



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Catarina Correia Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies - Recent Therapeutic Strategies for Alzheimer’s Disease” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Dora Isabel de Assunção Pereira, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Catarina Correia Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies – Recent Therapeutic Strategies for Alzheimer’s Disease” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Dora Isabel de Assunção Pereira, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021

Eu, Catarina Correia Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016228847, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies – Recent Therapeutic Strategies for Alzheimer’s Disease” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 14 de julho de 2021.

Catarina Correia Oliveira

(Catarina Correia Oliveira)

Agradecimentos

Aos meus pais, por me apoiarem sempre nas minhas decisões, pela confiança que depositam em mim, por todas as lições de vida e por todo o apoio incondicional dado durante toda a minha vida.

À minha irmã, por me ter ensinado a crescer, por todas as lições e conselhos, por ser o meu amparo e, principalmente, por ser a melhor irmã do mundo.

Aos meus avós, pela sabedoria partilhada, pela felicidade transmitida, pela preocupação e por desejarem e acreditarem sempre no meu sucesso.

Aos meus amigos, autores de bons momentos acompanhados de muitas gargalhadas, por me fazerem sentir bem.

Às minhas madrinhas, Sofia e Ana Isabel, pela paciência, pela partilha, pelos sábios conselhos e por toda a ajuda dada durante o meu percurso académico.

À minha afilhada, Rute, por todos os momentos inesquecíveis, pelos desabafos e pelas gargalhadas sem fim.

À minha orientadora interna, Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete, por todo o apoio, auxílio, disponibilidade e dedicação que proporcionou para a elaboração da minha monografia.

À Doutora Marília João Rocha e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, por toda a atenção disponibilizada e por todos os ensinamentos, dando-me a oportunidade de conhecer a prática farmacêutica no âmbito hospitalar.

A toda a equipa da Farmácia Dias Amaral, pela integração, pelo acompanhamento e por todos os conhecimentos transmitidos ao longo do estágio.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e a todo o corpo docente, pela contribuição na minha formação e por ser uma instituição de ensino excepcional.

A Coimbra, por me ter proporcionado as melhores amizades e os melhores momentos vividos ao longo destes 5 anos.

Um grande obrigada!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	9
Resumo	10
Abstract.....	10
1. Introdução	11
2. Análise SWOT relativa ao estágio em farmácia comunitária.....	13
2.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	13
2.1.1. Crescimento pessoal e profissional.....	13
2.1.2. Período de tempo no <i>backoffice</i>	14
2.1.3. Farmácia rural	14
2.1.4. Consolidação e aplicação da aprendizagem teórica na prática exercida	14
2.1.5. Variedade de produtos na farmácia	15
2.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	15
2.2.1. Dificuldade em associar a substância ativa ao nome comercial.....	15
2.2.2. Insegurança inicial no aconselhamento farmacêutico.....	15
2.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	16
2.3.1. <i>Software 4DigitalCare Lda</i>	16
2.3.2. Variedade de serviços disponibilizados pela farmácia	16
2.3.3. Preparação da medicação a utentes do lar.....	17
2.3.4. Pandemia COVID-19.....	17
2.4. Ameaças (<i>Threats</i>).....	18
2.4.1. Ausência de formações presenciais.....	18
3. Casos Clínicos.....	18
4. Considerações Finais.....	20
5. Referências Bibliográficas.....	21
6. Anexos.....	23

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas.....	27
Resumo	28
Abstract.....	28
1. Introdução	29
2. Análise SWOT relativa ao estágio em farmácia hospitalar	31
2.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	31
2.1.1. Participação em vários setores dos SF	31
2.1.2. Organização do plano de estágio.....	32
2.1.3. Estágio na UPC	32
2.1.4. Duração do estágio na UMIV e na UPMNE	32
2.1.5. Simulação da preparação de um radiofármaco.....	33
2.1.6. Consolidação e aplicação da aprendizagem teórica na prática profissional.....	33

2.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	33
2.2.1. Estágio observacional	33
2.2.2. Duração do estágio e impossibilidade de participar em todos os setores	34
2.2.3. Impossibilidade de observar algumas atividades.....	34
2.2.4. Ausência de um orientador pré-definido.....	34
2.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	34
2.3.1. Visualização e acompanhamento de cintigrafias e exames PET-CT.....	34
2.3.2. Adequação do curso às perspectivas profissionais futuras.....	35
2.3.3. Pandemia COVID-19.....	35
2.3.3.1. Posto de vacinação COVID-19.....	35
2.3.3.2. Voluntariado para apoio na vigilância epidemiológica da COVID-19	36
2.4. Ameaças (<i>Threats</i>).....	36
2.4.1. Pandemia COVID-19.....	36
2.4.2. Ausência de colóquios, conferências e simpósios	37
3. Considerações Finais.....	38
4. Referências Bibliográficas.....	39
5. Anexos.....	40

Parte III – Monografia “Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies – Recent Therapeutic Strategies for Alzheimer’s Disease”

List of abbreviations.....	49
Abstract.....	50
Resumo	51
1. Introduction	52
2. Alzheimer’s disease: symptoms and signals.....	53
2.1 Epidemiology and prevalence.....	54
2.2 Early-onset, late-onset and progression of Alzheimer’s disease	55
2.3 Risk factors.....	56
2.4 Etiology and pathophysiology.....	57
2.4.1 Amyloid cascade hypothesis	58
2.4.1.1 Amyloid fibril structure	60
2.4.1.2 Metallic hypothesis	61
2.4.2 Tau protein hypothesis	61
2.4.3 Neurochemical hypothesis.....	61
2.4.4 Chronic inflammation hypothesis	62
2.4.5 Other related theories.....	62
2.5 Diagnosis of Alzheimer’s disease	63
3. Therapeutic strategies	64
3.1 Current therapies.....	64
3.2 Recent therapeutic strategies for Alzheimer’s disease – Immunotherapy	65
3.2.1 Active and passive immunization	65

3.2.2 Monoclonal antibodies	65
3.2.2.1 Anti-amyloid- β monoclonal antibodies as recent therapeutic strategies for Alzheimer's disease.....	66
3.2.2.1.1 Bapineuzumab	66
3.2.2.1.2 Solanezumab	67
3.2.2.1.3 Gantenerumab	67
3.2.2.1.4 Crenezumab	68
3.2.2.1.5 Ponezumab.....	68
3.2.2.1.6 Lecanemab (BAN2401).....	68
3.2.2.1.7 Donanemab.....	68
3.2.2.1.8 Aducanumab	69
3.2.2.2 Safety concerns	71
4. Future perspectives: Aducanumab – a successful case?	72
5. Conclusion.....	73
6. References	74

Índice de Figuras e Tabelas

Parte III – Monografia

Figure 1 – Brain areas most affected by Alzheimer’s disease.	54
Figure 2 – Stages and clinical symptoms of Alzheimer’s disease.	56
Figure 3 – APP processing and cleavage comprises two pathways: physiological (non-amyloidogenic) and pathological (amyloidogenic). In a normal situation, APP cleavage follows the physiological pathway, in which APP acts as a substrate for the enzyme α -secretase, acting on the extracellular domain and releasing the soluble APP α fragment (sAPP α), with important physiological functions. In a pathological situation, APP processing follows the amyloidogenic pathway, in which cleavage is done by β and γ secretases, which can result in soluble APP β fragments (sAPP β) and A β fragments (insoluble), resulting in A β oligomers.	59
Figure 4 – Protein misfolding process involved in various chronic neurodegenerative diseases, such as Alzheimer’s – from monomers to fibrils.	60
Table I – Latest clinical trials and results of anti-amyloid- β monoclonal antibodies for Alzheimer’s disease.	70
Table 2 – Most commonly used instruments in clinical trials to assess cognitive decline in Alzheimer’s disease.	71

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Dias Amaral

Coordenado pela Dra. Dora Isabel de Assunção Pereira

Lista de Abreviaturas

DCI – Denominação Comum Internacional

FC – Farmácia Comunitária

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

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

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culmina com a realização do estágio curricular, onde possibilita ao aluno finalista colocar em prática os conhecimentos que adquiriu, sendo este o seu primeiro contacto com a prática profissional farmacêutica. O presente relatório de estágio reflete a minha prestação e atividade durante o estágio em farmácia comunitária realizado na Farmácia Dias Amaral, com início a 15 de março e terminando a 2 de julho de 2021, com base numa análise que inclui as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças relativamente ao estágio.

Palavras-chave: Estágio curricular, Farmácia comunitária, Farmacêutico, Farmácia Dias Amaral, Análise SWOT.

Abstract

The Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences ends with the curricular internship, which allows the final-year student to put into practice the knowledge acquired, being this his first contact with the pharmaceutical professional practice. This internship report reflects my performance and activity during my internship in community pharmacy at Farmácia Dias Amaral, starting on March 15 and ending on July 2, 2021, based on an analysis that includes the strengths, weaknesses, opportunities and threats related to the internship.

Keywords: Curricular internship, Community pharmacy, Pharmacist, Farmácia Dias Amaral, SWOT analysis.

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) inclui no seu plano de estudos a unidade curricular intitulada de “Estágio Curricular”, onde o finalista tem a oportunidade de colocar em prática o que aprendeu na teoria, permitindo a consolidação dos diversos conhecimentos e a aprendizagem mais aprofundada da prática profissional farmacêutica, sendo este o primeiro contacto com o mercado de trabalho. Deste modo, a fim de concluir mais uma etapa do meu percurso académico, que culmina com a realização do estágio curricular em farmácia comunitária (FC), realizei o estágio na Farmácia Dias Amaral sob a coordenação da Dra. Dora Pereira, com início a 15 de março e término a 2 de julho de 2021, totalizando 648 horas.

Do ponto de vista organizacional, a FC é constituída por uma equipa de pessoas formadas, dirigidas por uma direção técnica assegurada por um farmacêutico, com a capacidade de orientar e aconselhar os utentes relativamente a questões relacionadas com o medicamento e saúde pública, de modo a promover o uso racional do mesmo e garantir a qualidade dos serviços prestados aos utentes, atendendo às suas necessidades. (1)

O farmacêutico é o especialista do medicamento, tendo como principal função promover o seu uso racional. Com o passar dos anos, a atividade do farmacêutico passou a estar mais centrada no cidadão e na comunidade envolvente, passando a designar-se farmacêutico comunitário. (2) Assim, este profissional de saúde é responsável por garantir o acesso ao medicamento e monitorizar o mesmo, no que toca à dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e aconselhamento de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). Para além disso, o farmacêutico assume, também, um papel preponderante na dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), uma vez que são medicamentos exclusivamente dispensados na FC sem necessidade de prescrição médica. (3)

Deste modo, as farmácias são estruturas capazes de prestar cuidados de saúde, onde o farmacêutico se torna o elo de ligação entre o utente e o médico, sendo o único profissional capaz de evitar a deslocação do utente a outras unidades de saúde quando se tratam de transtornos de saúde menores, ao dispensar e aconselhar MNSRM e MNSRM-EF.

A Farmácia Dias Amaral localiza-se na vila de Arazede, concelho de Montemor-o-Velho. A direção técnica encontra-se a cargo da Dra. Dora Pereira, acompanhada por uma equipa jovem e dinâmica. A farmácia apresenta duas áreas distintas: *frontoffice*, onde se tem contacto com os utentes, e *backoffice*, onde este contacto é mínimo e onde a gestão e a regulamentação da

farmácia têm um lugar de destaque. A Farmácia Dias Amaral encontra-se integrada em programas que promovem a preservação do ambiente e a proteção da saúde pública, com destaque para a VALORMED – sociedade sem fins lucrativos responsável pela recolha de resíduos de medicamentos fora de uso e embalagens vazias. (4) Para além disso, também participa no projeto da campanha de recolha de radiografias, que se encontra a cargo da Assistência Médica Internacional.

O presente relatório destina-se a avaliar o estágio em FC realizado na Farmácia Dias Amaral, seguindo uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

2. Análise SWOT relativa ao estágio em farmácia comunitária

A análise SWOT permite avaliar o estágio realizado e as práticas executadas ao longo do mesmo, sendo feita a dois níveis – interno e externo. A nível interno, procuro avaliar os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*) relativos ao estágio. A nível externo, analiso as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) que influenciaram o estágio de modo positivo e negativo, respetivamente.

PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none">• Crescimento pessoal e profissional;• Período de tempo no <i>backoffice</i>;• Farmácia rural;• Consolidação e aplicação da aprendizagem teórica na prática exercida;• Variedade de produtos na farmácia.	<ul style="list-style-type: none">• Dificuldade em associar a substância ativa ao nome comercial;• Insegurança inicial no aconselhamento farmacêutico.
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none">• <i>Software</i> 4DigitalCare Lda.;• Variedade de serviços disponibilizados pela farmácia;• Preparação da medicação a utentes do lar;• Pandemia COVID-19.	<ul style="list-style-type: none">• Ausência de formações presenciais.

2.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1. Crescimento pessoal e profissional

Desde o início do estágio, foi-me depositado um nível de confiança elevado por parte da equipa da Farmácia Dias Amaral, o que me conferiu liberdade para executar as atividades propostas. Assim, ao longo do estágio e, após a aprendizagem de todo o processo envolvido no *backoffice* e no *frontoffice*, tornei-me cada vez mais independente e responsável, uma vez que todas as atividades que realizava eram dotadas de uma responsabilidade acrescida. Deste modo, estes fatores permitiram-me crescer tanto a nível profissional como a nível pessoal.

2.1.2. Período de tempo no *backoffice*

O estágio teve uma duração de 4 meses, com início a 15 de março e término a 2 de julho, totalizando 648 horas. A meu ver, este período de tempo pareceu-me adequado para conhecer e realizar com confiança as atividades do *backoffice* e do *frontoffice*. Um dos aspetos que reconheci como claramente positivo durante o meu estágio foi o facto de ter permanecido cerca de 2 meses no *backoffice*. As atividades que realizei nessa área da farmácia incluíam, maioritariamente, a receção e entrada de encomendas, verificação dos prazos de validade, reposição de *stocks* e arrumação de MSRM, MNSRM e psicotrópicos/estupefacientes, pelo que me foi possível conhecer a localização e a variedade de medicamentos e produtos farmacêuticos que a farmácia dispunha. Assim, ao iniciar o atendimento, este conhecimento permitiu-me minimizar o grau de dificuldade relativamente à identificação e localização dos medicamentos e produtos farmacêuticos, levando a um atendimento mais seguro.

Para além disso, tive a oportunidade de acompanhar o processo envolvido na cedência de psicotrópicos/estupefacientes, que, sendo medicamentos com condições especiais, necessitam de uma atenção e rigor redobrados no que toca à cedência dos mesmos; assim, para uma melhor gestão e controlo, é retirada e arquivada uma listagem mensal com todas as dispensas efetuadas (Anexo I).

2.1.3. Farmácia rural

A Farmácia Dias Amaral é uma farmácia rural, uma vez que se localiza na vila de Arazede; assim, a relação farmacêutico-utente torna-se mais próxima, levando a um maior número de utentes fidelizados. Durante o atendimento, foi claramente visível esta fidelização, o que me permitiu ter mais confiança ao comunicar com os utentes. Para mim, este aspeto revelou-se positivo durante o meu estágio, uma vez que os utentes demonstravam tranquilidade e boa disposição, o que me tornava mais segura e confiante durante o atendimento.

2.1.4. Consolidação e aplicação da aprendizagem teórica na prática exercida

Durante o período de estágio, verifiquei uma consolidação e aplicação dos conhecimentos que adquiri durante o MICF na prática profissional da FC. Relativamente ao atendimento, e, com o apoio de toda a equipa da Farmácia Dias Amaral, consolidei diversos conteúdos abordados nas unidades curriculares de Indicação Farmacêutica, Dermofarmácia e Cosmética, Farmacologia, Farmacoterapia, Preparações de Uso Veterinário e Fitoterapia. Assim, a meu

ver, o plano de estudos de MICF encontra-se bem estruturado e adequado às perspetivas profissionais futuras, tornando-se numa mais-valia à iniciação da profissão farmacêutica e dando-nos as bases fundamentais para o exercício da profissão.

2.1.5. Variedade de produtos na farmácia

Na Farmácia Dias Amaral, para além dos medicamentos, existe uma enorme variedade de produtos dermofarmacêuticos e cosméticos, artigos de higiene, produtos veterinários, puericultura, suplementos alimentares, dispositivos médicos e ortopedia. Consequentemente, aquando do atendimento, essa variedade permite abranger um maior número de utentes e atender às suas necessidades. Em contexto de estágio, este aspeto foi bastante vantajoso e positivo para mim, visto que me levou a expandir conhecimentos sobre os vários produtos disponíveis, levando a um melhor aconselhamento farmacêutico.

2.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.1. Dificuldade em associar a substância ativa ao nome comercial

A Denominação Comum Internacional (DCI) refere-se ao nome não comercial de uma substância ativa farmacológica. Durante o estágio e, principalmente, no atendimento, senti dificuldade em associar a DCI às marcas comerciais existentes no mercado farmacêutico. No entanto, o sistema informático 4DigitalCare Lda., *software* que a farmácia dispõe, apresenta uma ferramenta de pesquisa que nos indica, para além dos diversos laboratórios de genéricos disponíveis na farmácia, as marcas existentes, facilitando a associação das mesmas ao princípio ativo. Deste modo, ao longo do estágio e após a realização de vários atendimentos, esta associação tornou-se menos complicada.

