



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Laura Inocência Martins

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Hipótese Vasculard a Doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, da Dra. Maria Helena Amado e do Professor Doutor Diogo Fonseca apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Laura Inocência Martins

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "Hipótese Vasculuar da Doença de Alzheimer" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, da Dra. Maria Helena Amado e do Professor Doutor Diogo Fonseca apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2022

Eu, Laura Inocência Martins, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017254331, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Hipótese Vascular da Doença de Alzheimer” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 1 de setembro de 2022.

Laura Inocência Martins

(Laura Inocência Martins)

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo carinho e apoio incondicional. Serei eternamente grata por todos os sacrifícios que fizeram, e continuam a fazer por mim. Sem vocês nada disto tinha sido possível!

A toda a minha família, por acreditarem sempre em mim e ampararem as minhas quedas. Obrigada por todas as palavras de incentivo e confiança no decorrer deste percurso académico.

À Raquel, à Kika e à Maggie, por serem o verdadeiro significado de amizade. Obrigada por todos os momentos partilhados. Sem vocês esta caminhada não teria sido igual. Desde caloiras a finalistas, sempre juntas ... e espero levar-vos comigo para a vida!

À minha madrinha Tatiana, por estar sempre lá quando mais preciso. Obrigada por tudo o que me ensinaste e ajudaste. És um exemplo a seguir, quer pessoal quer profissionalmente.

Ao Professor Doutor Diogo Fonseca, pelo apoio e disponibilidade prestados na orientação desta monografia.

A toda a equipa técnica da Farmácia Luciano & Matos, por todos os conhecimentos e valores transmitidos, pela simpatia, amizade e confiança depositada.

A toda a equipa do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, pela disponibilidade e empatia demonstrados. Obrigada pela oportunidade de conhecer a realidade hospitalar.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por 5 anos de ensinamentos e valores transmitidos.

A Coimbra, por ter sido casa. Levo comigo memórias para a vida. Serás sempre a saudade que nunca esquecerei.

A todos vocês, o meu muito obrigada!

ÍNDICE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução	8
2. Análise SWOT	9
2.1 Pontos Fortes	9
2.1.1 Organização do plano de estágio	9
2.1.2 Visão global do circuito do medicamento.....	9
2.2 Pontos Fracos.....	11
2.2.1 Curto período de estágio	11
2.3 Oportunidades	11
2.3.1 Ambulatório.....	11
2.3.2 Assistir a visita de qualificação.....	12
2.3.3 Participação em justificação clínica de medicamentos recentes.....	12
2.3.4 Contacto com formulários de medicamentos hemoderivados.....	12
2.3.5 Radiofarmácia	13
2.4 Ameaças.....	13
2.4.1 Concorrência entre profissionais.....	13
3. Considerações Finais	14
4. Referências Bibliográficas	15
5. Anexos	16
Anexo I – Atividades a executar pelo estagiário	16
Anexo II – Formulário dos medicamentos Hemoderivados.....	20

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	23
1. Introdução	24
2. Análise SWOT	24
2.1 Pontos Fortes	25
2.1.1 Integração na equipa técnica	25
2.1.2 Estruturação do plano de estágio	25
2.1.3 Localização da farmácia e perfil dos utentes	26
2.1.4 Preparação de medicamentos manipulados.....	27
2.1.5 Serviços disponíveis.....	27
2.2 Pontos Fracos.....	28
2.2.1 Dificuldade de associação do Nome Comercial com a Denominação Comum Internacional dos medicamentos.....	28
2.2.2 Inexperiência no atendimento	29
2.3 Oportunidades	29
2.3.1 Participação em formações	29
2.3.2 Contacto com o Sifarma 2000® e o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma® ..	30
2.4 Ameaças.....	30
2.4.1 Desconfiança no atendimento do estagiário	30
2.4.2 Medicamentos esgotados.....	31

3. Casos Clínicos.....	31
4. Considerações Finais	35
5. Referências Bibliográficas	36
6. Anexos	38
Anexo I – Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados.....	38
Anexo II – Rótulo do medicamento manipulado	42
 MONOGRAFIA – “Hipótese Vascular da Doença de Alzheimer”	
Resumo	44
Abstract.....	45
Lista de Abreviaturas	46
1. Introdução	47
2. Doença de Alzheimer	48
2.1 Caracterização, epidemiologia e etiologia.....	48
2.2 Fisiopatologia	48
2.2.1 Placas amiloides.....	48
2.2.2 Tranças neurofibrilares.....	49
2.2.3 Teoria neuroquímica.....	50
2.2.4 Neuroinflamação.....	51
2.3 Diagnóstico e tratamento.....	51
3. Hipótese Vascular da Doença Alzheimer	52
3.1 Alterações cerebrovasculares.....	53
3.1.1 Aterosclerose intracraniana	53
3.1.2 Angiopatia amilóide cerebral.....	56
3.1.3 Alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica	57
3.1.4 Disfunção cerebrovascular	58
3.2 Alterações vasculares fora do cérebro.....	59
3.2.1 Rigidez arterial.....	59
3.2.2 Hipertensão arterial	60
3.2.3 Inflamação vascular	62
4. Conclusão e Perspectivas Futuras	64
5. Referências Bibliográficas	65

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

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



Lista de Abreviaturas

^{99m}Tc - Tecnécio-99 metaestável

AUE - Autorização de Utilização Especial

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

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PAP - Programa de Acesso Precoce

SWOT - Do Inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UMIV - Unidade de Misturas Intravenosas

UPC - Unidade de Preparação de Citotóxicos

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) apresenta um plano de estudos com uma grande diversidade de unidades curriculares, incluindo um estágio curricular, no último semestre do último ano. É nos dada a oportunidade de estagiar em variadas áreas, para além da farmácia comunitária, e, no meu caso, decidi optar pela área da Farmácia Hospitalar, tendo realizado o estágio no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. (CHUC).

