer's Disease.* (2019). 493-510 doi: 10.3233/JAD-180802.
44. Kametani, Fuyuki; Hasegawa, Masato - **Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease.** *Frontiers in Neuroscience.* (2018). 25. doi: 10.3389/fnins.2018.00025.
45. Crowther, Tony; Goedert, Michel; Wischik, Claude M. - **The repeat region of microtubule-associated protein tau forms part of the core of the paired helical**

- filament of Alzheimer's disease.** *Annals of Medicine.* (1989). 127-32. doi: 10.3109/07853898909149199.
46. Schöll, Michael et al. - **Biomarkers for tau pathology.** *Molecular and Cellular Neuroscience.* (2019) 18–33. doi: 10.1016/j.mcn.2018.12.001.
47. Braak, Heiko; Tredici, Kelly del - **The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease.** *Brain.* (2015) 2814–2833. doi: 10.1093/brain/awv236.
48. La Torre, Jack de - **The Vascular Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Key to Preclinical Prediction of Dementia Using Neuroimaging.** *Journal of Alzheimer's disease: Journal of Alzheimer's Disease.* (2018) 35–52. doi: 10.3233/JAD-180004.
49. Newcombe, Estella A. et al. - **Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease.** *Journal of Neuroinflammation.* (2018) 1–26. doi: 10.1186/s12974-018-1313-3.
50. Tay, Tuan Leng et al. - **A new fate mapping system reveals context-dependent random or clonal expansion of microglia.** *Nature Neuroscience.* (2017) 793–803. doi: 10.1038/NN.4547.
51. Livne-Bar, Izhar et al. - **Astrocyte-derived lipoxins A₄ and B₄ promote neuroprotection from acute and chronic injury.** *Journal of Clinical Investigation.* (2017) 4403–4414. doi: 10.1172/JCI77398.
52. Vainchtein, Ilia D. et al. - **Astrocyte-derived Interleukin-33 promotes microglial synapse engulfment and neural circuit development.** *Science.* (2018) 1269–1273. doi: 10.1126/science.aal3589.
53. Kitazawa, M. et al. - **Lipopolysaccharide-induced inflammation exacerbates tau pathology by a cyclin-dependent kinase 5-mediated pathway in a transgenic model of Alzheimer's disease.** *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* (2005) 8843–8853. doi: 10.1523/jneurosci.2868-05.2005.
54. Zilliox, Lindsay A. et al. - **Diabetes and cognitive impairment.** *Current Diabetes Reports.* (2016). 87. doi: 10.1007/s11892-016-0775-x.
55. Takeda, Shuko et al. - **Diabetes-accelerated memory dysfunction via cerebrovascular inflammation and A β deposition in an Alzheimer mouse**

- model with diabetes.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* (2010) 7036–7041. doi: 10.1073/pnas.1000645107.
56. Roberts, Rosebud O. *et al.* - **Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment.** *Neurology.* (2014) 1132–1141. doi: 10.1212/WNL.000000000000269.
57. Aguirre-Acevedo, Daniel C. *et al.* - **Cognitive decline in a colombian kindred with autosomal dominant Alzheimer disease a retrospective cohort study.** *JAMA Neurology.* (2016) 431–438. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4851.
58. Abner, Erin L. *et al.* - **Diabetes is associated with cerebrovascular but not Alzheimer's disease neuropathology.** *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association.* (2016) 882–889. doi: 10.1016/j.jalz.2015.12.006.
59. Sato, Naoyuki; Morishita, Ryuichi - **Brain alterations and clinical symptoms of dementia in diabetes: A β /tau-dependent and independent mechanisms.** *Frontiers in Endocrinology.* (2014) 1–8. doi: 10.3389/fendo.2014.00143.
60. Shinohara, Mitsuru; Sato, Naoyuki - **Bidirectional interactions between diabetes and Alzheimer's disease.** *Neurochemistry International.* (2017) 296–302. doi: 10.1016/j.neuint.2017.04.020.
61. Kalaria, Raj N. - **Neurodegenerative disease: Diabetes, microvascular pathology and Alzheimer disease.** *Nature Reviews Neurology.* (2009) 305–306. doi: 10.1038/nrneurol.2009.72.
62. Schmidt, A. M. *et al.* - **Advanced glycation endproducts interacting with their endothelial receptor induce expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in cultured human endothelial cells and in mice: A potential mechanism for the accelerated vasculopathy of diabetes.** *Journal of Clinical Investigation.* (1995) 1395–1403. doi: 10.1172/JCII18175.
63. Bouchi, Ryotaro *et al.* - **Silent cerebral infarction is associated with the development and progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes.** *Hypertension Research.* (2010) 1000–1003. doi: 10.1038/hr.2010.122.
64. Roberts, Rosebud O. *et al.* - **Diabetes and elevated hemoglobin a1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation.** *Journal of Nuclear Medicine.* (2014) 759–764. doi: 10.2967/jnumed.113.132647.