2.2.2. Insegurança inicial no aconselhamento farmacêutico

Quando iniciei o atendimento, principalmente quando se tratava de indicação farmacêutica, senti uma grande insegurança ao aconselhar determinados produtos farmacêuticos e medicamentos para algumas afeções. Por exemplo, na vertente da Veterinária foi onde senti maior dificuldade, visto que existe uma grande diversidade de medicamentos e produtos veterinários, com indicações terapêuticas e regimes posológicos específicos para cada espécie animal, que não são abordados ao longo do MICF. No entanto, com a ajuda de toda a equipa da Farmácia Dias Amaral, consegui ultrapassar essa insegurança; o estágio permitiu-me

alcançar um nível distinto de aprendizagem, principalmente no que toca a Veterinária e a Dermatologia, bem como em afeições relacionadas com o trato respiratório, trato gastrointestinal e em infeções fúngicas e bacterianas.

2.3. Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1. Software 4DigitalCare Lda.

A farmácia dispõe do sistema informático 4DigitalCare Lda. que serve como ferramenta de auxílio no que toca à gestão da farmácia e ao atendimento. Este *software* é bastante completo, uma vez que apresenta diversas secções relacionadas com todo o processo do atendimento e da gestão da farmácia no geral. As secções que utilizei com mais frequência durante o estágio incluem o atendimento, gestão de produtos e de clientes, *stock* de movimentos, receção e gestão de encomendas, gestão e regularização de devoluções, resumo de documentos, etiquetas e reservas. Na minha opinião, este sistema informático é bastante intuitivo, razão pela qual não necessitei de despender muito tempo para o conseguir aprender e manusear as várias secções com agilidade. Este fator levou a que o atendimento e a gestão e receção de encomendas se tornassem mais simples e fáceis de realizar. Deste modo, considero este ponto como uma oportunidade, visto que me permitiu conhecer um sistema informático diferente do convencional Sifarma 2000®.

2.3.2. Variedade de serviços disponibilizados pela farmácia

A farmácia dispõe de uma variedade de serviços relacionados com o bem-estar e saúde do utente, como a medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol e pressão arterial), medição de parâmetros relacionados com o desempenho físico (peso, altura, massa gorda), rastreios dinamizados por delegados de informação médica, serviço de podologia e nutricionista e, mais recentemente, serviços relacionados com a pandemia COVID-19 (execução de teste rápido de antigénio e teste serológico). Ao longo do estágio, tive a oportunidade de participar num rastreio dinamizado pela Farmácia Dias Amaral que consistia em avaliar diferentes parâmetros bioquímicos dos utentes, nomeadamente a glicémia e a pressão arterial, com o objetivo de promover a saúde dos mesmos; estas medições foram realizadas de acordo com as medidas de higienização, prevenção e distanciamento que o atual contexto pandémico referente à COVID-19 exige. Para além disso, o facto de ter contactado com esta variedade de serviços fez com que adquirisse mais conhecimentos a nível da sua execução e funcionamento, bem como a nível do conceito da promoção da saúde dos utentes.

2.3.3. Preparação da medicação a utentes do lar

A Farmácia Dias Amaral também prepara a medicação para cada utente do lar, tendo em conta o respetivo regime posológico. Esta preparação tem duas vertentes distintas consoante o dia da semana: às terças-feiras, é preparada a medicação dos utentes que se encontram no lar, ao colocar os medicamentos respetivos na caixa correspondente, tendo em conta os dias e as tomas; às quintas-feiras, a medicação que se prepara é destinada a utentes do Centro de Dia, isto é, que se encontram no domicílio e recebem apoio por parte da equipa do lar. Durante o estágio, pude acompanhar e participar na preparação individualizada da medicação, considerando uma mais-valia para a minha aprendizagem, uma vez que me permitiu uma melhor familiarização relativamente aos medicamentos, patologias e regime posológico associado.

2.3.4. Pandemia COVID-19

Nas últimas décadas, o papel do farmacêutico tem demonstrado uma acentuada preponderância relativamente à área da saúde pública; no contexto pandémico em que vivemos atualmente, este papel tem-se intensificado cada vez mais e tem revelado uma enorme importância na sociedade, visto que o farmacêutico também se encontra na linha da frente face ao COVID-19.

A pandemia COVID-19 teve influência no período do estágio, na medida em que levou a ações de informação e promoção da literacia em saúde pública aos utentes relativamente a cuidados redobrados de proteção, como o uso de máscara e desinfeção constante das mãos, bem como a realização de testes serológicos e testes rápidos de antigénio à COVID-19. A FC tem um papel fundamental na promoção da saúde pública, uma vez que foi a principal impulsionadora da venda de equipamento de proteção individualizada para os utentes e da realização dos testes de deteção do SARS-CoV-2. O teste rápido de antigénio exigia o preenchimento de um consentimento informado (Anexo 2) de modo a comprovar que o utente consentia ser submetido ao teste. Assim, em contexto de estágio, participei nesta vertente e pude expandir os meus conhecimentos sobre a nova realidade pandémica, afirmando com convicção a ideia de que o farmacêutico é um agente de saúde pública e não apenas comerciante. Este conceito também se refletiu no comportamento dos utentes face a esta questão, na medida em que demonstraram uma maior confiança e segurança perante a equipa da farmácia.

2.4. Ameaças (*Threats*)

2.4.1. Ausência de formações presenciais

Devido ao contexto pandémico referente à COVID-19, a farmácia não teve as habituais formações em formato presencial. A meu ver, as mesmas tornam-se uma peça fundamental para o conhecimento e testagem dos produtos, uma vez que há a possibilidade de manusear o produto em questão. Durante o estágio, tive a oportunidade de assistir a algumas formações, não em formato presencial, mas sim em formato online, que foram ao encontro da minha aprendizagem e conhecimento; contudo, o facto de ter sido online não me permitiu manusear e avaliar as características organoléticas dos produtos em tempo real, o que, do meu ponto de vista, é algo bastante relevante para conhecer melhor os produtos envolvidos.

3. Casos Clínicos

Caso I

Uma senhora com cerca de 40 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de dores de costas, na região sacrolombar. Comecei por questionar as suas patologias e se tomava algum medicamento, ao qual me respondeu que não. Questionei, ainda, a duração e a frequência dos sintomas, respondendo-me que era algo relativamente recente, e que a causa poderia ser das mudanças que esteve a fazer em casa. Assim, decidi ceder-lhe Trifene[®] 400 mg, um MNSRM-EF, cujo princípio ativo é o ibuprofeno, um anti-inflamatório não esteroide. Para aplicar localmente na região, optei por um creme Picalm[®], cujo princípio ativo é o picetoprofeno, uma vez que tem uma ação analgésica e anti-inflamatória. (5) Alertei, ainda, para que se a sintomatologia continuasse, que se deveria dirigir ao médico.

Referiu, ainda, que tem comichão nas mãos e, de tanto se coçar, fez algumas escoriações. De modo a entender melhor a causa da comichão, fiz-lhe algumas questões relacionadas com a sua profissão, se contactou com algo fora do comum, ao qual me respondeu que esteve a tratar do jardim. Perante esta situação, aconselhei o Cetix[®] pastilhas, cujo princípio ativo é a cetirizina, um antihistamínico de 2^a geração, e uma pomada Calmiderm[®], constituída principalmente por *Matricaria recutita* L. e *Calendula officinalis* L., uma vez que são plantas com ação calmante, anti-inflamatória, cicatrizante e antisséptica. (6,7) Para além disso, perante as escoriações, referi a importância de desinfetar, ao qual aconselhei um spray antisséptico cutâneo, e ácido fusídico 20 mg/g em creme (antibacteriano) para aplicar localmente nas escoriações mais profundas duas vezes por dia durante uma semana. (8)

Caso 2

Um senhor de 56 anos deslocou-se até à farmácia com queixa de uma ligeira surdez no ouvido. Comecei por lhe questionar se sentia dor nessa região, respondendo-me que apenas tinha “a sensação de ter o ouvido tapado” e não sentia qualquer dor. Perguntei-lhe há quanto tempo se encontrava com essa sensação, ao qual me respondeu que “surgiu há algum tempo para cá” e que “é algo que se tem vindo a arrastar”. Para esta situação, decidi aconselhar Otoceril® como tratamento do rolhão de cera, e introduzir 3 a 5 gotas no ouvido, tapando o canal auditivo com algodão embebido em vaselina de modo a que o líquido não escorra para fora (9); referi para realizar este tratamento durante 3 a 5 dias, aconselhando uma lavagem e limpeza semanal dos ouvidos com um spray de limpeza auditivo.

Caso 3

Uma senhora com cerca de 60 anos dirigiu-se à farmácia para pedir algo para o marido para aplicar na zona das virilhas, referindo que sentia prurido e que a pele se encontrava com descamações e com pequenas erupções cutâneas. Perante esta descrição, surgiu-me a possibilidade de se tratar de uma infeção fúngica. Para tal, decidi ceder-lhe o creme Tedol®, cujo princípio ativo é o cetoconazol, um antifúngico com um largo espectro de atividade, para aplicar na região duas vezes por dia durante 2 semanas. (10,11) Alertei para a importância de desinfetar primeiro essa zona, ao qual sugeri um spray antisséptico cutâneo. Para além disso, cedi um gel íntimo lavante de modo a higienizar a zona sem a irritar.

Após cerca de três semanas, a senhora regressa à farmácia muito satisfeita, referindo que fez rigorosamente o tratamento como lhe tinha sugerido e que realmente funcionou, estando o marido muito aliviado com a situação. Felicitei a senhora e fiquei muito feliz com o sucedido, terminando o dia com a sensação de missão cumprida.

4. Considerações Finais

Concluído este período de estágio, e atendendo à análise SWOT realizada, destaco o meu percurso em FC como uma experiência positiva e enriquecedora, na medida em que me levou a explorar horizontes pouco mencionados ao longo do MICF, permitindo complementar a minha aprendizagem no âmbito da profissão farmacêutica e reconhecendo ainda mais o seu valor na sociedade.

Assim, foi possível verificar que o farmacêutico comunitário apresenta uma posição fulcral relativamente à promoção da saúde pública e procura da satisfação das necessidades dos utentes. O estágio permitiu-me, ainda, visualizar a dedicação, empenho e trabalho envolvidos na FC, culminando numa aprendizagem contínua necessária para a atualização de assuntos do dia-a-dia relacionados com a saúde, que se encontram em constante alteração. A pandemia COVID-19 é um bom exemplo, na medida em que o farmacêutico desempenha um papel fundamental na linha da frente ao estar envolvido em aspetos como a segurança, disponibilidade e conhecimentos, promovendo a literacia em saúde nesse âmbito. Assim, foram inúmeros os utentes que procuravam informações relativas à pandemia na FC, levando à conclusão de que a confiança e a segurança face ao farmacêutico aumentaram. De referir, ainda, que a frase “Há luzes que nunca se apagam” nunca me fez tanto sentido como agora, apresentando um valor especial tendo em conta a realidade em que vivemos atualmente.

Finalizo com um agradecimento a toda a equipa da Farmácia Dias Amaral, em especial à Dra. Dora Pereira e à Dra. Ana Abrunheiro, por todos os conhecimentos transmitidos, atenção, disponibilidade e dedicação que ofereceram durante o estágio, conseguindo proporcionar grandes momentos de aprendizagem que contribuíram muito para o meu crescimento profissional como pessoal.

5. Referências Bibliográficas

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina.** (2007) [Acedido a 28 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/641148>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária.** [Acedido a 28 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. INFARMED - **Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa.** [Acedido a 28 de junho de 2021]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
4. VALORMED - **Quem Somos.** [Acedido a 28 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://www.valormed.pt/intro/home>
5. BRUNTON, L.; CHABNER, B.; KNOLLMANN, B. - **Anti-Inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout.** In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS (12nd ed.) New York: McGraw-Hill, 2011. ISBN 978-0-07-176939-6. p. 959–1004.
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **European Union herbal monograph on Matricaria recutita L., flos.** (2015) [Acedido a 29 de junho de 2021]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-matricaria-recutita-l-flos_en.pdf
7. HEINRICH, M.; BARNES, J.; GIBBONS, S.; WILLIAMSON, E. - **The Skin.** In Fundamentals of Pharmacognosy and Phytotherapy (2nd ed.) Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2012. ISBN 978-0-7020-3388-9. p. 285–290.
8. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Ácido Fusídico.** (2018) [Acedido a 30 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
9. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Otoceril.** (2007) [Acedido a 30 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
10. BRUNTON, L.; CHABNER, B.; KNOLLMANN, B. - **Antifungal Agents.** In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS (12nd ed.) New York: McGraw-Hill,

2011. ISBN 978-0-07-176939-6. p. 1571–1591.

11. RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. - **Antifungal drugs**. In Rang & Dale's Pharmacology (8th ed.) Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2016. ISBN-13 978-0-7020-5362-7. p. 653–657.

6. Anexos

ANEXO I – Listagem mensal das dispensas de psicotr3picos/estupefacientes efetuadas.

Registo de receitas aviaadas, relativas a subst3ncias e suas prepara33es
Compreendidas nas tabelas I,II e IV do art.º 86.º do decreto regulamentar n.º 61/94 de
12/10, com exce333o da II-A, anexas ao dec. lei n.º 15/93, de 22/1 com rectificaa33o de 20/2


Entre as datas: 2021-05-01 e 2021-05-31
 Classifica33o: Psicotr3pico, Estupefaciente
 Movimentos: Vendas, Devolu333es ao Balc33o
 Farm33cia Dias Amaral Contribuinte: 5

Data	N.º	Documento N3mero e Designa33o	N.º de C3digo	Subst3ncias e suas prepara33es	Quantidades			Nome do M3dico	Nome e Morada do Doente / Fornecedor	Identifica33o e Idade do Adquirente
					Entrada	Saída	Quebras			
					Compras	Dispensas				
02-05-2021	450	Factura FR [redacted] Receita 20110 [redacted]	5841986	Jurnista 32 mg x 30 comp lib prol	0	1	0	[redacted]	[redacted]	Validade: [redacted] Idade: [redacted] Data Nasc.: [redacted]
03-05-2021	451	Factura FR [redacted] Receita 20110 [redacted]	5334438	Palexia Retard 50 mg x 30 comp lib prol	0	1	0	[redacted]	[redacted]	Validade: [redacted] Idade: [redacted] Data Nasc.: [redacted]
03-05-2021	452	Factura FR [redacted] Receita 20110 [redacted]	5334438	Palexia Retard 50 mg x 30 comp lib prol	0	1	0	[redacted]	[redacted]	Validade: [redacted] Idade: [redacted] Data Nasc.: [redacted]
03-05-2021	453	Factura FR [redacted] Receita 20110 [redacted]	5334438	Palexia Retard 50 mg x 30 comp lib prol	0	1	0	[redacted]	[redacted]	Validade: [redacted] Idade: [redacted] Data Nasc.: [redacted]

sexta-feira, 4 de junho de 2021 Desenvolvido por: 4DigitalCare, Lda

Fonte: Farm33cia Dias Amaral, 4DigitalCare Lda.

ANEXO 2 – Consentimento informado relativo à realização do teste rápido de antígeno à COVID-19 na Farmácia Dias Amaral.

 Logotipo da Farmácia

CONSENTIMENTO INFORMADO E DECLARAÇÃO DE COMPROMISSO

nascido em _____, portador do CC n.º _____ emitido pela _____, válido até _____ /titular de autorização de residência _____ /outro documento identificativo, portador do cartão de Utente do SNS n.º _____ /outro documento que valide o sistema de saúde/subsistema ou entidade financiadora, residente _____, com os contactos _____

DECLARO que
É minha vontade realizar o Teste Rápido de Antígeno, na Farmácia _____, que servirá para detetar qualitativamente proteínas específicas do SARS-CoV-2.
Compreendi a informação que me foi disponibilizada, tendo percebido tudo o que me foi explicado, em concreto o tipo de teste e método de recolha da amostra biológica com zaragatoa nasofaríngea, os objetivos do teste e das acções que terei que realizar em caso de um resultado positivo.
Fui informado que o resultado do teste será comunicado, através da entrega pela farmácia por uma das seguintes formas:
Registo escrito
SMS
e-mail _____

A comunicação será enviada no prazo máximo de 12 horas, no caso de os procedimentos de recolha serem eficazes e ocorrerem como previsto. No caso da necessidade de repetição dos procedimentos, serei informado pela Farmácia através de contacto telefónico, com confirmação por SMS ou e-mail e, nessa altura, poderei propor uma nova data para realização do teste.
Fui ainda informado pelo Farmacêutico que um resultado positivo poderá significar infecção pelo vírus SARS-CoV-2, e, ainda, que um resultado não detetável poderá não excluir a existência de infecção.
Estou ciente de que deverei cumprir todos os cuidados e orientações que me forem dados pelo Farmacêutico antes e depois do procedimento associado ao teste no qual consinto.
Foi-me ainda dito que posso solicitar ao Farmacêutico, todas as informações adicionais de que necessite, a qualquer momento, e que só deverei tomar a minha decisão que aqui expresse, se estiver totalmente esclarecido e capaz de decidir de forma livre, ponderada, informada e consciente.
Também me foi dada oportunidade para fazer todas as perguntas sobre o teste, obtive respostas esclarecedoras e tive tempo de reflexão suficiente para tomar a decisão.
Tomei igualmente conhecimento de que poderei revogar a qualquer momento, até ao início do procedimento, a realização do teste.

Farmácia: _____ Contactos: _____



Farmácias
Portuguesas

Logotipo da Farmácia

Tomei nota que a Farmácia adota todos os procedimentos na recolha e no tratamento dos meus dados pessoais, conforme a legislação de proteção de dados em vigor.

Assim, AUTORIZO a realização do Teste Rápido de Antígeno, bem como dos procedimentos ou intervenções relacionadas, a fim de tornar possível uma boa execução do mesmo.