A vertente de Farmácia Hospitalar engloba uma série de setores, nos quais o farmacêutico tem um papel fundamental. Sendo o CHUC um centro de referência nacional e internacional, que estima por “elevados padrões de diferenciação clínica, técnica e científica, e de qualidade e segurança”¹, considero como uma grande oportunidade a realização deste estágio.

Realizei o referente estágio entre os meses de Janeiro e Fevereiro, sob a orientação da Doutora Marília João Rocha, que planificou e organizou o meu estágio, de modo a conhecer os setores de Farmacotecnia e Controlo Analítico, Ensaios clínicos, Aprovisionamento e Logística e Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica.

Tendo em consideração tudo o que conheci, aprendi e executei durante o estágio, realizo o presente relatório, estruturado numa análise SWOT, onde abordo os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças sentidas durante o meu percurso no CHUC.

2. Análise SWOT



Strengths (Pontos Fortes)

- Organização do plano de estágio
- Visão global do circuito do medicamento

Weaknesses (Pontos Fracos)

- Curto período de estágio

Opportunities (Oportunidades)

- Ambulatório
- Assistir a visita de qualificação
- Participação em justificação clínica de medicamentos recentes
- Contacto com formulários de medicamentos hemoderivados
- Radiofarmácia

Threats (Ameaças)

- Concorrência entre profissionais

Figura I – Representação esquemática da análise SWOT.

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Organização do plano de estágio

O estágio realizado no CHUC foi planejado de modo a que conseguíssemos integrar a maioria dos setores, estando aproximadamente 1 semana em cada área. Foi disponibilizado um caderno do estagiário, o qual continha o objetivo e finalidade do estágio, o conteúdo programático e fichas de atividades a executar pelo estagiário (Anexo I). Este documento auxiliou-nos durante todo o nosso percurso no Hospital, uma vez que destacava as atividades e conhecimentos que deveríamos tentar adquirir dentro de cada setor, para assim enriquecer e fomentar a nossa atitude proativa.

Ao longo do período de estágio também realizamos alguns trabalhos, nomeadamente fichas de monitorização sérica de antifúngicos e avaliação da resposta a antibióticos, para além de uma apresentação entre estagiários, acerca dos setores onde tínhamos passado.

2.1.2 Visão global do circuito do medicamento

Como foi referido anteriormente, tive o privilégio de poder integrar os setores de Farmacotecnia e Controlo Analítico, Ensaio clínico, Aprovisionamento e Logística e Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica. Durante este período fui sempre acompanhada por farmacêuticos que demonstraram grande disponibilidade e empatia para me ajudar a adaptar à rotina hospitalar.

Iniciei o estágio pelo setor da Farmacotecnia, sendo que estive 1 semana na Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV) e Laboratório de Misturas Não Estéreis, outra semana na Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) e outra na Radiofarmácia. Este setor envolve a realização de preparações assépticas e estéreis, preparações destinadas a doentes com características específicas e reembalagem de doses unitárias sólidas.²

Na UMIV pude contactar com os procedimentos de manipulação asséptica, verificação e validação das prescrições, individualização das preparações, e consequente manipulação nas câmaras de fluxo laminar. Tive a oportunidade de observar diretamente a manipulação de bolsas de nutrição parentérica para bebés e pomadas oftálmicas de tacrólimus. Na UPC pude conhecer uma grande diversidade de protocolos de quimioterapia, muitos deles integrando fármacos dos quais não tinha conhecimento e outros relativamente novos no mercado, como o caso do transtuzumab deruxtecano e o polatuzumab. À semelhança da UMIV, pude participar na validação e libertação de lotes e também assistir à manipulação de citotóxicos. Esta unidade também inclui a parte do ambulatório, onde são dispensados agentes citotóxicos orais e medicação adjuvante. Na Unidade de Radiofarmácia são preparados radiofármacos, utilizados essencialmente em exames de diagnóstico. O tecnécio-99 meta-estável (^{99m}Tc) é o principal radioisótopo usado e tem como finalidade obter cintigrafias. É importante ressaltar a necessidade de proteção acrescida nesta unidade de forma a evitar um possível contacto com a radiação. Enquanto estagiária pude auxiliar na manipulação, através da realização dos registos e compreensão das técnicas de preparação.

De seguida, integrei o setor dos Ensaio Clínicos, o qual é responsável por todo o circuito do medicamento experimental, nomeadamente pela receção dos medicamentos experimentais, armazenamento, cedência aos doentes, recolha e devolução, tarefas onde pude intervir/participar.

No Aprovisionamento e Logística fiquei a conhecer alguns métodos e critérios de seleção de medicamentos, procedimentos dos medicamentos de Autorização de Utilização Especial (AUE) e avaliação económica dos mesmos.²

Por último passei pelos Cuidados farmacêuticos e Farmácia Clínica, onde percebi a importância de saber interpretar as prescrições médicas, avaliando as patologias subjacentes, medicação concomitante, parâmetros das análises clínicas e diagnóstico clínico atual, afim de proceder à validação dessas mesmas prescrições e realizar alguns ajustes de doses ou posologias, se necessário. Este setor também é responsável por realizar reconciliação da terapêutica e pela monitorização de fármacos de margem estreita.

Assim sendo, posso concluir que adquiri uma visão global de todo o circuito do medicamento, permitindo-me aplicar conhecimentos teóricos adquiridos durante a formação académica e contactar com a realidade de um farmacêutico hospitalar.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Curto período de estágio

O meu estágio no CHUC decorreu entre 10 de janeiro e 25 de fevereiro de 2022, atingindo o número de horas estabelecido para o estágio em Farmácia Hospitalar. No entanto, devido à necessidade de adquirir uma série de bases nos diversos setores, torna-se impossível a participação ativa na maioria das atividades correspondentes às funções de um farmacêutico hospitalar, neste tão curto espaço de tempo.