65. Roberts, Rosebud O. *et al.* - **Untreated type 2 diabetes and its complications are associated with subcortical infarctions.** *Diabetes Care.* 1 (2011) 184–186. doi: 10.2337/dc10-0602.
66. Li, Wei *et al.* - **Type 2 diabetes mellitus is associated with brain atrophy and hypometabolism in the ADNI cohort.** *Neurology.* (2016) 595–600. doi: 10.1212/WNL.0000000000002950.
67. Talbot, Konrad *et al.* - **Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer’s disease patients is associated with IGF-I resistance, IRS-I dysregulation, and cognitive decline.** *Journal of Clinical Investigation.* (2012) 1316–1338. doi: 10.1172/JCI59903DS1.
68. Srikanth, Velandai *et al.* - **Advanced glycation endproducts and their receptor RAGE in Alzheimer’s disease.** *Neurobiology of Aging.* (2011) 763–777. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.04.016.
69. Sasaki, N. *et al.* - **Immunohistochemical distribution of the receptor for advanced glycation end products in neurons and astrocytes in Alzheimer’s disease.** *Brain Research.* (2001) 256–262. doi: 10.1016/S0006-8993(00)03075-4.
70. West, Rebecca K. *et al.* - **Dietary advanced glycation end products are associated with decline in memory in young elderly.** *Mechanisms of Ageing and Development.* (2014). 10. doi: 10.1016/j.mad.2014.07.001.
71. Gurung, Prajwal; Lukens, John R.; Kanneganti, Thirumala-Devi - **Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome.** *Trends in Molecular Medicine.* (2015) 193–201. doi: 10.1016/j.molmed.2014.11.008.
72. Dostert, Catherine *et al.* - **Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica.** *Science (New York, N.Y.).* (2008) 674–677. doi: 10.1126/SCIENCE.1156995.
73. Pinti, Mark V. *et al.* - **Mitochondria Dysfunction in Aging and Metabolic Diseases: Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis.** *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism.* (2019) 268. doi: 10.1152/AJPENDO.00314.2018.
74. Zhao, Yan; Zhao, Baolu - **Oxidative Stress and the Pathogenesis of Alzheimer’s Disease.** *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* (2013). doi: 10.1155/2013/316523.

75. Caspersen, Casper *et al.* - **Mitochondrial A β : a potential focal point for neuronal metabolic dysfunction in Alzheimer's disease.** *The FASEB Journal.* (2005) 2040–2041. doi: 10.1096/FJ.05-3735FJE.
76. Bberbudi, Afiat *et al.* - **Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System.** *Current Diabetes Reviews.* (2020) 442. doi: 10.2174/1573399815666191024085838.
77. Wright, Amanda L. *et al.* - **Neuroinflammation and neuronal loss precede A β plaque deposition in the hAPP-J20 mouse model of Alzheimer's disease.** *PLoS ONE.* (2013). 59586. doi: 10.1371/journal.pone.0059586.
78. Di Filippo, Massimiliano *et al.* - **Effects of central and peripheral inflammation on hippocampal synaptic plasticity.** *Neurobiology of Disease.* (2013) 229–236. doi: 10.1016/j.nbd.2012.12.009.
79. Skelly, Donal T. *et al.* - **A Systematic Analysis of the Peripheral and CNS Effects of Systemic LPS, IL-1 β , [corrected] TNF- α and IL-6 challenges in C57BL/6 Mice.** *PLoS ONE.* (2013). 69123. doi: 10.1371/journal.pone.0069123.
80. Bermejo, Paloma *et al.* - **Differences of peripheral inflammatory markers between mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.** *Immunology Letters.* (2008) 198–202. doi: 10.1016/j.imlet.2008.02.002.
81. Dyken, Peter Van; Lacoste, Baptiste - **Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood–Brain Barrier.** *Frontiers in Neuroscience.* (2018). 930. doi: 10.3389/FNINS.2018.00930.
82. Sweeney, Melanie D.; Sagare, Abhay P.; Zlokovic, Berislav V. - **Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders.** *Nature reviews. Neurology.* (2018) 133. doi: 10.1038/nrneuro.2017.188.
83. Montagne, Axel *et al.* - **Blood-Brain Barrier Breakdown in the Aging Human Hippocampus.** *Neuron.* (2015) 296–302. doi: 10.1016/j.neuron.2014.12.032.
84. Tucsek, Zsuzsanna *et al.* - **Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: Effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease.** *Journals of Gerontology - Series A.* (2014) 1212–1226. doi: 10.1093/gerona/glt177.

85. Han, Weiping; Li, Cai - **Linking type 2 diabetes and Alzheimer's disease.** *Proceedings of the National Academy of Sciences.* (2010) 6557–6558. doi: 10.1073/pnas.1002555107.
86. Kirkman, MS. *et al.* - **Diabetes in older adults: a consensus report.** *Journal of the American Geriatrics Society.* (2012) 2342–2356. doi: 10.1111/jgs.12035.