Mais RECONHEÇO que a realização do teste só é possível na Farmácia

Porque CONSENTO que o resultado seja comunicado pela mesma às Autoridades de Saúde, nomeadamente ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) e ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), e ao médico prescritor

Assumo o COMPROMISSO de, no caso de um resultado positivo, adotar as medidas de segurança que me são impostas, em concreto, a colocação correta da máscara de proteção, a garantia do distanciamento social de 2 metros, o recolhimento obrigatório, e a identificação de todas as pessoas com as quais contactei às autoridades públicas de saúde.
Na presente data foi-me entregue o documento informativo iSaúde – Testes COVID-19.

Assinatura

Data _____

Fonte: Farmácia Dias Amaral

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E

Coordenado pela Doutora Marília João Rocha

Lista de Abreviaturas

CFLH – Câmara de fluxo laminar horizontal

CFLV – Câmara de fluxo laminar vertical

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

FH – Farmácia Hospitalar

HG – Hospital Geral

HP – Hospital Pediátrico

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PET-CT – Tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada

SF – Serviços Farmacêuticos

SGICM-LF – Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UMIV – Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas

UPC – Unidade de Preparação de Citostáticos

UPMNE – Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, oferece ao estudante finalista a possibilidade de realizar um estágio de outro ramo da profissão farmacêutica, para além do estágio em farmácia comunitária. Deste modo, optei por conhecer e contactar com a realidade da farmácia hospitalar, tendo oportunidade de realizar estágio no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. com início a 11 de janeiro e terminando a 12 de março de 2021. De modo a avaliar a minha atividade durante este período, o presente relatório apresenta-se sob a forma de uma análise SWOT que inclui as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças relativamente ao estágio.

Palavras-chave: Estágio curricular, Farmácia hospitalar, Farmacêutico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Análise SWOT.

Abstract

The Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, from the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, offers the final-year student the possibility of doing an internship in another pharmaceutical field, besides the internship in community pharmacy. Therefore, I chose to learn and contact with the reality of hospital pharmacy, having the opportunity to do an internship at Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. starting on January 11 and ending on March 12, 2021. In order to assess my activity during this period, this report is presented in the form of a SWOT analysis that includes the strengths, weaknesses, opportunities and threats related to the internship.

Keywords: Curricular internship, Hospital pharmacy, Pharmacist, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, SWOT analysis.

I. Introdução

A Unidade Curricular intitulada “Estágio Curricular”, correspondente ao 2º semestre do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, oferece a oportunidade de o aluno poder realizar estágio em farmácia hospitalar (FH) para além do estágio em farmácia comunitária, permitindo ao estudante finalista contactar com a realidade da prática profissional farmacêutica da área da FH. Assim, mesmo em contexto pandémico devido à COVID-19, tive a oportunidade de realizar estágio nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC), de 11 de janeiro a 12 de março de 2021, contabilizando um total de 280 horas, sob a coordenação da Doutora Marília João Rocha.

Em virtude do Decreto-Lei n.º 30/2011 de 2 de março (1), o CHUC é resultado da fusão de três unidades de saúde, sendo elas os Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E., o Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E., e o Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra. Assim, a sua atividade é exercida em vários polos, nomeadamente o Hospital Geral (HG), o Hospital Pediátrico (HP), a Maternidade Bissaya Barreto, a Maternidade Daniel de Matos, o Hospital Sobral Cid e os Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC). (2) Em cada um destes polos, a existência dos SF torna-se imprescindível, uma vez que é o elo de ligação de todo o circuito e gestão dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos necessários a todas as unidades de saúde.

Como o próprio nome indica, e, segundo o Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de fevereiro de 1962 (3), os Serviços Farmacêuticos Hospitalares referem-se ao “conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber”. É, então, nestes “departamentos com autonomia técnica” (3) que estas atividades farmacêuticas são exercidas, de modo a assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes, com qualidade, eficácia e segurança. Para além disso, os SF são, também, o serviço que “integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação científica e de ensino” (4).

Dentro dos SF, encontra-se uma equipa composta por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes operacionais e assistentes técnicos que convergem para um objetivo comum: assegurar um correto circuito do medicamento (Anexo I) e garantir que este chegue ao doente certo, na dose certa, na via de administração certa, no tempo certo e para a indicação clínica certa. De modo a facilitar, assegurar e registar todo este processo,

o CHUC apresenta um sistema informático designado Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM-LF) que promove uma minimização do erro e um aumento da qualidade e da otimização do processo.

O farmacêutico hospitalar é o profissional de saúde habilitado e especialista do medicamento, sendo responsável por todo o envolvimento relacionado com o uso racional, gestão, distribuição e acessibilidade do mesmo, sempre com a garantia da qualidade, eficácia e segurança. Deste modo, o farmacêutico hospitalar tem que obrigatoriamente assegurar a direção dos SF (3). Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, capítulo III, secção I, artigo 16º (5), o farmacêutico hospitalar deve obedecer a um conjunto de deveres durante o exercício da sua atividade: deve colaborar com todos os profissionais de saúde envolvidos, de modo a promover uma utilização segura, eficaz e racional do medicamento; deve garantir, no ato da dispensa, que o doente receba a informação correta sobre a sua utilização; deve dispensar o medicamento ao doente conforme a prescrição médica apresentada ou ser capaz de optar pela escolha da melhor relação benefício/risco e benefício/custo; deve assegurar a máxima qualidade dos serviços que presta, sempre em harmonia com as boas práticas farmacêuticas.

Nos SF do CHUC, existem diversas áreas de atividade, designadas por Unidades Funcionais, relativas aos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos: Auditoria Interna, Distribuição, Ensaio Clínicos, Farmacotecnia, Gestão e Aprovisionamento, Informação de Medicamentos e Dispositivos Médicos, Farmácia Clínica e Sistemas de Informação. Durante o período de estágio, tive oportunidade de contactar com três das unidades, sendo elas a Distribuição (secção Ambulatório), Gestão e Aprovisionamento e Farmacotecnia. As diversas atividades que desenvolvi e acompanhei encontram-se descritas com mais detalhe no Anexo 2.

De seguida, irei apresentar o meu relatório de estágio em FH sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

2. Análise SWOT relativa ao estágio em farmácia hospitalar

A análise SWOT tem como finalidade avaliar o estágio realizado, bem como as práticas do mesmo, sendo feita a dois níveis – interno e externo. A nível interno, procuro avaliar os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*) relativos ao estágio. A nível externo, analiso as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) que influenciaram o estágio de modo positivo e negativo, respetivamente.

PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none">• Participação em vários setores dos SF;• Organização do plano de estágio;• Estágio na UPC;• Duração do estágio na UMIV e na UPMNE;• Simulação da preparação de um radiofármaco;• Consolidação e aplicação da aprendizagem teórica na prática profissional.	<ul style="list-style-type: none">• Estágio observacional;• Duração do estágio e impossibilidade de participar em todos os setores;• Impossibilidade de observar algumas atividades;• Ausência de um orientador pré-definido.
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none">• Visualização e acompanhamento de cintigrafias e exames PET-CT;• Adequação do curso às perspetivas profissionais futuras;• Pandemia COVID-19.	<ul style="list-style-type: none">• Pandemia COVID-19;• Ausência de colóquios, conferências e simpósios.

2.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

2.1.1. Participação em vários setores dos SF

De entre as diversas Unidades Funcionais que os SF do CHUC dispõem, tive oportunidade de passar pela Distribuição (secção Ambulatório), Gestão e Aprovisionamento e Farmacotecnia, exercendo diversas atividades de aprendizagem (Anexo 2). Dentro da Farmacotecnia, estive presente nas seguintes secções: HP (preparação de citostáticos e outros manipulados), Radiofarmácia, Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas (UMIV), Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPMNE) e Unidade de Preparação de Citostáticos (UPC), sendo que esta última se situa no edifício São Jerónimo, reservado a doentes oncológicos do Hospital de Dia. Deste modo, pude contactar com diversos polos do CHUC e, conseqüentemente, com diferentes realidades da profissão farmacêutica, tornando-se uma mais-valia no contexto de estágio.

2.1.2. Organização do plano de estágio

Ao conhecer o meu plano de estágio, reconheci que o mesmo se encontrava perfeitamente estruturado e com uma sequência lógica. Assim, durante as duas primeiras semanas, estive no setor da Distribuição, mais propriamente na secção do ambulatório, seguido do setor da Gestão e Aprovisionamento, onde permaneci nas duas semanas seguintes, e, finalmente, terminei o último mês de estágio no setor da Farmacotecnia, passando primeiro pelo HP, seguindo-se a Radiofarmácia, UMIV, UPMNE e, por fim, UPC no edifício São Jerónimo.

2.1.3. Estágio na UPC

Na UPC, são preparados medicamentos destinados à oncologia, usados em contexto de Hospital de Dia ou Internamento nos HUC. Dentro desta Unidade, para além da exigente organização do espaço (Anexo 3), a mesma apresenta um circuito que tem que ser seguido, uma vez que se tratam de preparações citotóxicas que exigem um controlo da garantia de qualidade muito rigoroso. Ao seguir este circuito, em contexto de estágio, consegui acompanhar as diversas atividades de uma forma sequencial e, uma vez que cada farmacêutico desempenhava apenas uma determinada função, tornou-se mais acessível a partilha de conhecimentos e o esclarecimento de dúvidas que iam surgindo.

2.1.4. Duração do estágio na UMIV e na UPMNE

A UMIV, pertencente à unidade da Farmacotecnia, contém uma câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH), que tem como finalidade proteger a preparação, e uma câmara de fluxo laminar vertical (CFLV), que protege a preparação e o manipulador. Durante o estágio, tive a oportunidade de entrar em ambas as câmaras de produção com os técnicos, de modo a poder assistir à manipulação de diversas preparações (Anexo 2). Na UPMNE, pude participar na preparação de alguns manipulados, nomeadamente papéis de fortificante do leite materno e de suplementação proteica para o HP, solução oral de vancomicina (tratamento de infeções nosocomiais no trato gastrointestinal por *Clostridium difficile*) e algumas cápsulas, sempre com supervisão do farmacêutico ou do técnico. Deste modo, o facto de ter permanecido duas semanas nestas duas secções da Farmacotecnia permitiu-me ficar familiarizada com todo o processo relacionado com a elaboração de manipulados estéreis e não estéreis, assistir a inúmeras preparações, com especial destaque para a vacina COMIRNATY destinada à COVID-19, e participar na preparação de alguns manipulados não estéreis.

2.1.5. Simulação da preparação de um radiofármaco

No setor da Radiofarmácia, o farmacêutico é o responsável por preparar os radiofármacos. Assim, de modo a garantir todas as condições de segurança e permitir a aprendizagem, a farmacêutica encarregue pelo serviço lançou-me o desafio de preparar um radiofármaco através de uma simulação com água. Deste modo, pude colocar em prática os conhecimentos que adquiri durante a observação das preparações, sendo uma mais-valia a nível intelectual.

2.1.6. Consolidação e aplicação da aprendizagem teórica na prática profissional

Durante o período de estágio, foi-me possível consolidar e aplicar os conhecimentos teóricos que adquiri durante o MICF na prática profissional. Como exemplo, na UPMNE, tive oportunidade de participar na preparação de alguns manipulados e, assim, tornar esta componente mais prática e consolidar os conteúdos abordados na unidade curricular de Farmácia Galénica; de uma maneira geral, em todas as Unidades Funcionais dos SF que permaneci, consegui consolidar os conteúdos abordados ao longo do percurso universitário maioritariamente relacionados com as unidades curriculares de Farmácia Galénica, Virologia, Microbiologia, Farmacologia e Assuntos Regulamentares do Medicamento. Para além disso, o facto de apresentarmos no plano de estudos uma unidade curricular destinada à FH tornou-se numa mais-valia, uma vez que possibilitou uma iniciação ao conceito da profissão em questão ao introduzir as diversas Unidades Funcionais dos SF e questões relacionadas com a preparação, distribuição, validação, armazenamento e dispensa de medicamentos no meio hospitalar.

2.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

2.2.1. Estágio observacional

Entende-se que o estágio no seu geral tenha sido mais observacional do que prático, devido ao contexto pandémico que avassalou o país em janeiro e fevereiro. No entanto, penso que, mesmo com todos os cuidados sanitários exigidos, tivesse sido possível tornar o estágio mais prático, de modo a podermos participar ativamente em algumas atividades e ter mais contacto com o sistema informático SGICM-LF, uma vez que o ensino prático se torna numa mais-valia na consolidação de conhecimentos e obriga a uma responsabilidade e atenção acrescidas, levando a um crescimento profissional e pessoal.

2.2.2. Duração do estágio e impossibilidade de participar em todos os setores

O estágio em FH tem uma duração de dois meses. O CHUC, sendo um hospital de grande dimensão, apresenta todas as valências pelas quais um farmacêutico hospitalar deve ter contacto antes de iniciar a sua carreira em FH. Assim, em contexto de estágio, dois meses de estágio não foram suficientes para participar em todos os setores e adquirir conhecimentos suficientes para executar algumas das atividades. Para além disso, este curto período de tempo também não é suficiente para abarcar todo o conhecimento que o sistema informático SGICM-LF exige.

2.2.3. Impossibilidade de observar algumas atividades

A pandemia COVID-19, que teve uma maior incidência nos meses de janeiro e fevereiro, levou a que alguns dos farmacêuticos tivessem que permanecer em casa e em teletrabalho. Uma vez que algumas das atividades estavam a cargo desses farmacêuticos, não tive oportunidade de observá-las, como por exemplo no setor da Gestão e Aprovisionamento que me impossibilitou de assistir à verificação e controlo dos prazos de validade.

2.2.4. Ausência de um orientador pré-definido

O facto de não haver um orientador atribuído e responsável por cada estagiário dificultou o percurso ao longo do estágio, uma vez que, em cada setor, contactei com diferentes farmacêuticos, sendo que algumas das atividades atribuídas eram realizadas de modo distinto por cada um. Por exemplo, no setor da Distribuição (secção Ambulatório), a validação das prescrições e a cedência da medicação era executada de forma diferente por cada farmacêutico aquando da utilização do sistema SGICM-LF, dificultando o processo de aprendizagem.

2.3. Oportunidades (*Opportunities*)

2.3.1. Visualização e acompanhamento de cintigrafias e exames PET-CT

No setor da Radiofarmácia, visualizei imagens cintigráficas obtidas através da câmara gama após administração do radiofármaco ao doente, tendo assistido a cintigrafias do esqueleto (pesquisa de metástases), da tiróide, renais e cardíacas, angiografia de radionuclídeos e linfocintigrafia para pesquisa do gânglio sentinela. Para além disso, também tive a oportunidade

de assistir a um exame recorrendo à tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada (PET-CT). Considero este campo da medicina nuclear e imagem médica uma mais-valia, uma vez que me permitiu conhecer a utilização e aplicação do radiofármaco em contexto prático para além da preparação do mesmo.

2.3.2. Adequação do curso às perspetivas profissionais futuras

A carreira de farmacêutico hospitalar é um mundo vasto que acarreta uma constante variedade de conceitos, conhecimento e literacia em saúde. A meu ver, o curso de MICF encontra-se minimamente adequado às perspetivas futuras desta profissão, visto que, para além da Unidade Curricular de FH a que temos acesso no 5º ano do 1º semestre, oferece ainda a oportunidade de o aluno realizar estágio curricular em FH, para além do estágio em Farmácia Comunitária. No entanto, a duração de dois meses é, realmente, o maior entrave, uma vez que, tal como referido nos pontos fracos, este período de tempo é bastante reduzido para obter conhecimentos alargados nesta área.

2.3.3. Pandemia COVID-19

2.3.3.1. Posto de vacinação COVID-19

Um dos aspetos bastante positivos do meu estágio foi o facto de ter estado um dia no posto de vacinação destinado à COVID-19. Destaco a excelente capacidade de adaptação do CHUC, uma vez que, em plena pandemia, foi possível criar um posto de vacinação no HP e torná-lo operacional em dezembro, mês em que decorreu a primeira fase de vacinação. Durante o estágio, tive a oportunidade de visitar essas instalações e de acompanhar o processo de distribuição da vacina COMIRNATY da indústria farmacêutica Pfizer e a sua preparação para posterior administração. A distribuição estava inteiramente a cargo dos farmacêuticos e o processo consistia em registar todas as informações associadas à preparação das vacinas, como o lote, validade e estabilidade (as mesmas apresentam uma estabilidade de apenas seis horas) e distribuir aos enfermeiros para procederem à administração. A preparação era supervisionada por um farmacêutico, assegurando-se sempre todas as condições assépticas, segurança, qualidade e eficácia das vacinas.

2.3.3.2. Voluntariado para apoio na vigilância epidemiológica da COVID-19

No final do mês de janeiro, todo o corpo estudantil da Universidade de Coimbra foi convidado a colaborar com as autoridades de saúde com o objetivo de reforçar a resposta ao combate à COVID-19. Uma vez que, nessa altura, Portugal contabilizava um elevado número de novos casos diários, surgiu a necessidade de reforçar a equipa nos serviços de saúde pública, o que me levou a candidatar para este voluntariado. Este projeto consistiu em realizar inquéritos epidemiológicos recorrendo ao Trace COVID-19, contactar os casos positivos e sinalizar e rastrear os seus contactos de alto e de baixo risco, informando-os de todas as medidas de higienização, prevenção, isolamento e distanciamento, bem como o agendamento de testes de antigénio e emissão de declarações provisórias de isolamento profilático (DPIP – documento que justifica a ausência ao trabalho). Para mais detalhe, no anexo 6, está representado um esquema com as diversas etapas da realização dos inquéritos epidemiológicos.