Deste modo, considero que seria vantajoso alargar o período de estágio nesta área para assim evitar a excessiva observação e fomentar a atividade prática.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Ambulatório

No decorrer do estágio tive a oportunidade de passar pelo ambulatório do Hospital de Dia de Oncologia (Edifício de São Jerónimo) e pelo ambulatório do edifício central (piso - 1), muito diferentes entre si, mas com a finalidade comum de promover o uso correto e seguro do medicamento.

No ambulatório do Hospital de Dia de Oncologia são dispensados agentes citotóxicos orais e medicação adjuvante, como por exemplo antieméticos e corticosteroides. Engloba 2 gabinetes onde é possível realizar um atendimento mais “personalizado” e centrado nos doentes, uma vez que podemos ter um contacto mais próximo com os mesmos, conseguindo comunicar melhor com estes, assim como, esclarecer algumas dúvidas relativamente a efeitos adversos e medicação concomitante. No Ambulatório do edifício central é mais difícil o acesso e a comunicação com o doente, também devido ao número muito superior de doentes por dia, não havendo muito tempo para cada um. No entanto, em ambos os lugares é de extrema importância o papel do farmacêutico, podendo atuar ao nível da adesão à terapêutica e contribuir para o correto curso da terapêutica.

Tive a oportunidade de participar ativamente na cedência dos medicamentos aos doentes, e tendo em conta o que observei, e o que os meus tutores nestas áreas me

transmitiram, esta é uma função de grande responsabilidade, que por vezes não é tao reconhecida, cabendo ao farmacêutico a sua execução.

2.3.2 Assistir a visita de qualificação

Durante a minha passagem pelo setor dos ensaios clínicos pude participar numa visita de qualificação, na qual o promotor apresentou um estudo de reumatologia de fase Ib com finalidade para a esclerose sistémica e apresentou quais as condições necessárias ao seu desenvolvimento. Posteriormente, a equipa dos ensaios clínicos procedeu à avaliação das condições existentes, nomeadamente a nível do número de profissionais do setor, protocolos próprios do Hospital e condições de armazenamento, entrando mais tarde em contacto com a equipa do estudo, para discutir a possibilidade de realização ou não do estudo em questão no CHUC.

2.3.3 Participação em justificação clínica de medicamentos recentes

Na maioria dos setores é necessário que os farmacêuticos participem na justificação clínica de medicamentos, nomeadamente quando os mesmos não fazem parte do Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento nem da sua adenda ou quando já estão a ser utilizados, mas não para a indicação terapêutica pretendida.

O respetivo formulário é composto pelos dados do doente e história clínica, dados do medicamento e pelo parecer do farmacêutico, do diretor de serviço, da Comissão de Farmácia e Terapêutica, do Infarmed, entre outras entidades.

Tive a oportunidade de auxiliar os meus tutores na realização destas justificações, nomeadamente avaliando se o medicamento em questão possuía um relatório de avaliação de financiamento por parte do Infarmed ou se podia ser incluído num Programa de Acesso Precoce (PAP).

2.3.4 Contacto com formulários de medicamentos hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados pertencem ao grupo dos medicamentos de circuito especial, sendo necessário o preenchimento de um formulário onde fique registado a requisição, distribuição e administração dos mesmos (Anexo II).

Cabe ao farmacêutico registar o nome, a dose, a quantidade, o lote, o laboratório e o número de certificação do Infarmed, tarefas em que tive a oportunidade de participar.

2.3.5 Radiofarmácia

A unidade de Radiofarmácia localiza-se no serviço de Medicina Nuclear (pisos -1) e distingue-se das restantes áreas da Farmacotecnia por ser o farmacêutico o responsável por toda a preparação dos radiofármacos. A meu ver, isto é uma mais-valia para a profissão, uma vez que intervimos desde os registos e cálculos de atividade necessária, interpretação das fichas de preparação, manipulação propriamente dita, até à realização do respetivo controlo de qualidade.

Considero que foi uma grande oportunidade estagiar neste setor, já que se trata de algo novo e que não temos contacto na faculdade. Devido ao facto de ser necessário um cuidado acrescido nesta área, não pude participar ativamente na realização das preparações, no entanto, pude acompanhar de perto todo o processo, nomeadamente a preparação de Myoview, que é usado em cintigrafias cardíacas para avaliar a função do miocárdio, tanto em esforço como em repouso.

2.4 Ameaças

2.4.1 Concorrência entre profissionais

Num centro hospitalar como o CHUC, de grandes dimensões e constituído por diversos profissionais, é normal haver uma certa concorrência e rivalidade entre profissionais. No entanto, esta não deve ser prejudicial ao bom funcionamento do serviço e nem deve pôr em causa o bem-estar do doente.

O Serviço Farmácia Hospitalar é constituído por farmacêuticos, técnicos superiores de farmácia, assistentes técnicos e assistentes operacionais e, devido a esta variedade de formações, pode haver um aumento de competitividade e restrição do acesso do farmacêutico a esta área. Para além disto, também pode destabilizar o setor em si, tornando-se necessário rever as funções de cada profissional.

Assim, devemos demonstrar o valor e importância do farmacêutico enquanto especialista do medicamento, o qual pode intervir, inclusive, junto do doente, integrando equipas clínicas, com o objetivo comum de proporcionar a melhor terapêutica.

3. Considerações Finais

Dado por terminado o meu estágio no Serviço Farmácia Hospitalar do CHUC, só tenho a agradecer a grande experiência que me foi proporcionada, onde os pontos fortes e as oportunidades ultrapassaram largamente os pontos fracos e ameaças sentidas.