Relativamente à atividade, colaborei com a Unidade de Saúde Pública do Agrupamento de Centros de Saúde do Baixo Mondego (ACeS Baixo Mondego) e foram-me atribuídos vários casos por dia, tendo acompanhado 30 casos, dos quais 13 se tratavam de casos positivos sem cadeia de transmissão (designados por “caso 1”) e 17 casos positivos relacionados com cadeias de transmissão (designados por “caso 2”). Muitos destes casos positivos estiveram envolvidos em cadeias de transmissão de casos 1 e, uma vez rastreados por mim, realizaram teste e isolamento profilático a meu pedido, tendo sido possível identificar os novos casos e evitar outras possíveis cadeias de transmissão. Para além disso, detetei 14 contactos que não se revelaram casos positivos, uma vez que forneci todas as informações necessárias relacionadas com as medidas protetoras, como o uso de máscara, arejamento, higienização das áreas comuns, isolamento e distanciamento.

2.4. Ameaças (*Threats*)

2.4.1. Pandemia COVID-19

A pandemia COVID-19 é, sem dúvida, uma ameaça considerável, uma vez que levou a uma reestruturação e readaptação por parte de toda a estrutura hospitalar a uma velocidade necessariamente estonteante. Nos meses de janeiro e fevereiro, o CHUC entrou sob uma enorme pressão com o elevado número de casos diários nas diversas alas de internamento destinadas exclusivamente à COVID-19, chegando à capacidade máxima permitida. Assim, houve necessidade de preparar uma maior quantidade de remdesivir, sendo este o antiviral

com indicação terapêutica aprovada para o tratamento da COVID-19 em adultos e adolescentes com mais de doze anos que apresentam pneumonia e que requerem administração suplementar de oxigênio (6), excluindo os que se encontram na Unidade de Cuidados Intensivos. Relativamente ao estágio, para além de considerar a pandemia COVID-19 como uma oportunidade, também a considero como uma ameaça, uma vez que, para garantir a segurança, tornou o meu estágio mais observacional, não conseguindo executar algumas atividades em certos setores e participar em visitas médicas dos serviços hospitalares juntamente com o farmacêutico responsável.

2.4.2. Ausência de colóquios, conferências e simpósios

A realização de atividades complementares sob a forma de colóquios, simpósios, conferências, etc., são muito importantes de modo a enriquecer a nossa formação enquanto alunos, estagiários e futuros farmacêuticos. Durante o meu estágio, não houve qualquer tipo de atividade desta categoria, pelo que não me permitiu adquirir conhecimentos nesse âmbito e complementar a minha formação profissional.

3. Considerações Finais

Finalizando este relatório, concluo que o balanço relativo ao estágio curricular em FH no CHUC foi muito positivo, refletindo-se na análise SWOT realizada. Saliento, ainda, a oportunidade que tive em estagiar no CHUC, tendo em conta o cenário pandémico que se viveu principalmente na altura em que a terceira vaga abalroou o país com uma grande intensidade. Devido à elevada capacidade de reestruturação e adaptação do CHUC em contexto de pandemia, foi possível continuar com o meu estágio curricular sem qualquer comprometimento, obedecendo a todos os cuidados de saúde necessários.

Destaco, também, a disponibilidade que os farmacêuticos de cada setor ofereceram para orientar o meu estágio, partilhando os seus conhecimentos e esclarecendo eventuais dúvidas que me iam surgindo aquando das atividades que via executarem. Assim, durante o estágio, enriqueci quer a nível profissional, quer a nível pessoal, uma vez que pude realizar algumas atividades autonomamente com responsabilidade acrescida, levando-me a crescer nesse âmbito.

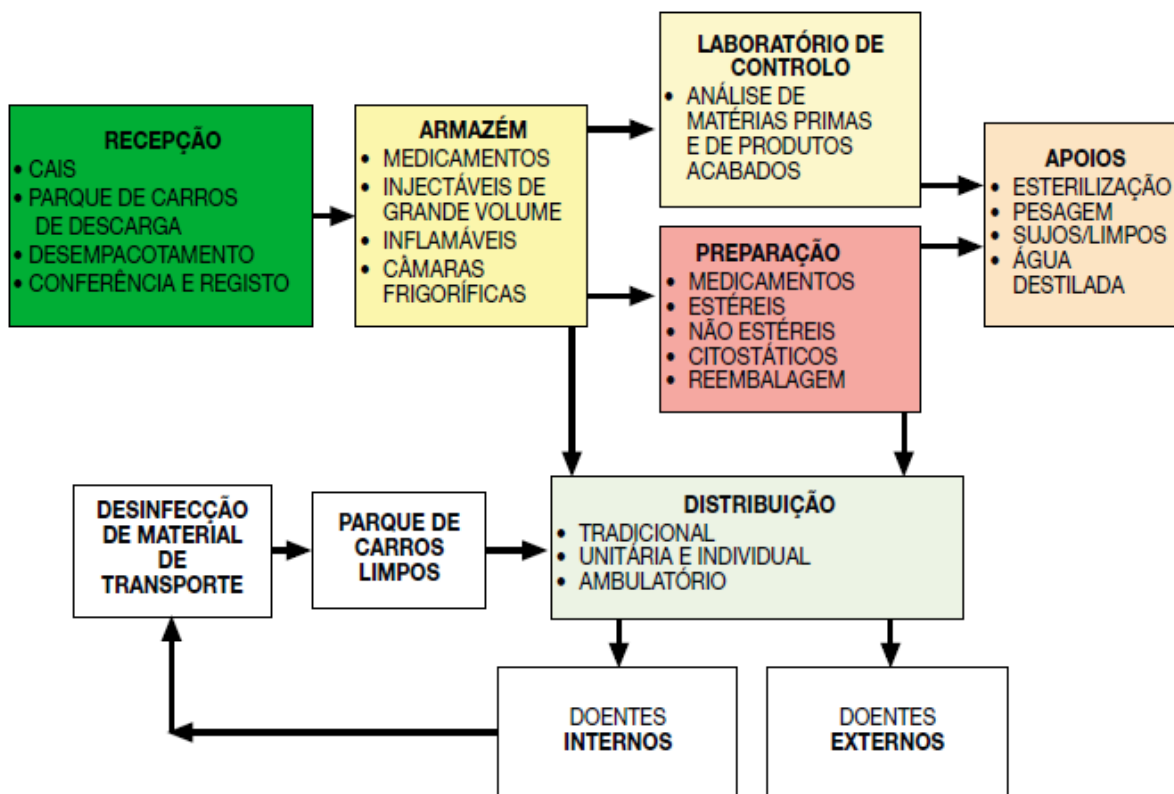
Finalizo com um agradecimento especial à Doutora Marília João Rocha, por toda a atenção e disponibilidade que ofereceu, e a todos os farmacêuticos que me acompanharam durante estes dois meses de estágio, permitindo-me dar a conhecer a prática profissional farmacêutica da área hospitalar.

4. Referências Bibliográficas

- (1) MINISTÉRIO DA SAÚDE – **Decreto-Lei nº 30/2011 de 2 de Março – Hospitais E.P.E. Diário da República. 43:1ª série.** (2011) 1274-1277. [Acedido a 13 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/278890/details/maximized>
- (2) CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, E.P.E - **Relatório e Contas CHUC 2019.** (2019) [Acedido a 10 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.chuc.min-saude.pt/paginas/informacoes/institucionais/relatorios-contas.php>
- (3) MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei nº 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962.** (1962) [Acedido a 3 de março de 2021]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf
- (4) BROU, M.; FEIO, J.; MESQUITA, E.; RIBEIRO, R.; BRITO, M.; CRAVO, C.; PINHEIRO, E. - **Manual da Farmácia Hospitalar.** (2005) ISBN: 972-8425-63-5. p.1-69.
- (5) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** Capítulo III, Secção I, Artigo 16º. (2001) [Acedido a 14 de março de 2021]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
- (6) INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento - Veklury 100 mg.** (2020) [Acedido a 22 de março de 2021]. Disponível na Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_pt.pdf

5. Anexos

ANEXO I – Circuito do medicamento nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.



Fonte: Manual da Farmácia Hospitalar

ANEXO 2 – Resumo das funções do farmacêutico que acompanhei de perto e das atividades que desenvolvi em cada unidade funcional dos Serviços Farmacêuticos.

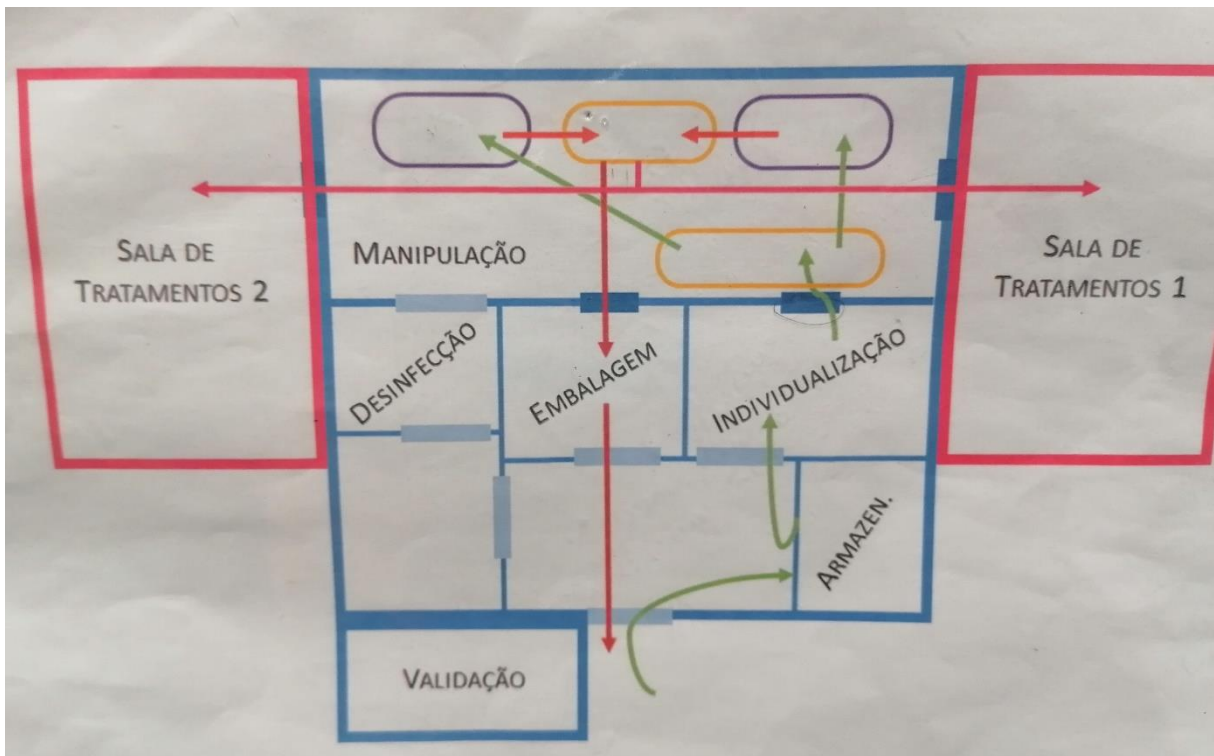
Distribuição – Ambulatório	
Funções do farmacêutico que acompanhei de perto	Atividades que desenvolvi
<ul style="list-style-type: none"> • Validação das prescrições em regime ambulatório e internamento; • Cedência dos medicamentos, recorrendo ao CONSYS (equipamento de distribuição automática de medicamentos) ou a reembalados; • Análise dos prazos de validade, estabilidade, conservação no frio e proteção da luz, informando o utente de todas estas informações; • Verificação da legislação relacionada com medicamentos sujeitos a regimes excecionais de comparticipação necessária obedecer de modo a ser autorizada a cedência ao doente. Estes doentes apresentam justificações clínicas que comprovam a necessidade do tratamento, verificadas pelo farmacêutico; • Atuação no Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade, que consiste em enviar os medicamentos para as farmácias ou hospitais, e atendimentos programados. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conhecimento da organização geral da unidade, da legislação vigente e dos procedimentos relacionados com medicamentos sujeitos a regimes excecionais de comparticipação; • Conhecimento dos procedimentos relativos à validação das prescrições e a cedência da medicação; • Participação no sistema informático para validar e ceder medicação, com supervisão de um farmacêutico; • Observação da cedência de medicamentos através do Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade e de atendimentos programados.

Gestão e Aprovisionamento	
Funções do farmacêutico que acompanhei de perto	Atividades que desenvolvi
<ul style="list-style-type: none"> • Realização do pedido das encomendas e supervisionamento da receção das encomendas feita por assistentes técnicos; • Controlo dos prazos de validade dos medicamentos e dispositivos médicos; • Gestão dos <i>stocks</i> através da verificação e registo dos consumos e as existências nos diversos armazéns; • Gestão dos empréstimos pedidos por outros hospitais; • Receção, gestão e controlo de medicamentos sujeitos a legislação especial (estupefacientes/psicotrópicos e hemoderivados); • Gestão, elaboração e submissão de pedidos de Autorização de Utilização Excecional (AUE) no portal SIATS do INFARMED até à sua aprovação. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conhecimento da organização geral da unidade, da legislação e dos procedimentos dos medicamentos de AUE e dos procedimentos para introduzir um novo medicamento no CHUC; • Observação do pedido das encomendas; • Observação dos empréstimos de medicamentos; • Verificação e registo dos consumos e existências de alguns medicamentos; • Observação da receção de encomendas no armazém -4.

Farmacotecnia		
Secções	Funções do farmacêutico que acompanhei de perto	Atividades que desenvolvi
Hospital Pediátrico	<ul style="list-style-type: none"> Validação das prescrições de oncologia do internamento e do hospital de dia; Seleção das prescrições com citostáticos a preparar para esse dia, impressão dos rótulos e verificação dos volumes totais e as respetivas diluições; Entrada na câmara de produção com os técnicos e supervisão das manipulações; Atualização dos guias de preparação das nutrições entéricas e parentéricas; Cálculo da quantidade necessária a preparar de princípio ativo e excipientes para os manipulados e impressão de rótulos; Libertação de lote. 	<ul style="list-style-type: none"> Conhecimento da organização geral da unidade; Conhecimento dos procedimentos relativos à validação das prescrições, verificação das manipulações e libertação de lote; Verificação da conformidade dos volumes totais e diluições, presentes nos rótulos impressos; Entrada na câmara de produção juntamente com o farmacêutico; Observação da preparação de manipulados (citostáticos e papéis de ácido acetilsalicílico).
Radiofarmácia	<ul style="list-style-type: none"> Preparação dos radiofármacos, segundo um protocolo, em CFLV; Controlo de qualidade das preparações e dos geradores que armazenam os radioisótopos; Rotulagem de todas as preparações; Gestão de stocks; Registo de todos os dados relativos às preparações. 	<ul style="list-style-type: none"> Conhecimento da organização geral da unidade; Conhecimento dos procedimentos de segurança e protocolos correspondentes à preparação dos radiofármacos; Controlo de qualidade das preparações e dos geradores, com supervisão do farmacêutico; Registo dos dados relativos às preparações; Simulação da preparação de radiofármacos com água; Visualização de cintigrafias e exames PET-CT.
UPMNE	<ul style="list-style-type: none"> Supervisão da preparação de manipulados de uso externo e de uso interno, feita pelos técnicos; Preenchimento da guia de preparação, registo das matérias-primas a utilizar, bem como os lotes e prazos de validade, e cálculo das respetivas quantidades; Impressão dos rótulos para as preparações, incluindo informações relacionadas com a conservação e validade. 	<ul style="list-style-type: none"> Conhecimento da organização geral da unidade; Conhecimento de todos os procedimentos adjacentes à unidade; Preparação de papéis de fortificante do leite materno e de suplementação proteica para o HP, com supervisão do farmacêutico; Participação em alguns manipulados, como a solução oral de vancomicina e algumas cápsulas.

<p>UMIV</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Validação das diferentes prescrições, impressão dos rótulos e verificação dos volumes totais e diluições; • Verificação da individualização das preparações realizada pelos técnicos; • Atualização dos guias de preparação das nutrições entéricas e parentéricas; • Libertação de lote; • Gestão de stocks; • Registo dos dados relativos às preparações (lote, prazo de validade, estabilidade); • Disponibilização das guias de preparação e fichas técnicas, garantindo o controlo integrado da qualidade; • Atender a aspetos relativos à estabilidade e esterilidade das preparações. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conhecimento da organização geral da unidade e dos procedimentos relativos à validação das prescrições, verificação das manipulações e libertação de lote; • Entrada na câmara de produção com a CFLH e visualização das preparações de infliximab, remdesivir, vedolizumab, galsulfase, α-glucosidase, anfotericina B, micafungina, vacina COMIRNATY e nutrição parentérica; • Entrada na câmara de produção com a CFLV e visualização das preparações de soros autólogos, doxorubicina (quimioembolização com esferas – para tratamento de metástases no fígado), vacina COMIRNATY, ganciclovir e tacrolimus (pomada oftálmica para prevenção de rejeição de transplantes da córnea).
<p>UPC – São Jerónimo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Validação das prescrições de oncologia (exige o conhecimento dos ciclos de quimioterapia); • Seleção das prescrições com citostáticos a preparar para esse dia, obtenção dos mapas de produção, impressão dos rótulos e verificação dos volumes totais e as respetivas diluições; • Verificação da individualização das preparações realizada pelo técnico; • Atender a aspetos relativos à estabilidade e esterilidade das preparações; • Entrada na câmara de produção com os técnicos e supervisionamento das manipulações; • Libertação de lote; • Avaliação e cálculo do intervalo de concentração dos medicamentos citotóxicos, de modo a não ultrapassar a dose tóxica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Conhecimento da organização geral da unidade; • Conhecimento de todos os procedimentos adjacentes à unidade; • Acompanhamento de todo o circuito dentro da unidade, desde a validação das prescrições, obtenção dos mapas de produção, rótulos das preparações, verificação da individualização das preparações, até à entrada na câmara de produção e libertação de lote; • Colocação da medicação preparada nos transferes que dão ligação com as duas salas de tratamento, onde os doentes se encontram para receber a medicação administrada pelos enfermeiros.

ANEXO 3 – Mapa da Unidade de Preparação de Citostáticos.



Fonte: Unidade de Preparação de Citostáticos, São Jerónimo

Nota: A sala da manipulação é constituída por duas câmaras de fluxo laminar vertical, cada uma com um contentor de resíduos, e apresenta ligação com a sala de tratamentos 1 e com a sala de tratamentos 2 (destinada apenas à hematologia e ginecologia) por meio de “transferes”, onde se coloca a medicação recém-preparada e os enfermeiros, do outro lado, retiram-na e conseguem administrá-la logo ao doente num curto espaço de tempo. Este circuito torna-se muito relevante, uma vez que se consegue diminuir o tempo de espera dos doentes, administrar medicação com curta estabilidade e minimizar eventuais erros.

ANEXO 4 – Exemplo de um Mapa de Produção de Citotóxicos relativo a um doente.

Data: 2021/03/11
Hora: 12:55:14

Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Mapa de Produção - Protocolos de Citotóxicos 3/7

PHIMR020

Nome: [REDACTED] Serviço: HUC-HEMATOLOGIA (Unidade A) Entidade Resp.: 935601 SERVICO NACIONAL SAUDE Altura: 167 cm Peso: 76 kg Superfície: 1.85 m ² Diagnóstico: leucemia mieloide aguda Prescrito por: [REDACTED]	Data Prescrição: 2021/03/09 Data Nasc.: 1958/03/01 Cartão: 288185387 Cama: A07
--	---

PROCOLO

Data : 2021/03/12	Hora: 13	Ciclo/Dia: 1 / 3	Id. Prep: 77419	
Grupo: mitoXANTROna 2 mg/mL 14 MG (7.57 MG/m²)+Cloreto de sódio 9 mg/ml 100 ML				
Medicamento	Via Adm	Dose	Volume	Qtyd
10034403 mitoXANTROna 2 mg/mL Sol inj Fr 10 mL IV	I.V.	14.0MG	7.0 ML	1
<i>Obs :</i>				
10005405 Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol inj Fr/Sac 100 ml IV	I.V.	100.0 ML	100.0 ML	1
<i>Obs :</i>				
Grupo: Citarabina 100 mg/ml 185 MG (100 MG/m²)+Cloreto de sódio 9 mg/ml 1000 ML				
Medicamento	Via Adm	Dose	Volume	Qtyd
10003379 Citarabina 100 mg/ml Sol inj Fr 5 ml IV SC	I.V.	185.0MG	1.9 ML	1
<i>Obs :</i>				
10005412 Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol inj Fr/Sac 1000 ml IV	I.V.	1000.0 ML	1000.0 ML	1
<i>Obs :</i>				

Observações :

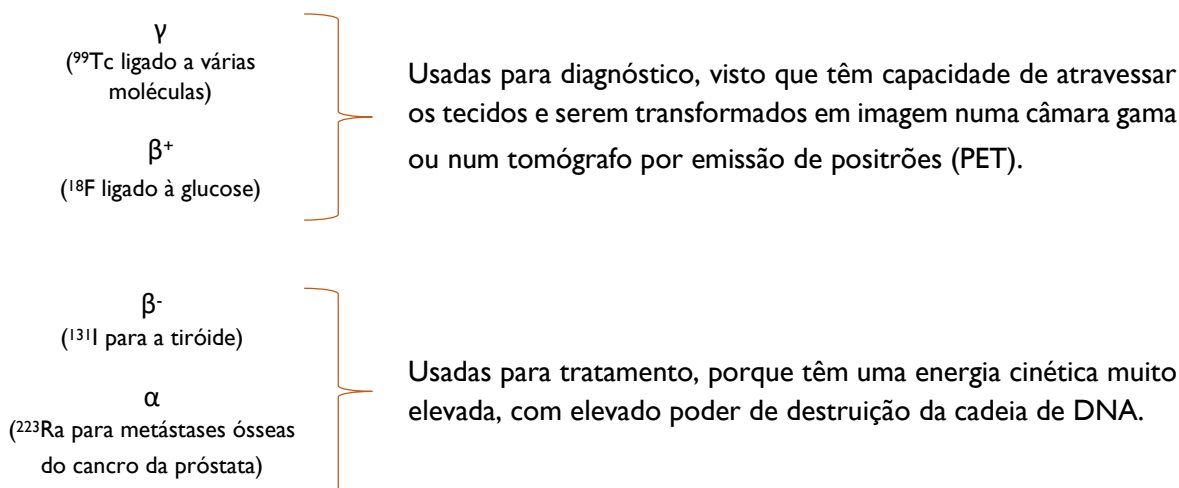
Farmacêutico
Técnico
Auxiliar

Fonte: Unidade de Preparação de Citostáticos, São Jerónimo

ANEXO 5 – Conceitos de Radiofarmácia.

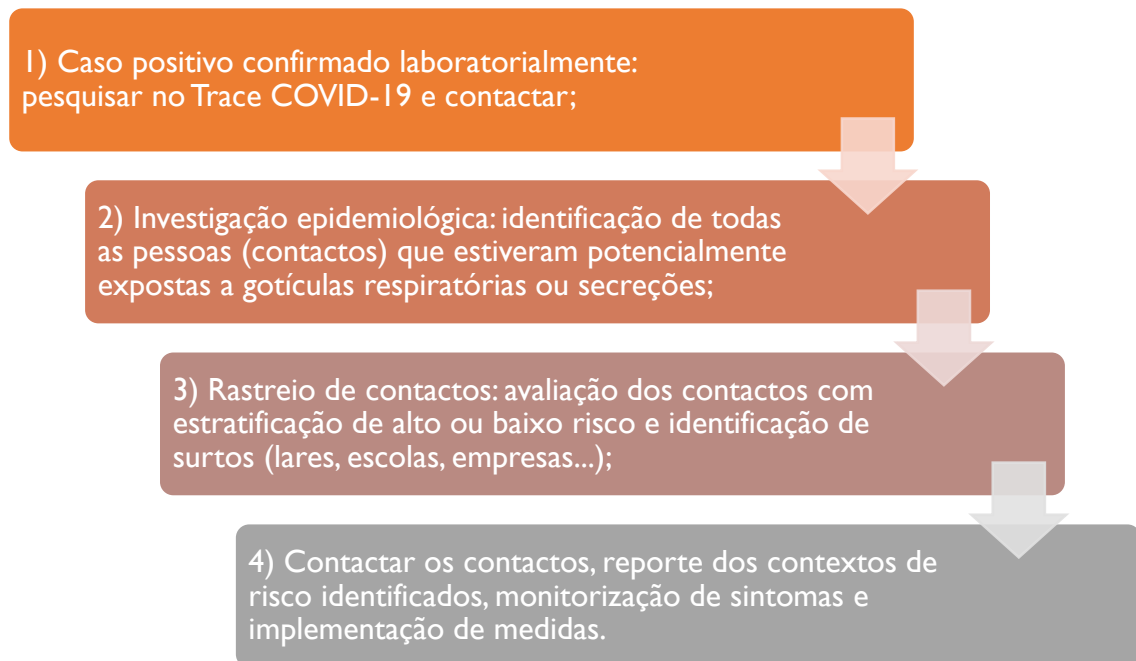
Um radiofármaco é um medicamento que, quando pronto a administrar, contém um ou mais isótopos radioativos. Os radioisótopos encontram-se armazenados em geradores, uma vez que apresentam pouca estabilidade, e têm que ser preparados no momento ao acoplar com outras moléculas; no entanto, também existem radiofármacos que vêm preparados da indústria, sendo apenas necessário fazer diluição. Estes isótopos ligados a moléculas com biodisponibilidades diferentes permitem obter imagens para diagnóstico ou fazer tratamento em diversas zonas do corpo humano.

Na medicina nuclear, usam-se 4 tipos de radiação:



Para além da preparação de radiofármacos, também se preparam xaropes de iodo com soluto de lugol, destinados a exames com ^{123}I , quando não se quer captação de iodo pela tiróide.

ANEXO 6 – Etapas da realização dos inquéritos epidemiológicos no âmbito da COVID-19.



Fonte: Unidade de Saúde Pública do ACeS Baixo Mondego

Parte III

Monografia

“Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies – Recent Therapeutic
Strategies for Alzheimer’s Disease”

Orientada pela Professora Doutora Maria Teresa Teixeira Cruz Rosete

List of abbreviations

¹¹C-PIB – ¹¹C-Pittsburgh Compound-B

¹⁸F-FDG – ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose

AD – Alzheimer's Disease

ADAS-Cog – Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive

ADCS-ADL – Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory

APOE ε4 – Apolipoprotein ε4 Allele

APP – Amyloid Precursor Protein

ARIA – Amyloid-Related Imaging Abnormalities

Aβ – Amyloid-β

BPSD – Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia

CDR-SB – Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes

CNS – Central Nervous System

CSF – Cerebrospinal Fluid

CT – Computed Tomography

DMT – Disease-Modifying Therapy

FDA – Food and Drug Administration

mAb – Monoclonal Antibody

MMSE – Mini-Mental State Examination

MRI – Magnetic Resonance Imaging

NMDA – N-Methyl-D-Aspartate

OECD – Organization for Economic Co-operation and Development

PET – Positron Emission Tomography

ROS – Reactive Oxygen Species

WHO – World Health Organization

Abstract

Alzheimer's disease is a chronic, progressive and fatal neurodegenerative disease, and is considered to be the main cause of dementia. It is currently one of the most prevalent diseases in the world, counting with millions of people suffering from dementia. Its exact etiology is not yet known; however, among the various hypotheses that try to explain the pathophysiology, there is one that has been more prominent in clinical research: the amyloid cascade hypothesis. Therefore, researchers have been using immunotherapy, particularly passive immunization, to develop effective monoclonal antibodies against the amyloid- β aggregates that result from this cascade. Currently, several antibodies are already in phase 3 clinical trials. On June 7, 2021, the monoclonal antibody Aducanumab gains Food and Drug Administration approval to be used in patients in the early stages of the disease, becoming the first possible disease modifying drug for Alzheimer's, contrary to other drugs that are already on the market, which only act on symptomatology.

Keywords: Alzheimer's disease, Monoclonal antibody, Cascade amyloid hypothesis, Amyloid peptide, Pathophysiology, Diagnosis, Immunotherapy, Therapeutics, Aducanumab.

Resumo

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa crônica, progressiva e fatal, e é considerada a principal causa de demência. Atualmente, é uma das doenças mais prevalentes no mundo, contando com milhões de pessoas que sofrem de demência. Ainda não se conhece a sua exata etiologia; no entanto, de entre as diversas hipóteses que tentam explicar a fisiopatologia, existe uma que tem tido maior destaque na investigação clínica: a hipótese da cascata amilóide. Neste sentido, os investigadores têm recorrido à imunoterapia, particularmente à imunização passiva, para desenvolver anticorpos monoclonais eficazes contra os agregados β -amilóide que resultam desta cascata. Atualmente, são vários os anticorpos que já se encontram em ensaios clínicos de fase 3. A 7 de junho de 2021, o anticorpo monoclonal Aducanumab consegue a aprovação da Food and Drug Administration para ser usado em pacientes que se encontram nas fases iniciais da doença, tornando-se no primeiro fármaco aprovado modificador do decurso da doença, contrariamente aos fármacos atualmente comercializados que apenas atuam na sintomatologia.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Anticorpo monoclonal, Hipótese cascata amilóide, Peptídeo amilóide, Fisiopatologia, Diagnóstico, Imunoterapia, Terapêutica, Aducanumab.

I. Introduction

Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disorder of the Central Nervous System (CNS), characterized by memory loss and cognitive impairment. It is a progressive and fatal disease, considered the main cause of dementia, and is responsible for a progressive and irreversible deterioration at the cognitive level, leading to the impairment of functional areas responsible for memory, language, concentration and behavior. (1) In the last decades, its incidence has been increasingly accentuated, due to the continuous increase in population aging.

In 1907, Alois Alzheimer, a German psychiatrist and neuropathologist, described for the first time the symptoms of a 51-year-old patient, which include impaired memory, speech problems and confusion. (2) After the patient's death, Alzheimer examined the brain microscopically and observed deposits of amyloid plaques and neurofibrillary tangles, which became the hallmarks of AD. (2,3) Thereby, the first description of AD was pointed out, but the etiology remained unknown. Since then, clinical research has focused on understanding the true etiology of AD, and several hypotheses have emerged regarding the origin of the pathophysiology and pathogenesis of the disease. Thus, there are four main hypotheses that have been explored in research: amyloid cascade, tau protein, neurochemical hypothesis and chronic inflammation. However, in addition to these, other relevant theories related to the etiology of the disease have emerged. The fact that the number of these theories has been increasing over the years demonstrates the complexity of this disease, which involves several molecular signaling pathways. (4)

The amyloid cascade and the tau protein hypotheses have gained a greater importance, since the main pathological changes that have been observed in the brain tissue of AD patients are the amyloid- β ($A\beta$) peptides, resulting from the cleavage of amyloid precursor protein (APP) by β and γ secretases, and hyperphosphorylated tau protein that leads to neurofibrillary tangles. (5) Consequently, the first symptoms related to memory loss and impairment of language begin to appear, including incomprehension of speech and inability to speak and write (aphasia). (6) As the disease progresses, memory loss becomes increasingly evident as well as cognitive decline. Symptoms such as apathy, depression, anxiety, psychosis and behavioral changes are also typical in AD patients. (7)

As a disease with a very heterogeneous pathophysiology and with an etiology that still remains unclear, the development of successful treatment strategies capable of slowing its progression has been very challenging for researchers. (8) In the last years, drugs capable of

controlling symptoms have emerged, but with no ability to reverse the progression of the disease and, therefore, to cure. (9) Currently, the drugs approved by Food and Drug Administration (FDA) include three acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, and galantamine) and an N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor antagonist (memantine), all directed to the neurochemistry hypothesis. (1) These drugs, when prescribed and administered on time, have shown benefits in cognitive and functional abilities, although they do not modify the progression of the disease. For this reason, there is an urgent need to develop drugs with this feature; therefore, clinical research has focused on immunotherapy, essentially passive immunization, by developing monoclonal antibodies (mAbs) that target neurotoxic A β aggregates. (1) Several clinical trials are currently ongoing, some of them already in phase 3. However, one of the antibodies, Aducanumab, has stood out more than the others, recently obtaining FDA approval on June 7, 2021, becoming the first approved treatment that reverses cognitive decline and slows disease progression, changing completely the future and lives of AD patients. (10)

2. Alzheimer's disease: symptoms and signals

Neurodegenerative disorders are characterized by an irreversible destruction of neuronal cells, leading to a functional progressive loss in specific regions of the brain. (11) These disorders comprise AD, the main cause of dementia in the elderly, where senile plaques and neurofibrillary tangles, responsible for neuronal loss, are mainly located in the hippocampus and entorhinal cortex of the temporal lobe (Figure 1) (9), triggering loss of synapses and low levels of neurotransmitters in the brain. (6) These areas of the brain are responsible for storing long-term memories, knowledge, cognitive skills, language and navigation, thus justifying the progressive impairment of cognitive functions related to memory and language in AD patients. (6)

Twenty years after the beginning of the aggregation of the A β peptide that results in plaques, the first symptoms begin to appear insidiously, mainly in terms of memory, which is the first to be affected. (6,9) As the disease progresses, cognitive impairment becomes significant, as well as memory loss. However, each patient can present a different spectrum of symptoms: changes in behavior, apathy, anxiety, depression, psychosis and difficulty in performing daily activities are also symptoms that precede a diagnosis of AD. These neuropsychiatric symptoms are known as behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). (12) Even though neurovascular degeneration, neuronal and synaptic losses, extracellular senile A β plaques and

neurofibrillary tangles may also be present in the brain of healthy elderly people, the symptoms exhibit different intensities and do not occur simultaneously, contrary to what happens to AD patients. (9)

These signs and symptoms begin to be noticed three years before the establishment of the AD diagnosis. (7)

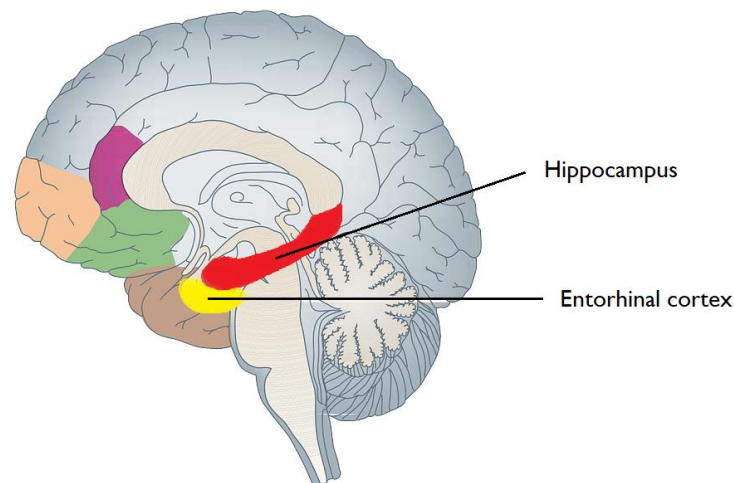


Figure 1 – Brain areas most affected by Alzheimer’s disease.