Foram, aproximadamente, 2 meses de muita aprendizagem e crescimento a nível profissional e pessoal, permitindo-me contactar com a realidade hospitalar e consolidar os conhecimentos adquiridos durante o MICF.

Ao longo do estágio pude integrar a maioria dos setores, e, através de todas as atividades desenvolvidas e conhecimentos transmitidos, consegui constatar o papel fulcral e central do farmacêutico hospitalar enquanto integrante de equipas multidisciplinares.

Assim sendo, o meu muito obrigada ao Serviço Farmácia Hospitalar do CHUC pela forma como me receberam e pela disponibilidade e empatia que demonstraram durante todo o meu percurso no CHUC.

4. Referências Bibliográficas

1. CHUC, E. P. E. - CONSELHO DE ADMINISTRAÇÃO - **Regulamento Interno do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.**. CHUC, E. P. E, 2019. [Acedido a 12 de fevereiro de 2022]. Disponível na Internet: https://www.chuc.min-saude.pt/media/Regulamento_Interno/Regulamento_Interno_CHUC_-_Homologado_SES_2020.pdf.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE. - **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde: Conselho Executivo da farmácia Hospitalar, 2005. [Acedido a 10 de março de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>

5. Anexos

Anexo I - Atividades a executar pelo estagiário

Avaliação de atividades de Cuidados Farmacêuticos
Elaboração de um Caso Clínico

MARIA EMÍLIA CARDOSO GOUVEIA | PU 15004275

- Data Nascimento:** 05/11/1939
- Serviço Internamento:** Pneumologia Entrada: 11/02/2022 (Urgência) Saída:
- Diagnóstico:** Insuficiência cardíaca descompensada em contexto de infecção respiratória.
- Sinais Vitais na admissão:** Normotensa, Frequência cardíaca de 87 bpm e saturação de O₂ 98% com CN a 1L/min
- Exames Complementares:** Estudo analítico, gasometria, pesquisa de SARS-COV2, raio X do tórax, eletrocardiograma, tomografia computadorizada (TAC) ao tórax
- Tratamento médico:** Furosemida 40 mg 3id, Sertralina 100 mg 1id, Pioglitazona 30 mg 1id, Vildagliptina 50 mg 2id, Ácido acetilsalicílico 100 mg id, Ácido fólico 5 mg id, Bisoprolol 5 mg 1id, Rosuvastatina 10 mg 1id, Ramipril 1.25 mg 1id, Edoxabano 60 mg 1id, Timolol + Dorzolamida 5 mg/ml + 20 mg/ml e Brimonidina 2 mg/ml 4 gotas/dia e Insulina Lantus 12U
- Tabela Terapêutica – INTERNAMENTO**

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	Obs
Enoxaparina sódica 40 mg/0.4 ml Sol inj Ser 0.4 ml SC	Sol. Inj.	40 mg	SC	1 id	19h	1	
Sertralina 100 mg Comp	Comp. rev.	100 mg	Oral	1 id	9h	1	
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Ação curta Sol inj Fr 10 ml IV SC	Sol. Inj.	3 UI	SC	SOS4	SOS até 4 id	1	Se glicémia capilar > 160 = 3U
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Ação curta Sol inj Fr 10 ml IV SC	Sol. Inj.	8 UI	SC	SOS4	SOS até 4 id	1	Se glicémia capilar > 300 = 8U
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Ação curta Sol inj Fr 10 ml IV SC	Sol. Inj.	5 UI	SC	SOS4	SOS até 4 id	1	Se glicémia capilar > 200 = 5U
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	Sol. Inj.	1000 mg	IV	SOS3	SOS até 3 id	3	
Brometo de ipratrópio 20 µg/dose Sol pressu inal Recip pressu 200 doses	Sol. press.	40 µg	Inalatória	8/8h	0h-8h-16h	1	
Metilprednisolona 40 mg Pó sol inj Fr IM IV	Pó + solv	40 mg	IV	1 id	9h	1	
Pantoprazol 40 mg Pó sol inj Fr IV	Pó sol inj	40 mg	IV	1 id	9h	1	
Azitromicina 500 mg Pó sol inj Fr IV	Pó susp inj	500 mg	IV	1 id	18h	1	
Amoxicilina 1000 mg + Ácido Clavulânico 200 mg Pó sol inj Fr IV	Pó sol inj	1200 mg	IV	8/8h	7h – 15h – 23h	3	

Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol inj Fr/Sac 1000 ml IV	Sol. Inj.	1000 ml	IV	1 id	9h	1	
Cloreto de potássio 75 mg/ml Sol inj Fr 10 ml IV	Sol. Inj.	60 MEQ	IV	1 id	7h	6	A perfundir no soro de 1000, a 60 cc/h
Espironolactona 12.5 mg Comp	Comp.	12.5 mg	Oral	1 id	10 h	1	
Gliclazida 40 mg Comp.	Comp.	40 mg	Oral	2 id	9h – 21h	2	
Ramipril 1.25 mg Cáps	Cáps	1.25 mg	Oral	1 id	9h	1	
Rosuvastatina 10 mg Comp	Comp. rev.	10 mg	Oral	1 id	22h	1	