2.1 Epidemiology and prevalence

According to the World Health Organization (WHO), 47.5 million people suffer from dementia worldwide and this number is estimated to triple to 135 million by 2050. (13) In Europe, there are around 9.7 million people suffering from dementia and this number is expected to double by 2050, reaching 18.8 million people. (14)

According to the report “Health at a Glance 2019” by the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD), Portugal is the 4th country with the most cases of dementia per 1000 population in a ranking that involves 44 countries. (15) In Portugal, a decrease in population is predicted, which will be more pronounced between 2025 and 2050; however, the number of people with dementia will double, from approximately 195 000 in 2018 to 350 000 in 2050. These numbers are equivalent to a rise from 1.9% to 3.8% of the entire national population. This sharp increase is related to the significant rise in the number of people over the age of 70 and 85, which will also double by 2050. (14)

Since AD is considered the most common cause of dementia, it’s incidence has been increasing worldwide, as well as mortality rate and associated healthcare costs. (1) It is possible to verify that, as the population ages, the number of people with neurodegenerative diseases,

such as AD, also increases. Therefore, since life expectancy is increasing, so does the incidence of these CNS disorders.

2.2 Early-onset, late-onset and progression of Alzheimer's disease

There are two forms of the disease: early-onset familial form and late-onset sporadic form.

The early-onset familial form, with a prevalence of 1% to 5%, occurs in individuals with less than 65 years-old and is caused by mutations in genes that encode APP and in *PSEN1* and *PSEN2* genes that encode presenilin (sub component of γ -secretase). (6)

The late-onset is the most common form (over 95% cases) and occurs in individuals over the age of 65; the main cause remains unknown, but aging is considered the main risk factor. Furthermore, the presence of $\epsilon 4$ allele of the gene for apolipoprotein E (*APOE* $\epsilon 4$) is correlated with the incidence of AD, and therefore is also a risk factor of AD. (4)

Both forms have the same pathological characteristics, including cognitive impairment, memory, language and attention. (9)

The progression of AD typically follows three stages (Figure 2): early, middle and late; can be also referred to as mild, moderate and severe. (16)

In mild AD, the episodic memory is the first to suffer early impairments in the medial temporal lobe structures, which include hippocampus and entorhinal cortex. (17) As the disease progresses from moderate to severe stages, it spreads to other regions of the brain, leading to an increase in cognitive impairment as well as a progressive decline in mobility, functioning and swallowing. (7) Thus, there is an increased need for a caregiver for a full-time care to assist with basic daily activities. For patients who survive the advanced stages of the disease, death occurs mainly due to the consequences derived from the disease and due to increased vulnerability to falls and infections. (18) It is estimated that the average time between the diagnosis of the disease and death is 8 to 10 years. (18)

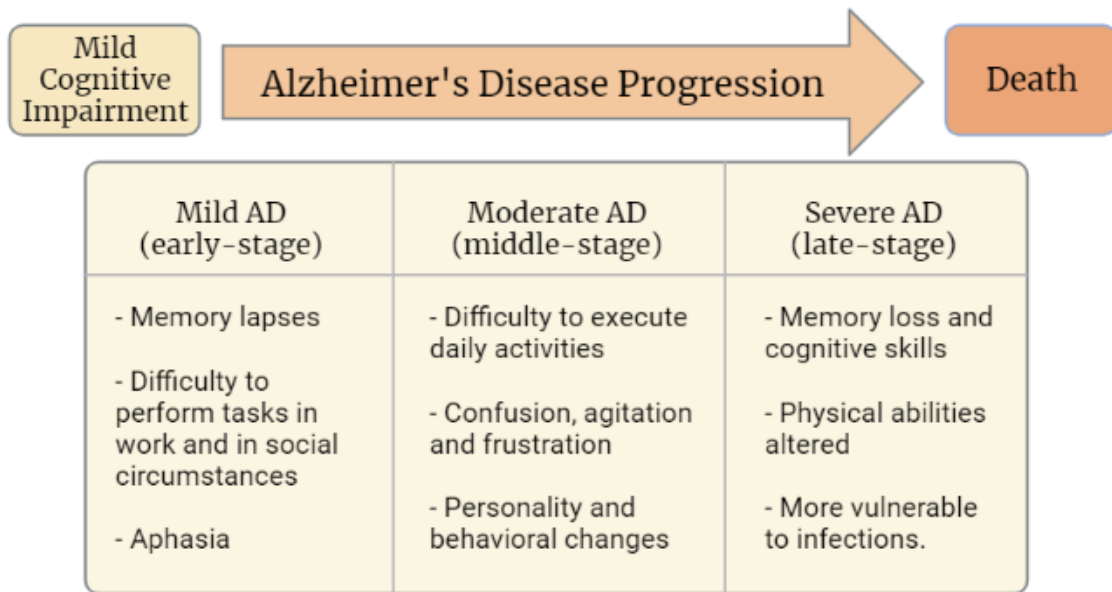


Figure 2 – Stages and clinical symptoms of Alzheimer’s disease.

2.3 Risk factors

Although AD etiology remains unclear, there are several risk factors associated with the disease, comprising heredity, immunological, lifestyle and environmental factors. (4,18)

The early-onset familial AD is related to genetic risk factors, which include mutations in the APP and in *PSEN1* and *PSEN2* genes. (18) The late-onset sporadic AD is multifactorial, where mostly environmental and lifestyle factors act as risk factors for this form of the disease. Age, gender, alcohol, smoking, hypertension, obesity, diabetes, depression and sedentary lifestyle are some of the factors that are associated with increased risk of acquiring late-onset sporadic AD. (7) Furthermore, there are studies suggesting that the presence of *APOE* ϵ 4 also increases the risk of acquiring AD. (19) This *APOE* ϵ 4 has been found in about 50% to 60% of AD patients. (17)

In addition to the factors mentioned above, vitamin D deficiency, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and melatonin levels are also factors that contribute to the pathogenesis and pathophysiology of AD, acting in an independent and synergistic way:

- 1) Vitamin D Deficiency: Vitamin D regulates the APP processing pathway, which contributes to homeostasis and reduces $A\beta$ accumulation, preventing toxicity and inflammation. (20) Thus, vitamin D deficiency triggers neurotoxic mechanisms and contributes to $A\beta$ accumulation. (8)

- 2) Mitochondrial dysfunction and oxidative stress: Mitochondria is one of the main sources of reactive oxygen species (ROS) and, when dysfunctional, occurs overproduction of ROS and failure of antioxidant defense mechanisms, leading to oxidative stress. (21) This biological condition will promote the deposition of A β aggregates, hyperphosphorylation of tau protein and loss of synapses and neurons. (8)
- 3) Low melatonin levels: Melatonin confers a neuroprotective effect by decreasing A β deposition, preventing A β fibril formation, decreasing tau protein hyperphosphorylation and preventing cognitive dysfunction. Interruption of the circadian cycle leads to increased oxidative stress and decreased A β clearance. (8)

However, despite all the factors described above, age is considered the biggest risk factor for AD: as the population ages, the incidence of AD also increases. (22)

There is also evidence that air pollution results in a higher incidence of AD, since pollutants lead to the promotion of oxidative stress. (23)

2.4 Etiology and pathophysiology

So far, AD has been shown to be a multifactorial and complex disease, with several mechanisms associated with its pathogenesis and pathophysiology, including neuroinflammation, cholinergic dysfunction, excitatory glutamatergic neurotransmission, degenerative changes and accumulation of extracellular plaques of A β . Thus, due to this variety of mechanisms that can contribute to the onset of AD, it is difficult and challenging to develop effective therapeutic strategies to face the development and progression of the disease. (8)

Acetylcholine has been the most talked neurotransmitter in the pathogenesis of AD, because it acts as a neuromodulator in the hippocampus and, therefore, is responsible for improving the encoding and retrieval of memories. Glutamate has also been highlighted in the context of AD; it is an excitatory neurotransmitter and binds to NMDA receptors, and is responsible for maintaining synaptic plasticity and regulating memory and learning. (6)

The etiology of the disease remains unclear, but it is known that it results from changes in brain cells by various mechanisms of toxicity (6) and, currently, there are four main hypotheses that try to explain the pathogenesis of AD: amyloid cascade, tau protein, neurochemical hypothesis (comprises cholinergic and glutamatergic theories) and chronic inflammation.

2.4.1 Amyloid cascade hypothesis

The hypothesis most well-known and the one that explains better the pathogenesis of AD is the formation and aggregation of A β peptide (6), resulting in amyloid fibrils that accumulate and deposit in the form of extracellular plaques and intracellular inclusions. (3)

According to the amyloid cascade hypothesis, the first manifestation of the disease results from the formation and accumulation of extracellular plaques constituted by the A β peptide, which results from the abnormal cleavage of APP. (1) APP is a transmembrane protein expressed by several cells, including neurons. The functions of this protein are not yet fully understood, but there is evidence that APP is related to the regulation of neuronal survival and neuroplasticity. (6,9)

According to this hypothesis, APP is transported along the axons to the presynaptic terminals, where it accumulates and reaches high levels. This protein is processed and cleaved by several secretases (Figure 3), resulting in A β deposits that will accumulate in the synapses, passing into the bloodstream and cerebrospinal fluid (CSF). In a non-pathological situation, A β deposition is not very significant due to the clearance that occurs physiologically; still, accumulation of soluble A β oligomers can occur and can damage synaptic junctions in healthy humans. However, in a pathological situation, there is an unbalance between A β production and clearance rate, leading to A β deposition that becomes neurotoxic and promote neuronal degeneration and death. (4) Thus, it is believed that AD is the main cause of dementia due to the neuronal damage caused by these deposits. (6)

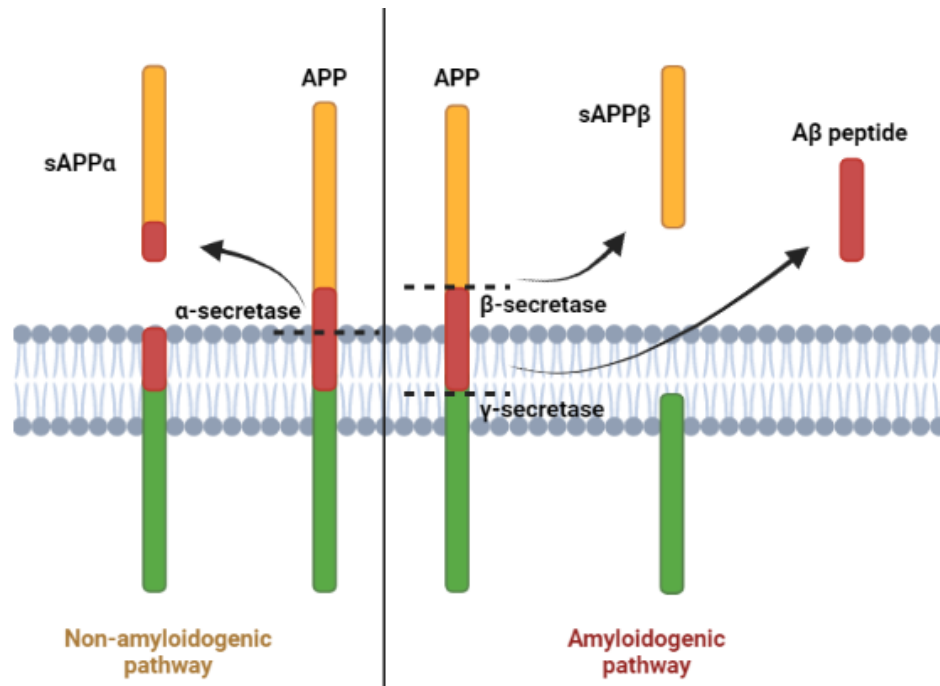


Figure 3 – APP processing and cleavage comprises two pathways: physiological (non-amyloidogenic) and pathological (amyloidogenic). In a normal situation, APP cleavage follows the physiological pathway, in which APP acts as a substrate for the enzyme α -secretase, acting on the extracellular domain and releasing the soluble APP α fragment (sAPP α), with important physiological functions. In a pathological situation, APP processing follows the amyloidogenic pathway, in which cleavage is done by β and γ secretases, which can result in soluble APP β fragments (sAPP β) and A β fragments (insoluble), resulting in A β oligomers.

The A β peptide formed can have between 40 and 42 amino acids, depending where the γ -secretase cleaves APP, resulting in A β 40 and A β 42 fragments. (6) These fragments will accumulate progressively in the cerebral cortex, resulting in intraneuronal filaments (9) and extracellular plaques, becoming increasingly difficult to remove them. The A β 42 fragment is more amyloidogenic, because it has a greater tendency to aggregate as extracellular amyloid plaques. (6) It is not yet clear what triggers this amyloidogenic pathway, but it is known that is related to aging. (3)

The presence of mutations in APP and in *PSEN1* and *PSEN2* genes also increase the formation of the A β 42 fragment and γ -secretase activity, since presenilin is one of the sub components of this enzyme. (5,18) In addition, mutations in the *APOE* ϵ 4 lead to inhibition of A β clearance, promoting its accumulation, aggregation and plaque formation. Consequently, the retention of these extracellular plaques in the brain will trigger neurotoxic mechanisms, such as local inflammatory response, mitochondrial damage and oxidative stress, leading to neuronal death. (6) These inflammatory mechanisms will also lead to hyperphosphorylation of

tau protein, a structural protein that constitutes neuronal microtubules, causing a deformation in the neuronal cytoskeleton, resulting in misfolding and aggregation of tau protein and leading to the formation of neurofibrillary tangles that contribute to apoptosis. (6,11)

Since these mutations are commonly found in the early-onset form of AD and lead to an increase of the A β 42 fragment that can be detected in the plasma, then it can be used as a diagnostic marker for this form of AD. (11)

2.4.1.1 Amyloid fibril structure

The amyloid fibrils adopt a cross- β structure, which makes them more complex than other amyloid structures. It is due to this diversity of structures that amyloid diseases become more difficult to understand and to treat; that is why it is important to understand these structures so that effective treatments can be developed against them. In Alzheimer's disease, A β peptide self-assemble into amyloid fibrils that accumulate and result in extracellular plaques. (3)

Initially, the insoluble A β fragments, that result from abnormal APP cleavage, present themselves under the form of monomers, which lead to oligomers, then aggregate into fibrils (Figure 4) with a β -sheet conformation and, consequently, forms a cross- β structure. These aggregates deposit extracellularly or intracellularly becoming cytotoxic to the neuronal cells, leading to impairment of proteasomal degradation and autophagy, production of ROS and mitochondria dysfunction. (3)

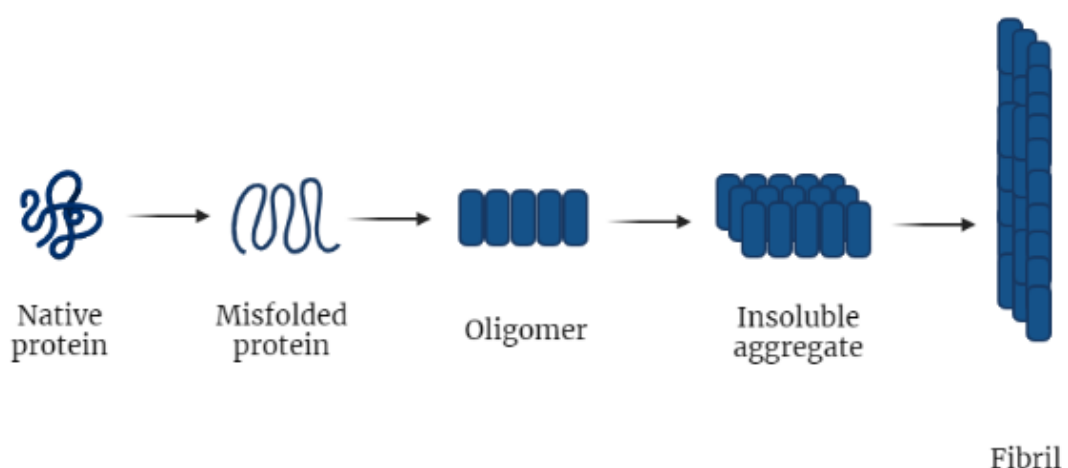


Figure 4 – Protein misfolding process involved in various chronic neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's – from monomers to fibrils.

2.4.1.2 Metallic hypothesis

From the amyloid cascade hypothesis derives the metallic hypothesis. Lately, there has been growing evidence that metal ions are also related to the development of AD, especially ions with redox activity such as copper (II) and iron (II), by promoting A β aggregation. These metals are abnormally distributed in the brain of AD patients, particularly present in the hippocampus, and interact with A β aggregates, leading to the formation of ROS that induce oxidative stress and lead to neurodegeneration. (7,24)

2.4.2 Tau protein hypothesis

Tau protein is distributed in neurons and is linked to microtubulin, with the function of stabilizing microtubules in the axons of neurons and promoting the integrity of the cytoskeleton. (4) However, this protein can hyperphosphorylate and cause microtubule instability, resulting in aggregation and, consequently, in the formation of neurofibrillary tangles. (19) This event will also promote neurodegeneration and lead to neuronal apoptosis. There is evidence that hyperphosphorylation occurs due to inflammatory mechanisms triggered by A β deposits, however some authors argue that this mechanism does not correlate with the amyloid cascade, (7) since these neurofibrillary tangles are also present in other neurological diseases.