8. Interações medicamentosas

Cloreto de potássio <-> Espironolactona		<u>Interação major:</u> O uso concomitante de diuréticos poupadores de potássio e preparações de potássio deve ser evitado, uma vez que pode originar hipercalemia. Recomenda-se verificar regularmente os níveis de potássio sérico e da função renal.
Cloreto de potássio <-> Ramipril		<u>Interação major:</u> O uso concomitante de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e sais de potássio pode aumentar o risco de hipercalemia, necessitando de ser monitorizado frequentemente. A inibição da ECA resulta em diminuição da secreção de aldosterona, o que pode aumentar os níveis de potássio sérico.
Ramipril <-> Espironolactona		<u>Interação major:</u> O uso concomitante de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) e diuréticos poupadores de potássio pode aumentar o risco de hipercalemia, necessitando de ser monitorizado frequentemente. A inibição da ECA resulta em diminuição da secreção de aldosterona, o que pode levar a aumentos no potássio sérico e estes mesmo serem aditivos aos induzidos por diuréticos poupadores de potássio.
Enoxaparina sódica <-> Espironolactona		<u>Interação moderada:</u> A heparina e as heparinas de baixo peso molecular podem causar hipercalemia. O uso concomitante destes fármacos com diuréticos poupadores de potássio e inibidores da ECA pode aumentar o risco e/ou a gravidade da hipercalemia. Pacientes com insuficiência renal, desidratação, diabetes, doença adrenal, idade avançada e insuficiência cardíaca grave ou agravada podem estar em maior risco. Recomenda-se verificar regularmente os níveis de potássio sérico e da função renal.
Enoxaparina sódica <-> Ramipril		
Insulina <-> Metilprednisolona		<u>Interação moderada:</u> A eficácia da insulina e de outros agentes antidiabéticos pode ser diminuída por certos medicamentos, nomeadamente corticosteroides. Estes interferem no controle da glicemia podendo causar hiperglicemia, intolerância à glicose, e/ou exacerbação de diabetes preexistente. Recomenda-se verificar regularmente os níveis de glicemia.
Metilprednisolona <-> Espironolactona		<u>Interação moderada:</u> Os corticosteroides podem antagonizar os efeitos dos medicamentos anti-hipertensivos induzindo retenção de líquidos e sódio.
Metilprednisolona <-> Ramipril		
Insulina <-> Ramipril		<u>Interação moderada:</u> os inibidores da ECA e os inibidores da recaptção de serotonina (entre outros fármacos) podem potencializar o efeito hipoglicemiante da insulina. Recomenda-se verificar regularmente os níveis de glicemia, particularmente em doentes idosos e /ou insuficiência renal e se necessário ajustar a dose de insulina.
Insulina <-> Sertralina		

Azitromicina <-> Sertralina	<u>Interação moderada:</u> O uso concomitante de dois ou mais medicamentos que podem causar prolongamento do intervalo QT pode resultar em efeitos aditivos e aumento do risco de arritmias ventriculares. Este risco é imprevisível, mas pode ser aumentado por certos fatores de risco subjacentes, como síndrome congênita do QT longo, doença cardíaca e distúrbios eletrolíticos.
Espironolactona <-> Sertralina	<u>Interação moderada:</u> A administração simultânea de diuréticos e inibidores seletivos da recaptação de serotonina pode potencializar o risco de hiponatremia e efeito ortostático associado a estes últimos. O uso de SSRIs também pode aumentar a pressão arterial e a frequência cardíaca, antagonizando os efeitos terapêuticos dos medicamentos anti-hipertensivos. Necessário ter especial atenção no caso dos idosos.
Enoxaparina <-> Sertralina	<u>Interação moderada:</u> A administração simultânea de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e heparinas pode potencializar o risco de sangramento. Necessário ter especial atenção no caso dos idosos.

Orientação Terapêutica a prosseguir

Ao longo do período de internamento tem sido necessário realizar diversas alterações nas prescrições, devido a descompensações metabólicas e posteriores ajustes de medicação/posologia.

Atualmente encontra-se a seguir a seguinte tabela terapêutica:

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
Enoxaparina sódica 60 mg/0.6 ml Sol inj Ser 0.6 ml SC	Sol. Inj.	60 mg	SC	2 id	9h - 19h	2	
Sertralina 100 mg Comp	Comp. rev.	100 mg	Oral	1 id	9h	1	
Brometo de ipratrópio 20 µg/dose Sol pressu inal Recip pressu 200 doses	Sol. press.	40 µg	Inalatória	5 id	7h-11h- 15h-19h- 23h	1	
Oxazepam 15mg Comp	Comp	15 mg	Oral	Noite	Noite	1	
Insulina glargina 100 U/ml Ação prolong Sol inj Caneta 3 ml SC	Sol. Inj.	12 UI	SC	1 id	9h	1	
Bisoprolol 5 mg Comp	Comp. rev.	5 mg	Oral	1 id	9h	1	
Levofloxacina 500 mg Comp	Comp. rev.	500 mg	Oral	1 id	19h	1	
Levofloxacina 250 mg Comp	Comp. rev.	250 mg	Oral	1 id	19h	1	
Paracetamol 500 mg Comp	Comp	1000 mg	Oral	SOS3	SOS até 3 id	6	
Metilprednisolona 16 mg Comp	Comp	32 mg	Oral	1 id	9h	2	
Pantoprazol 40 mg Comp GR	Comp. gast.	40 mg	Oral	1 id	7h	1	
Furosemida 40mg Comp	Comp.	40 mg	Oral	1 id	7h	1	
Acetilcisteína 600 mg Comp eferv	Comp. eferv.	600 mg	Oral	1 id	21h	1	
Insulina glulisina 100 U/ml Ação curta Sol inj Caneta 3 ml SC	Sol. Inj.	4 UI	SC	SOS	SOS até 4 id	1	Aumenta/reduz 1U a cada 50 mg/dl acima/abaixo de 150

Espironolactona 12.5 mg Comp	Comp.	12.5 mg	Oral	1 id	10h	1	
Ramipril 1.25 mg Cáps	Cáps	1.25 mg	Oral	1 id	9h	1	
Rosuvastatina 10 mg Comp	Comp. rev.	10 mg	Oral	1 id	22h	1	

O Oxazepam é usado no tratamento da ansiedade, tensão, agitação e irritabilidade do doente idoso. Uma vez que episódios de hospitalização são prováveis de causar estes sintomas acima mencionados, é aceitável a sua cedência, sendo que poderá ser retirado mais tarde quando a doente tiver alta.

Devido a queixas respiratórias e evidência de baixa saturação de oxigénio (93.2%), foi necessário aumentar a frequência de administração do Brometo de Ipratrópio, passando para 5 pulverizações diárias.

Relativamente ao tratamento da Diabetes Mellitus, ocorreu uma alteração no tipo e frequência de administração da insulina utilizada, passando de insulina humana (solúvel) 100 UI/ml Ação curta (usada em SOS) para insulina glargina 100 U/ml Ação prolongada e Insulina glulisina 100 U/ml Ação curta (usada em SOS). Isto deve-se ao facto da doente apresentar continuamente valores de glicémia elevados, demonstrando que a terapêutica da diabetes não estaria a ser a mais eficaz e seria necessário um controlo mais eficaz e rotineiro, através da combinação de Insulina de ação prolongada e Insulina de ação curta, esta última só usada em SOS.

O Bisoprolol não constava na tabela inicial aquando o internamento, no entanto a doente já se encontrava a realizar terapêutica com este fármaco em casa. Só após a filha da doente ter confirmado a medicação habitual é que se corrigiu este erro, passando o Bisoprolol a também estar incluído na tabela terapêutica da doente.


Em relação à antibioterapia instituída, também se constatou outro erro aquando a admissão. Foi instituída terapêutica com Azitromicina e Amoxicilina + Ácido Clavulânico, sem se saber que a doente já tinha realizado esta terapêutica anteriormente e não obteve respostas. Só passado 3 dias, em conversa com a filha da doente, é que os médicos ficaram a conhecer acerca destes acontecimentos e substituíram estes fármacos por Levofloxacina. “Por noção de agravamento das queixas há duas semanas, recorreu ao MF tendo sido medicada com amoxicilina+azitromicina, sem melhoria das queixas. Recorreu novamente ao MF no dia 10/02 sendo medicada com Levofloxacina 500mg (do qual só terá feito uma toma) e dada indicação caso não melhorasse deveriam recorrer ao SU”.

Devido a agravamento do quadro clínico, foi também necessário iniciar terapêutica com Acetilcisteína, uma vez que este é usado como adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infeções respiratórias, em presença de hipersecreção brônquica.

Tendo em conta o estado atual da doente, considero que a terapêutica que está a ser instituída atualmente seja a mais apropriada e, por isso, deverá ser continuada e ajustada posteriormente, consoante os progressos ou declínios no quadro clínico da doente.

Anexo II – Formulário dos medicamentos Hemoderivados

Número de série 2961476 VIA FARMÁCIA

 **MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos*)

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

QUADRO A

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

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

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

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)

Hemoderivado _____ **QUADRO B**
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos) **QUADRO C**

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

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

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

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

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


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

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

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

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

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

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

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

Número de série 2961476

VIA SERVIÇO



MINISTÉRIO
DA SAÚDE

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

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico <i>(Nome legível)</i>	Identificação do doente <i>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>	QUADRO A
N.º Mec. ou Vinheta _____		
Assinatura _____		
Data ____/____/____		

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

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

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

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ / _____ *"(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)"* **QUADRO C**

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

Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

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

Recebido ____/____/____ Serviço requisitante *(Assinatura)* _____ N.º Mec. _____

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO *(a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração)"* **QUADRO D**

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

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

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

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

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Luciano & Matos



Lista de Abreviaturas

DCI - Denominação Comum Internacional

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PCHCs - Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

SWOT - Do Inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

VHI - Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) culmina com a realização do estágio curricular, permitindo assim colocar em prática as aprendizagens e conhecimentos adquiridos durante todo o percurso académico. Trata-se do primeiro contacto com a futura realidade profissional, recaindo sobre o mesmo, elevada importância na vida de um estudante.

O farmacêutico, como agente especialista do medicamento, tem a responsabilidade de promover o uso correto do medicamento, atuando a nível preventivo e terapêutico junto dos cidadãos. A Farmácia Comunitária é área mais próxima da população, disponibilizando uma série de serviços centrados na promoção da saúde e bem-estar do utente.¹

Assim sendo, realizei o referente estágio na Farmácia Luciano & Matos, de 2 de março a 30 de junho de 2022, e sob a orientação da Dra. Maria Helena Amado. A Farmácia Luciano & Matos encontra-se em funcionamento desde 1929 e está localizada na baixa de Coimbra. A elevada competência e formação dos seus profissionais eleva esta farmácia, cujo foco principal é a saúde do utente.²

O presente relatório visa analisar os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças sentidas durante o referente estágio, através de uma análise SWOT.

2. Análise SWOT



Strengths (Pontos Fortes)

- Integração na equipa técnica
- Estruturação do plano de estágio
- Localização da farmácia e perfil dos utentes
- Preparação de medicamentos manipulados
- Serviços disponíveis

Weaknesses (Pontos Fracos)

- Dificuldade de associação do nome comercial com a DCI
- Inexperiência no atendimento

Opportunities (Oportunidades)

- Participação em formações
- Contacto com o Sifarma 2000® e o novo Módulo de Atendimento do Sifarma®

Threats (Ameaças)

- Desconfiança no atendimento do estagiário
- Medicamentos esgotados

Figura I – Representação esquemática da análise SWOT.