2.4.3 Neurochemical hypothesis

The neurochemical hypothesis is based on two neurotransmitters: acetylcholine and glutamate. The cholinergic hypothesis is the oldest and emerged in the 1980s, followed by the glutamatergic hypothesis. (9)

Acetylcholine is an important neurotransmitter involved in memory and learning. In AD, this neurotransmitter is in deficit, since the enzyme responsible for its synthesis, acetylcholine transferase, is in low concentration in the cortex and hippocampus, as well as the cholinergic neurons in the basal nucleus of Meynert due to neuronal atrophy and degeneration. (12) The cause behind this selective loss of cholinergic neurons is not known, but it is thought to be related to the amyloid cascade and neurotoxic A β deposits. (11) Thus, the deficit of acetylcholine and the loss of cholinergic neurons in the hippocampus will lead to cognitive impairment and loss of short-term memory in the patient. (9,11)

Glutamate is the main excitatory neurotransmitter in the CNS and acts as a substrate for NMDA receptors. In AD, glutamate accumulates in the synaptic cleft and overactivates NMDA receptors. Consequently, calcium homeostasis is altered and an increasing calcium influx occurs which leads to a state of hyperpolarization, causing neuronal death by excitotoxicity. (6) This hypothesis also correlates with the amyloid cascade: there is evidence that A β oligomers are responsible for facilitating astrocytes to release glutamate in large amounts, (9) leading to its increase. (25)

2.4.4 Chronic inflammation hypothesis

Chronic inflammation is associated with aging, which in turn is related to late-onset sporadic AD. Microglia are a type of CNS cell that has functions similar to macrophages in the periphery, being considered the immune cells of the brain. In AD, there is an excessive activation of microglia, leading to the production and release of several inflammatory mediators, causing neuroinflammation and consequently leading to neuronal death. Furthermore, there are numerous studies suggesting that neuroinflammation is related to the development and progression of AD. (4)

2.4.5 Other related theories

In addition to the four main hypotheses, there are other reported theories beginning to gain prominence in AD:

1) Diabetes theory: One of the most recent hypotheses correlates AD with diabetes. Insulin is a hormone responsible for lowering blood glucose; it can cross the blood-brain barrier and is important in memory processing. In AD, insulin is in a lower concentration, as well as the number of receptors to which it binds, located mostly in the cerebral cortex and hippocampus, which are the main structures responsible for cognition. Thus, the lower concentration of insulin will evoke hyperglycemia, leading to neuronal damage. There is evidence that the amyloid cascade and the resulting neurotoxic A β aggregates promote insulin resistance, leading to hyperglycemia, which in turn promotes A β accumulation and neurodegeneration. (9,26)

2) Exosomes theory: Exosomes are vesicles that are released from neurons and can fuse with other neurons, promoting interneuron communication. There is evidence that exosomes

are involved in the transport of plaques and neurofibrillary tangles, spreading them to other areas of the brain. (27)

3) Autophagy theory: Recent studies have revealed that autophagy is involved in the pathogenesis of neurodegenerative diseases such as AD. Autophagy is considered to be the main cellular metabolic pathway for the biodegradation of aberrant proteins, promoting a neuroprotective effect. When this cellular catabolic process is disrupted, the removal of these aberrant proteins, such as A β aggregates, is compromised and leads to their deposition and accumulation, resulting in the occurrence of AD. Furthermore, autophagy also removes tau protein aggregates and, being dysfunctional, it will also generate an accumulation of this protein, promoting hyperphosphorylation and neurofibrillary tangles. (4)

In summary, the amyloid cascade turns out to be related to all the hypotheses reported so far. The presence and accumulation of A β peptides and tau protein will trigger the various neurotoxic mechanisms that result in ROS production, leading to oxidative stress, microglial overactivation, inflammation, mitochondrial damage, neurotransmission deficits (particularly acetylcholine), synaptic dysfunction and neuronal death. (7)

2.5 Diagnosis of Alzheimer's disease

After a suspicion of AD, the patient undergoes structural brain imaging through Magnetic Resonance Imaging (MRI) or Computed Tomography (CT) scan; the presence of atrophy in the cortex or hippocampus visualized by MRI or CT is a typical pattern associated with AD. But if the patient does not have this pattern, it doesn't mean that he does not have AD. (28)

Patients who present symptoms of early-onset, atypical, or progressive dementia, in which the underlying cause is not yet known, are submitted to an evaluation of the biomarkers in the CSF and to amyloid brain Positron Emission Tomography (PET) scan, where amyloid deposition in the temporal region of the brain can be visualized. (28) However, the definitive diagnosis of AD is given by a post-mortem evaluation of the patient's brain tissue. (1)

Currently, the two PET scans that are performed to diagnose AD include ¹¹C-Pittsburgh Compound-B (¹¹C-PIB) PET and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) PET. The ¹¹C-PIB PET uses a radiodrug that is injected into patients and has affinity for fibrillar A β plaques. The ¹⁸F-FDG PET assesses brain glucose metabolism. (29)

The first changes in biomarkers and PET images occur years before the onset of clinical symptoms. (1)

3. Therapeutic strategies

3.1 Current therapies

Currently, there are five drugs approved by the Food and Drug Administration (FDA) that act on the symptoms of the disease: donepezil, rivastigmine, galantamine, memantine and Namzaric[®] (a combination of donepezil with extended-release memantine). These drugs do not have the ability to change the progression of the disease; indeed, they only temporarily relieve symptoms and improve patients' cognitive function. (6)

This current therapy is focused on the cholinergic and glutamatergic hypotheses, belonging to the neurochemical hypothesis. The drugs donepezil, rivastigmine and galantamine are acetylcholinesterase inhibitors; by inhibiting this enzyme, they slow the metabolic degradation of acetylcholine (9) and increase the bioavailability of this neurotransmitter, which is in deficit in AD, thus facilitating neurotransmission to occur. (6) Memantine is a non-competitive antagonist of NMDA receptors, preventing glutamate, which is in excess in AD, from binding and overactivating the receptors, which would cause an influx of Ca^{2+} leading to excitotoxicity and neuronal death. (6)

Donepezil, galantamine and rivastigmine are used as first line in mild to moderate AD. (12) If the patient advances from moderate to severe AD while taking acetylcholine inhibitors, then memantine or Namzaric[®] is added, the latter being used in a monotherapy regimen. (6)

In addition to these, antidepressant drugs can also be used to control neuropsychiatric symptoms such as agitation, depression, hallucinations and delirium, which are the most common symptoms in patients with moderate and severe AD. (9)

In contrast, evidence suggests that non-pharmacological approaches, such as diet and exercise, reduce the risk of AD and prevent cognitive decline, and should be considered as a first-line recommendation for all patients. (1)

However, these pharmacological and non-pharmacological approaches are not enough in AD: it is necessary to have therapies capable of modifying the disease and acting directly on the pathological changes of AD, called disease-modifying therapies (DMTs). (6)

3.2 Recent therapeutic strategies for Alzheimer's disease – Immunotherapy

3.2.1 Active and passive immunization

In immunotherapy, immunity is achieved through active or passive immunization. (30) Active immunization involves the administration of vaccines with specific antigens or antigenic components (30) that will stimulate the immune system to produce different antibodies (polyclonal antibodies) with various specificities; (31) passive immunity involves the injection of specific exogenous antibodies: mAbs.

In the last decades, immunotherapy has been highly discussed as a therapeutic strategy for AD. As mentioned above, scientific research has been focused on finding promising DMT candidates, using mainly mAbs (passive immunity), many of them already in clinical development. These antibodies target A β aggregates in order to remove them and prevent aggregation and fibril formation. (32)

Passive immunity has gained more attention since, in active immunity, there are still some challenges to be faced, such as the production of antibodies with various specificities against A β and the possibility of autoantibody production in the elderly, resulting in an autoimmune response. (6) However, passive immunity also exhibits some challenges: when antibodies with antigen specificity are administered, the immunity provided is temporary; (30) furthermore, repeated administrations will be required and the production costs will be high. (31)

3.2.2 Monoclonal antibodies

Antibodies, also called immunoglobulins, are glycoproteins that display antigenic specificity; when confronted with an antigen, the antibody triggers an immune response and removes it. There are two classes of antibodies: polyclonal and monoclonal. Polyclonal antibodies are produced naturally by B lymphocytes. MAbs are produced by hybridoma technology, through the manipulation of B lymphocytes. (30,32)

MAbs first appeared in 1975, when Milstein and Köhler developed a method to isolate them from hybridoma cells. (33) According to this method, mice that previously were injected with a mixture of antigens were used; the B lymphocytes that produce the antibodies specific for that antigen were collected and kept in culture; in order to make them immortal, these cells were fused with myeloma cells, giving rise to hybridoma cells; thus, when cultivated, it became possible to produce in vitro unlimited amounts of antibodies with high antigenic specificity, opening new horizons for huge clinical advances. (32)

3.2.2.1 Anti-amyloid- β monoclonal antibodies as recent therapeutic strategies for Alzheimer's disease

After the explanation about the pathophysiology, pathogenesis and etiology that remains unknown, it is understood that AD is indeed a very complex disease, making it a huge challenge to develop therapeutic strategies capable of slowing down the progression of the disease. However, it should be noted that the earlier the disease is diagnosed and treatment is initiated, the greater the probability of slowing down or even interrupting the progression of AD. Thus, with an early diagnosis and by acting in the early stages of the disease, better clinical outcomes are achieved. (1)

As mentioned above, the amyloid cascade hypothesis is the best known and the one that explains better the pathogenesis of AD; thus, by reducing the accumulation and deposition of A β aggregates, it is possible to improve the prognosis of AD. Based on this evidence, it was studied the possibility of administering mAbs, considered as promising DMT candidates, that target neurotoxic A β aggregates, capable of removing them from the brain. (1) In order to become great DMT candidates, mAbs have to possess some fundamental pharmacokinetic properties: good blood-brain barrier permeability, high bioavailability, long half-life and high therapeutic index. (6)

Currently, there are already several anti-A β mAbs in development, with some of them already in phase 3 clinical trials (Table 1) (4) and one recently approved by the FDA on June 7, 2021.

3.2.2.1.1 Bapineuzumab

Bapineuzumab is a humanized A β mAb that binds to five N-terminal residues, designed to remove A β plaques from the brain of AD patients. (31) In 2008, Bapineuzumab initiated two 18-month phase 3 clinical trials in which one arm used patients carrying the APOE ϵ 4 and the other used patients without this allele, both with mild-to-moderate AD. It was found that there were no statistically significant differences between the group that received Bapineuzumab and the group that received placebo for the 11 items Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog) score (Table 2). In other words, patients showed no improvement in cognitive scores, revealing a lack of efficacy of Bapineuzumab at the doses tested in patients with mild-to-moderate AD. (34) Thus, the study ended on August 2012 because it showed no clinical benefit. (ClinicalTrials.gov, NCT00667810) (ClinicalTrials.gov, NCT00676143) (32)

Due to this unfavorable result, it was concluded that this antibody could probably show a benefit when administered in the early stages of mild cognitive impairment. Thus, a new study was conducted to demonstrate this possibility in patients with few or no symptoms of the disease. However, when PET images were analyzed, the presence of amyloid protein was verified, and no significant difference in the cognitive outcomes was demonstrated between the study group and the asymptomatic controls. (1)

3.2.2.1.2 Solanezumab

Solanezumab is a humanized mAb that binds to the mid-domain of A β (amino acid residues 16-26) and promotes the clearance of monomers. (31) Solanezumab entered the first phase 3 clinical trials in 2009, both with a duration of 18 months: EXPEDITION1 and EXPEDITION2. These two trials involved patients with mild dementia due to AD, with amyloid deposits confirmed by PET or with A β 42 in CSF, subjected to a 400 mg dose of Solanezumab versus placebo. As primary outcomes of cognitive decline, the ADAS-Cog and the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (ADCS-ADL) scores were used (Table 2). Solanezumab did not demonstrate significant benefits considering the primary outcomes. (31,32,37)

In 2013, a new phase 3 clinical trial, EXPEDITION 3, was introduced, restricted to patients with mild AD. The results of this trial were also unsatisfactory, as Solanezumab demonstrated an insignificant 11 % slowing of cognitive decline in the primary outcome ADAS-Cog, and its development was discontinued. (31)

However, a phase 3 trial involving Solanezumab is currently ongoing to assess if the antibody can slow the progression of memory problems associated with amyloid protein deposition in the brain. (ClinicalTrials.gov, NCT02008357)

3.2.2.1.3 Gantenerumab

Gantenerumab is a fully human mAb that binds to a particular region of the A β fibrils. (31) In 2010, a phase 2 trial involving 360 patients with prodromal AD was initiated. In 2012, this trial was expanded to a phase 2/3 trial with 799 participants. As primary endpoints, the Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) (Table 2) and ¹⁸F-FDG PET were used. The results of the trial revealed that there was no change in CDR-SB and A β levels in the brain, leading the trials to terminate early for futility. Later, an analysis showed that participants with

rapid disease progression may have benefited from this antibody. Currently, two phase 3 clinical trials are ongoing in patients with prodromal and mild AD, with higher doses than those used in the previous trials. (32) (ClinicalTrials.gov, NCT03443973) (ClinicalTrials.gov, NCT03444870)

3.2.2.1.4 Crenezumab

Crenezumab is a humanized mAb that binds to various A β conformations: monomers, oligomers and fibrils. (31) In a phase 2 trial, Crenezumab did not demonstrate significant benefits for the primary (ADAS-Cog and CDR-SB) (Table 2) and secondary outcomes. (31) In 2017, phase 3 trials were conducted in patients with prodromal to mild AD, using a higher dose of Crenezumab; however, the trial was discontinued as Crenezumab was unlikely to meet its primary endpoint. (32) (ClinicalTrials.gov, NCT03114657)

3.2.2.1.5 Ponezumab

Ponezumab is a humanized mAb that targets the 30 to 40 amino acid residues of the A β 40 fragment. (31) Phase I trials were conducted in patients with mild to moderate AD and demonstrated a favorable safety profile; however, the antibody was not detectable in CSF. (31) In 2008, two phase 2 trials showed no clinical benefit and the development of Ponezumab was discontinued. (32) (ClinicalTrials.gov, NCT00722046) (ClinicalTrials.gov, NCT00945672)

3.2.2.1.6 Lecanemab (BAN2401)

Lecanemab is a humanized mAb that selectively binds to protofibrils of A β , removes them and prevents aggregation. (6) In phase 1 and 2 trials, BAN2401 has been shown to be safe and probably effective in slowing cognitive decline. A phase 3 trial is currently ongoing to confirm the safety and efficacy of this antibody in patients with mild AD. (32) (ClinicalTrials.gov, NCT03887455)

3.2.2.1.7 Donanemab

Donanemab is a humanized mAb that targets a modified form of A β deposits. In phase 2 trials, using early symptomatic AD patients with PET deposition of tau protein and amyloid protein, Donanemab demonstrated clinical benefit with a positive score for cognition and day-

to-day task performance compared to placebo. A phase 3 trial is currently ongoing to evaluate the safety, tolerability and efficacy of this antibody in patients with early symptomatic AD. (45) (ClinicalTrials.gov, NCT04437511)

3.2.2.1.8 Aducanumab

Aducanumab is a fully human mAb that selectively binds to A β aggregates and reduces levels of soluble oligomers and insoluble fibrils, resulting in decreased neurodegeneration. (6) Initially, in phase I trials, Aducanumab achieved very promising results by significantly reducing A β aggregates and slowing cognitive decline. (32)

In 2015, the pharmaceutical company Biogen initiated two identical phase 3 clinical trials, EMERGE and ENGAGE, which involved participants with prodromal to mild AD with A β -positive PET. (31) The aim of these trials was to evaluate the efficacy of Aducanumab in slowing cognitive and functional decline as measured by the CDR-SB score (Table 2) in participants with prodromal to mild AD. In addition, clinical progression was measured by the Mini-Mental State Examination (MMSE), ADAS-Cog and ADCS-ADL (Mild Cognitive Impairment version) (Table 2). However, in March 2019, these two Phase 3 trials were prematurely discontinued based on a futility analysis, concluding that the trials did not reach the primary endpoint measured by the CDR-SB. (47) (ClinicalTrials.gov, NCT02484547) (ClinicalTrials.gov, NCT02477800)

Despite the early termination for not meeting the primary endpoint, it was found, using a post hoc analysis, that in the EMERGE trial a subgroup of patients who received higher doses of Aducanumab demonstrated a 23 % reduction in cognitive decline as measured by the CDR-SB score, a 27 % reduction in the ADAS-Cog score and a 40 % reduction in the ADCS-ADL score, highlighting Aducanumab as a great promising DMT candidate. (32,50)

In March 2020, a phase 3b clinical trial was initiated with subjects who had participated in the previous phase I (PRIME), 2 (EVOLVE), and 3 (EMERGE and ENGAGE) clinical trials. This trial is still ongoing, expected to end in October 2023, and aims to evaluate the long-term safety and tolerability of Aducanumab. (ClinicalTrials.gov, NCT04241068)

Table 1 – Latest clinical trials and results of anti-amyloid- β monoclonal antibodies for Alzheimer’s disease.

Monoclonal antibody	Manufacturer	Origin and Subclass	Targets	Latest clinical trials	Study start date	Study completion date	Results	Ref.
Bapineuzumab	Pfizer, Inc.	Humanized IgG1	A β monomers, oligomers and fibrils	Phase 3 – mild to moderate AD	2008	August 2012	Failed primary endpoints	(35) (36)
Solanezumab	Eli Lilly and Company	Humanized IgG1	A β monomers	Phase 3 – individuals at risk for memory loss	February 2014	December 2022	Ongoing. No results posted yet	(38)
Gantenerumab	Hoffman-La Roche	Fully human IgG1	Mostly A β oligomers and fibrils	Phase 3 – prodromal and mild AD	2018	November 2023	Ongoing. No results posted yet	(39) (40)
Crenezumab	Hoffman-La Roche	Humanized IgG4	A β monomers, oligomers and fibrils	Phase 3 – prodromal to mild AD	March 2017	June 2019	Failed primary endpoints	(41)
Ponezumab	Pfizer, Inc.	Humanized IgG2	A β monomers	Phase 2 – mild to moderate AD	2008	August 2011	Failed primary endpoints	(42) (43)
BAN2401 / Lecanemab	Eisai Inc.	Humanized IgG1	A β protofibrils	Phase 3 –early AD	March 2019	August 2024	Ongoing. No results posted yet	(44)
Donanemab	Eli Lilly and Company	Humanized IgG1	Modified form of deposited A β	Phase 3 – early symptomatic AD	June 2020	December 2023	Ongoing. No results posted yet	(46)
Aducanumab	Biogen, Inc.	Fully human IgG1	A β oligomers and fibrils	Phase 3b – prodromal to mild AD	March 2020	October 2023	Ongoing. No results posted yet	(51)

Table 2 – Most commonly used instruments in clinical trials to assess cognitive decline in Alzheimer’s disease.