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Integração na equipa técnica

Desde o primeiro dia de estágio que foi notável a capacidade de integração, simpatia e disponibilidade apresentadas por toda a equipa da farmácia. Apesar de ser constituída por elevado número de colaboradores, todos têm funções bem delineadas e definidas, tratando-se de uma equipa coordenada, dinâmica e profissional, cujo objetivo comum é o bem-estar do utente e a satisfação das suas necessidades.

Ao longo do estágio pude comprovar este ponto, que considero ser bastante positivo, já que a confiança depositada em mim permitiu-me crescer enquanto pessoa e profissional, abrindo espaço para expor dúvidas e cometer erros, fomentando sempre o espírito de equipa e entreaajuda.

2.1.2 Estruturação do plano de estágio

O plano de estágio da Farmácia Luciano & Matos engloba uma série de fases, ao longo das quais os estagiários vão sendo gradualmente introduzidos nas diversas tarefas diárias, utilizando como pilar a fundamentação teórica dada pelo farmacêutico responsável. O objetivo é adquirirmos conhecimentos de forma progressiva para, posteriormente, realizarmos as tarefas de forma autónoma e como parte integrante da farmácia.

O estágio teve início na zona de receção e armazenamento de encomendas, onde pude executar os procedimentos de entrada de encomendas e efetuar o seu armazenamento no *Robot*, no frigorífico ou nas prateleiras/gavetas correspondentes. Este primeiro contacto foi essencial, permitindo-me familiarizar com alguns nomes comerciais dos medicamentos e conhecer alguns dos produtos mais vendidos, bem como a sua disposição na farmácia.

A próxima fase consistiu na medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tais como a pressão arterial, glicémia capilar, colesterol total, triglicéridos e bioimpedância. Para isto, foi-me facultado um guia constituído por informação teórica e prática, de modo a relembrar os passos necessários à sua execução, bem como alguns valores de referência. Nesta fase foi permitindo que eu treinasse com os outros estagiários e colaboradores, a fim de ganhar experiência e confiança, para mais tarde conseguir realizar os procedimentos aos utentes.

Já numa fase mais avançada, explicaram-me a parte do receituário e faturação, nomeadamente, os vários tipos de receitas e organismos de participação existentes.

Por fim, explicaram-me o funcionamento do módulo de atendimento do Sifarma 2000[®], sistema informático utilizado pela farmácia, assim como algumas normas de cedência de medicamentos e técnicas de comunicação a utilizar, de modo a que o atendimento seja o mais eficaz possível. Observei e auxiliei os atendimentos dos colaboradores, a fim de perceber que cada atendimento se processa de maneira diferente, quais as formas de abordar os diferentes utentes e algumas questões importantes a colocar. Passados uns dias, já estava apta a realizar atendimentos de forma autónoma, sendo que, sempre que necessitasse, podia recorrer a um dos colaboradores para me auxiliar.

Posso então concluir que a planificação faseada do estágio e aprendizagem de forma contínua e progressiva, facilitaram em muito a minha integração no dia-a-dia da Farmácia Comunitária, assim como a realização de tarefas de forma segura e autónoma. Consegui interiorizar e colocar em prática conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF e ainda assimilar novos conhecimentos e ganhar novas competências.

2.1.3 Localização da farmácia e perfil dos utentes

A Farmácia Luciano & Matos localiza-se na Baixa de Coimbra, uma zona histórica e central da cidade, rodeada por locais de comércio, restauração, espaços verdes, escolas, universidade e pontos de paragem de meios de transporte. Deste modo, é evidente a localização bastante privilegiada deste espaço, assim como a grande diversidade de utentes que se deslocam ao mesmo. Entre estes estão idosos, adultos, crianças, estudantes e turistas, com necessidades diferentes, requerendo um serviço especializado e personalizado.

Tal como acontece na maioria das farmácias, a generalidade dos utentes é idosa, sendo muitos deles fidelizados, já que encontram neste espaço, confiança e eficácia no atendimento. Estes recorrem essencialmente à farmácia para adquirir a sua medicação habitual e crónica.

Também pude verificar que são muitos os utentes que se dirigem à farmácia a fim de adquirir suplementos alimentares, produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHCs) e dispositivos médicos, procurando aconselhamento por parte do farmacêutico.

Os turistas, para além de falarem noutra língua, procuram, muitas vezes, produtos que já estão habituados a utilizar no seu país e cujas substâncias ativas, por vezes, não existem em Portugal. Ora, isto dificulta, mas também coloca à prova a capacidade de aconselhamento e de adaptação do profissional responsável.

Enquanto estagiária, o contacto com utentes de diversas faixas etárias, encontrando-se em diferentes situações económicas e sociais e apresentando necessidades diversificadas, estimulou as minhas capacidades de comunicação e de adaptação a diferentes situações. Logo, considero a heterogeneidade de público-alvo um grande ponto forte do meu estágio, o qual me proporcionou uma constante procura por mais conhecimento e resiliência.

2.1.4 Preparação de medicamentos manipulados

Ao longo dos anos tem se verificado uma crescente evolução da Indústria Farmacêutica, e, por conseguinte, um aumento da disponibilidade de medicamentos no mercado e uma diminuição da preparação de medicamentos manipulados nas Farmácias Comunitárias. No entanto, os medicamentos manipulados continuam a ser prescritos e produzidos quando o medicamento necessário não está disponível na dosagem, composição ou forma farmacêutica adequada ao utente em questão. Estes constituem, assim, uma alternativa terapêutica de excelência, com base nas necessidades terapêuticas e características individuais de cada um.

A Farmácia Luciano & Matos é uma referência nesta área, onde o rigor e a qualidade de preparação, aliados ao profissionalismo e preocupação com o utente, pautam o exímio trabalho desta farmácia.