Scores	Description	Results
Alzheimer’s Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog) (52,53)	Tasks that assess the cognitive domains of memory, language, orientation and practice (praxis). Specific tasks include Word Recall, Naming Objects and Fingers, Commands, Constructional Praxis, Ideational Praxis, Orientation, Word Recognition, and Language.	The total score ranges from 0 to 70. Higher scores suggest greater impairment.
Alzheimer’s Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory (ADCS-ADL) (54,55)	Questionnaire to assess the competence of patients in basic and instrumental activities of daily living.	The total score ranges from 0 to 78. Lower scores suggest greater severity.
Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB) (56)	Characterize six domains of cognitive and functional performance: Memory, Orientation, Judgment and Problem Solving, Community Affairs, Home and Hobbies, and Personal Care. Global CDR Score is calculated through a CDR Scoring Algorithm.	Score: 0 = Normal 0.5 = Very Mild Dementia 1 = Mild Dementia 2 = Moderate Dementia 3 = Severe Dementia
Mini-Mental State Examination (MMSE) (57)	Questionnaire to test everyday mental skills of the patient.	Score: 20 to 24 = mild dementia 13 to 20 = moderate dementia Less than 12 = severe dementia

3.2.2.2 Safety concerns

During clinical trials, adverse effects were reported, marked by alterations in the patients' MRI images, referred to as amyloid-related imaging abnormalities (ARIA). It is thought that these changes lead to parenchymal vasogenic edema (ARIA-E) and microhemorrhages and hemosiderosis (ARIA-H), with these adverse effects being asymptomatic. Evidence suggests that the presence of these abnormalities is associated with increased vascular permeability and clearance of A β protein; (32) thus, these events also end up being related to A β -modifying therapies. (31)

These alterations were found, more or less frequently, in all clinical trials with anti-A β mAbs. (32)

4. Future perspectives: Aducanumab – a successful case?

Aducanumab proved to be a promising mAb for the treatment of AD due to the results achieved in clinical trials: these showed that the antibody decreased A β plaques in the brain and, in turn, led to a reduction in the clinical decline of the patients. (10)

After months of persistence by Biogen to get FDA approval for Aducanumab, on June 7, 2021, this approval was achieved; as a result, Aducanumab becomes the first treatment for patients who are in the early stages of AD, changing the future of this disease. Since 2003, no novel therapy for this neurodegenerative disorder had been approved by the FDA. (58) In addition, Aducanumab is the first approved treatment to act on the pathophysiology of AD, targeting the amyloid cascade hypothesis.

This approval process did not have an easy path: after the applicant's submission, the FDA verified that the submitted data showed inconsistencies regarding the clinical benefit of Aducanumab. These controversial data gave rise to a long debate whether, or not, Aducanumab should be approved. Still, the FDA found that there is substantial evidence that the antibody reduces A β plaques and, as a result, has important benefits for patients. (10)

Biogen is currently conducting a post-approval clinical trial to ensure drug's clinical benefit; if there are inconsistencies, it may be necessary to withdraw the drug from the market. However, the FDA believes that it will be possible to see further evidence of benefit in the clinical trial. (10)

5. Conclusion

AD is a neurodegenerative disease considered the leading cause of dementia that affects millions of people worldwide. This condition leads to cognitive deterioration and memory loss that primes to the inability of patients to perform the simplest daily activities, requiring a caregiver. Therefore, developing effective and successful treatment methods able to attenuate this chronic neurodegenerative disease is of utmost importance. (1)

Currently, the available drugs do not prevent the illness; indeed, they only alleviate the symptoms. For this purpose, clinical research has focused mainly on the amyloid cascade hypothesis in order to develop effective treatments to slow the progression of AD; several clinical trials are currently in progress using mAbs that target A β aggregates. Some of these antibodies failed the primary endpoints, leading to an increased skepticism regarding the authenticity of the amyloid cascade hypothesis. (32)

One of the antibodies, Aducanumab, was able to meet the aims of the clinical trials conducted and was approved by the FDA on June 7, 2021 for patients in the early stages of AD. Aducanumab was developed with the intention of slowing the progression and development of AD, becoming the first approved drug with this profile. A new therapy for this condition had not been approved by the FDA since 2003; thus, this date becomes a milestone in the course of AD, giving hope and a very promising future for all patients. Until then, Aducanumab will continue to be monitored by the FDA as well as the patients who will receive it.

6. References

1. WELLER, J.; BUDSON, A. - **Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment.** *FI000Research.* (2018) 1-9.
2. STELZMANN, A.; NORMAN SCHNITZLEIN, H.; REED MURTAGH, F. - **An english translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde".** *Clinical Anatomy.* (1995) 429–431.
3. IADANZA, M.; JACKSON, M.; HEWITT, E.; RANSON, N.; RADFORD, S. - **A new era for understanding amyloid structures and disease.** *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* (2018) 755–773.
4. CHEN, Y. - **Research Progress in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease.** *Chinese Medical Journal.* (2018) 1618–1624.
5. CHEN, Y.; FU, A.; IP, N. - **Synaptic dysfunction in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies.** *Pharmacology and Therapeutics.* (2019) 186–198.
6. ABEYSINGHE, A. A. D. T.; DESHAPRIYA, R. D. U. S.; UDAWATTE, C. - **Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions.** *Life Sciences.* (2020) 1-28.
7. ERATNE, D.; LOI, S.; FARRAND, S.; KELSO, W.; VELAKOULIS, D.; LOOI, J. - **Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis.** *Australasian Psychiatry.* (2018) 347–357.
8. TOBORE, T. - **On the Etiopathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's Disease: A Comprehensive Theoretical Review.** *Journal of Alzheimer's Disease.* (2019) 417–437.
9. FALCO, A.; CUKIERMAN, D.; HAUSER-DAVIS, R.; REY, N. - **Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento.** *Quimica Nova.* (2016) 63–80.
10. CAVAZZONI, P. - **FDA's Decision to Approve New Treatment for Alzheimer's Disease.** Food and Drug Administration, 2021. [Acedido a 11 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>
11. RANG, H. P.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. - **Neurodegenerative diseases.** In Rang & Dale's Pharmacology (8th ed.) Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2016. ISBN-13 978-0-7020-5362-7. p. 487-491.

12. BRUNTON, L.; CHABNER, B.; KNOLLMANN, B. - **Treatment of Central Nervous System Degenerative Disorders**. In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of THERAPEUTICS (12nd ed.) New York: McGraw-Hill, 2011. ISBN 978-0-07-176939-6. p. 609-628.
13. ALZHEIMER PORTUGAL - **Prevalência da Demência**. [Acedido a 26 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-106-349-prevalencia-da-demencia>
14. ALZHEIMER PORTUGAL - **Prevalência da Demência**. (2020) [Acedido a 26 de março de 2021]. Disponível na Internet: https://alzheimerportugal.org/pt/news_text-77-1-1094-prevalencia-da-demencia-novo-relatorio-da-alzheimer-europe-2019
15. OECD - **Dementia**. (2019) [Acedido a 26 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.oecd-ilibrary.org/sites/132957e7-en/index.html?itemId=/content/component/132957e7-en>
16. ALZHEIMER'S ASSOCIATION - **Stages of Alzheimer's**. (2021) [Acedido a 16 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/stages>
17. BONDI, M.; EDMONDS, E.; SALMON, D. - **Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future**. Journal of the International Neuropsychological Society. (2017) 818–831.
18. MASTERS, C.; BATEMAN, R.; BLENNOW, K.; ROWE, C.; SPERLING, R.; CUMMINGS, J. - **Alzheimer's disease**. Nature Reviews Disease Primers. (2015) 1-18.
19. LOPEZ, S.; GONZÁLEZ, H.; LÉGER, G. - **Alzheimer's disease**. In Handbook of Clinical Neurology, 2019. ISBN 9780128047668. p. 231–255. [Acedido a 16 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128047668000133>
20. GRIMM, M.; THIEL, A.; LAUER, A.; WINKLER, J.; LEHMANN, J.; REGNER, L.; NELKE, C.; JANITSCHKE, D.; BENOIST, C.; STREIDENBERGER, O.; STÖTZEL, H.; ENDRES, K.; HERR, C.; BEISSWENGER, C.; GRIMM, H.; BALS, R.; LAMMERT, F.; HARTMANN, T. - **Vitamin D and its analogues decrease amyloid- β (A β) formation and increase A β -degradation**. International Journal of Molecular Sciences. (2017) 1-21.
21. BHAT, A.; DAR, K.; ANEES, S.; ZARGAR, M.; MASOOD, A.; SOFI, M.; GANIE, S. - **Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight**. Biomedicine and Pharmacotherapy. (2015) 101–110.
22. BROOKMEYER, R.; JOHNSON, E.; ZIEGLER-GRAHAM, K.; ARRIGHI, H. - **Forecasting the global burden of Alzheimer's disease**. Alzheimer's and Dementia. (2007) 186–191.

23. WU, Y.; LIN, Y.; YU, H.; CHEN, J.; CHEN, T.; SUN, Y.; WEN, L.; YIP, P.; CHU, Y.; CHEN, Y. - **Association between air pollutants and dementia risk in the elderly.** *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring.* (2015) 220–228.
24. HANE, F.; LEONENKO, Z. - **Effect of metals on kinetic pathways of amyloid- β aggregation.** *Biomolecules.* (2014) 101–116.
25. TALANTOVA, M.; SANZ-BLASCO, S.; ZHANG, X.; XIA, P.; AKHTAR, M.; OKAMOTO, S.; DZIEWCZAPOLSKI, G.; NAKAMURA, T.; CAO, G.; PRATT, A.; KANG, Y. - **A β induces astrocytic glutamate release, extrasynaptic NMDA receptor activation, and synaptic loss.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* (2013) 1-10.
26. TALBOT, K.; WANG, H.; KAZI, H.; HAN, L.; BAKSHI, K.; STUCKY, A.; FUINO, R.; KAWAGUCHI, K.; SAMOYEDNY, A.; WILSON, R. - **Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-I resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline.** *Journal of Clinical Investigation.* (2012) 1316–1338
27. XIAO, T.; ZHANG, W.; JIAO, B.; PAN, C.; SHEN, L. - **The role of exosomes in the pathogenesis of Alzheimer' disease.** *Translational Neurodegeneration.* (2017) 1–6.
28. ATRI, A. - **The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum.** *Medical Clinics of North America.* (2019) 263–293.
29. DEVANAND, D.; MIKHNO, A.; PELTON, G.; CUASAY, K.; PRADHABAN, G. - **Pittsburgh Compound B (11C-PIB) and Fluorodeoxyglucose (18 F-FDG) PET in Patients With Alzheimer Disease, Mild Cognitive Impairment, and Healthy Controls.** *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology.* (2010) 185–198.
30. OWEN, J.; PUNT, J.; STRANFORD, S. - **Vaccines.** In *Kuby Immunology* (7th ed.) New York: W. H. Freeman and Company, 2013. ISBN: 9780004236797. p. 413-429.
31. DYCK, C. - **Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease: Pitfalls and Promise.** *Biological Psychiatry.* (2018) 311–319.
32. GKLINOS, P.; PAPADOPOULOU, M.; STANULOVIC, V.; MITSIKOSTAS, D.; PAPADOPOULOS, D. - **Monoclonal Antibodies as Neurological Therapeutics.** *Pharmaceuticals.* 92 (2021) 1-33.
33. KÖHLER, G.; MILSTEIN, C. - **Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.** *Nature.* (1975) 495–497.

34. VANDENBERGHE, R.; RINNE, J.; BOADA, M.; KATAYAMA, S.; SCHELTENS, P.; VELLAS, B. - **Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials.** *Alzheimer's Research and Therapy.* (2016) 1–13.
35. PFIZER - **Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Bapineuzumab In Alzheimer Disease Patients.** ClinicalTrials.Gov, 2008. [Acedido a 8 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00667810>
36. PFIZER - **Study Evaluating the Safety and Efficacy of Bapineuzumab in Alzheimer Disease Patients.** ClinicalTrials.Gov, 2008. [Acedido a 8 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676143>
37. HONIG, L.; VELLAS, B.; WOODWARD, M.; BOADA, M.; BULLOCK, R.; BORRIE, M.; HAGER, K.; ANDREASEN, N. - **Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease.** *New England Journal of Medicine.* (2018) 321–330.
38. ELI LILLY AND COMPANY - **Clinical Trial of Solanezumab for Older Individuals Who May be at Risk for Memory Loss (A4).** ClinicalTrials.Gov, 2013. [Acedido a 8 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02008357?term=Solanezumab&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=12>
39. HOFFMANN-LA ROCHE - **Safety and Efficacy Study of Gantenerumab in Participants With Early Alzheimer's Disease (AD).** ClinicalTrials.Gov, 2018. [Acedido a 8 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03443973?term=gantenerumab&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=1>
40. HOFFMANN-LA ROCHE - **Efficacy and Safety Study of Gantenerumab in Participants With Early Alzheimer's Disease (AD).** ClinicalTrials.Gov, 2018. [Acedido a 8 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03444870?term=gantenerumab&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=4>
41. HOFFMANN-LA ROCHE - **A Study of Crenezumab Versus Placebo to Evaluate the Efficacy and Safety in Participants With Prodromal to Mild Alzheimer's Disease (AD) (CREAD 2).** ClinicalTrials.Gov, 2017. [Acedido a 9 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03114657?term=Crenezumab&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=2>
42. PFIZER - **Multiple IV Dose Study Of PF-04360365 In Patients With Mild To Moderate Alzheimer's Disease.** ClinicalTrials.Gov, 2008. [Acedido a 8 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00722046?term=ponezumab&>

cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=5

43. **PFIZER - A Multiple Dose Study of PF-04360365 In Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease.** ClinicalTrials.Gov, 2009. [Acedido a 8 de maio de 2021].

Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00945672?term=ponezumab&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=7>

44. **EISAI - A Study to Confirm Safety and Efficacy of Lecanemab in Participants With Early Alzheimer's Disease (Clarity AD).** ClinicalTrials.Gov, 2019. [Acedido a 9 de maio de 2021].

Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03887455?term=BAN2401&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=3>

45. MINTUN, M. *et al.* - **Donanemab in Early Alzheimer's Disease.** New England Journal of Medicine. (2021) 1691–1704.

46. **ELI LILLY AND COMPANY - A Study of Donanemab (LY3002813) in Participants With Early Alzheimer's Disease (TRAILBLAZER-ALZ 2).** ClinicalTrials.Gov, 2020.

[Acedido a 9 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04437511?term=donanemab&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=1>

47. HUANG, L.; CHAO, S.; HU, C. - **Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease.** Journal of Biomedical Science. (2020) 1–13.

48. **BIOGEN - 221AD302 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (EMERGE).** ClinicalTrials.Gov, 2015. [Acedido a 9 de maio de 2021].

Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02484547?term=aducanumab&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=4>

49. **BIOGEN - 221AD301 Phase 3 Study of Aducanumab (BIIB037) in Early Alzheimer's Disease (ENGAGE).** ClinicalTrials.Gov, 2015. [Acedido a 9 de maio de 2021].

Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477800?term=aducanumab&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=5>

50. SELKOE, D. J. - **A IS FOR AMYLOID.** The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. (2020) 1–2.

51. **BIOGEN - A Study to Evaluate Safety and Tolerability of Aducanumab in Participants With Alzheimer's Disease Who Had Previously Participated in the Aducanumab Studies 221AD103, 221AD301, 221AD302 and 221AD205.** ClinicalTrials.Gov, 2020. [Acedido a 9 de maio de 2021].

Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04241068?term=aducanumab&cond=Alzheimer+Disea>

se&draw=2&rank=1

52. KUEPER, J.; SPEECHLEY, M.; MONTERO-ODASSO, M. - **The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-Cog): Modifications and Responsiveness in Pre-Dementia Populations. A Narrative Review.** Journal of Alzheimer's Disease. (2018) 423–444.
53. MANNING, C.; DUCHARME, J. - **Dementia Syndromes in the Older Adult.** In Handbook of Assessment in Clinical Gerontology (2nd ed.) Elsevier Inc., 2010. ISBN: 9780123749611. p. 155-178. [Acedido a 20 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-374961-1.10006-5>
54. FISH, J. - **Alzheimer's Disease Cooperative Study ADL Scale.** In Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. New York: Springer New York, 2011. p. 111–112. [Acedido a 13 de junho de 2021]. Disponível na Internet: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-799483_1791
55. KAHLE-WROBLESKI, K. *et al.* - **Understanding the Complexities of Functional Ability in Alzheimer's Disease: More Than Just Basic and Instrumental Factors.** Current Alzheimer Research. (2014) 357–366.
56. KNIGHTADRC - **CDR® Dementia Staging Instrument.** Washington University School of Medicine in St. Louis. [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://knightadrc.wustl.edu/cdr/cdr.htm>
57. ALZHEIMER'S ASSOCIATION - **Medical Tests for Diagnosing Alzheimer's.** [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível na Internet: https://www.alz.org/alzheimers-dementia/diagnosis/medical_tests
58. HOWARD, J. - **In controversial decision, FDA approves first new Alzheimer's disease drug in nearly 20 years.** CNN Health, 2021. [Acedido a 11 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://edition.cnn.com/2021/06/07/health/alzheimers-drug-aducanumab-fda-approved-wellness/index.html>