Já numa fase final do estágio, tive a possibilidade de preparar uma Emulsão O/A de Permetrina a 5%, utilizada no tratamento de escabiose. Comecei por ler uma série de documentação referente a este medicamento e à sua preparação, passando posteriormente para a execução laboratorial, cálculo do preço e rotulagem do mesmo (Anexos I e II).

Considero a preparação de medicamentos manipulados um grande ponto forte desta farmácia e do meu estágio curricular, permitindo-me integrar os conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF em contexto real.

2.1.5 Serviços disponíveis

A Farmácia Luciano & Matos dispõe de diversos serviços, quer farmacêuticos quer sociais, importantes para a saúde e bem-estar do utente e disponíveis a toda a população. Como exemplos:

- Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos: estas medições são realizadas no gabinete de utente e incluem a determinação da pressão arterial, colesterol total, triglicéridos, glicémia capilar e bioimpedância. Estas medições

auxiliam na monitorização e na avaliação da adesão à terapêutica instituída, sendo uma boa oportunidade para o estagiário contactar com os utentes num ambiente mais calmo e estabelecer uma relação de proximidade com os mesmos. É também um bom momento para destacar a importância da adoção de um estilo de vida saudável e de explicar algumas medidas não farmacológicas a incluir no seu dia-a-dia.

- Preparação Individualizada da Medicação (PIM): este serviço permite a organização da medicação do utente, através da utilização de caixas dispensadoras (ou alvéolos em fitas ou discos), conforme a posologia prescrita. O objetivo principal é auxiliar o utente a administrar corretamente os medicamentos, promovendo um aumento da adesão à terapêutica.³
- Programa de Troca de Seringas: este programa atua na prevenção da transmissão das infeções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e pelos vírus das Hepatites B e C. Baseia-se na distribuição de material esterilizado e posterior recolha e destruição do mesmo, após utilização. Considero que constitui um boa forma de reduzir os riscos associados à partilha de material de injeção contaminado, apoiando hábitos e comportamentos mais seguros.⁴

A Farmácia disponibiliza ainda os serviços de administração de injetáveis, acompanhamento farmacoterapêutico e revisão da terapêutica, e consultas de podologia e pé diabético, efetuadas por um profissional externo à farmácia.

Considero que a observação e a participação nestes serviços permitiram-me colocar em prática fundamentação teórica adquirida durante o MICEF. A Farmácia Luciano & Matos estima pela implementação de serviços essenciais à comunidade, contribuindo para melhorar a saúde e qualidade de vida dos utentes, fomentando, junto dos estagiários, o reconhecimento do papel importante do farmacêutico comunitário.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Dificuldade de associação do Nome Comercial com a Denominação Comum Internacional dos medicamentos

Quando iniciei a fase de atendimento deparei-me com grande dificuldade em associar o nome comercial dos medicamentos com a respetiva denominação comum internacional (DCI), já que durante o percurso académico há um maior contacto com a DCI. A grande maioria dos utentes que se dirigiam à farmácia, especialmente idosos, referiam apenas o nome comercial, o que afetava o meu atendimento, já que tinha muitas vezes de recorrer aos meios

informáticos a fim de descobrir a que princípio ativo o utente se referia, atrasando a dispensa e aconselhamento do mesmo.

Porém, com o avançar do estágio e contacto com os medicamentos, consegui colmatar esta falha, melhorando a rapidez e eficácia no atendimento.

2.2.2 Inexperiência no atendimento

Inicialmente, como era esperado, senti algum receio e insegurança no contacto com os utentes. A inexperiência com o sistema informático e a timidez de comunicação foram alguns dos fatores que contribuíram para esta situação.

O Sifarma[®] é um sistema informático complexo, que apresenta uma grande variedade de funcionalidades e atalhos e, por isso, necessitei de tempo e treino para melhorar a compreensão e a rapidez na realização dos processos inerentes. Em relação ao contacto com os utentes, também consegui ultrapassar o medo inicial e passar a centrar o meu atendimento na saúde e bem-estar dos mesmos, conseguindo estabelecer uma relação de proximidade com estes.

A equipa da farmácia foi crucial nesta fase, encorajando-me e ajudando sempre que necessário, para que passasse a conseguir realizar atendimentos e aconselhamentos de forma segura e autónoma.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Participação em formações

A Farmácia Luciano & Matos prima pela constante atualização de conhecimentos e consequente melhoria dos aconselhamentos, dando oportunidade aos estagiários de participarem, juntamente com os colaboradores, em diversas formações.

No decorrer do estágio tive a possibilidade de participar numa formação organizada pelo Laboratório Pharma Nord com o tema “Q10 – fonte de saúde, juventude e vitalidade”, outra sobre contraceção de emergência e ainda outra formação sobre os produtos CeraVe[®]. Para além disto, também pude assistir a *webinars* acerca de “Noções básicas de Saúde Animal para um bom aconselhamento na farmácia” e “Aconselhamento Pediátrico: Casos clínicos”.

Adicionalmente, também assisti a formações realizadas por delegados de informação médica, respeitantes às marcas Eucerin[®] e Lierac[®], cujo objetivo foi apresentar as diferentes gamas disponíveis, utilizações dos produtos e algumas novidades das marcas.

Na minha opinião, estas formações foram essenciais, tanto enquanto estagiária como futura farmacêutica, permitindo-me conhecer novos produtos e quais as situações em que os devemos aconselhar, assim como aumentar os conhecimentos em determinadas áreas.

2.3.2 Contacto com o Sifarma 2000[®] e o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma[®]

No início do meu estágio, a Farmácia Luciano & Matos utilizava o sistema informático Sifarma 2000[®] para o atendimento e gestão diária da farmácia, passando mais tarde a instalar o Novo Módulo de Atendimento do Sifarma[®].

O Novo Módulo de Atendimento do Sifarma[®] é um sistema mais moderno e mais apelativo a nível visual, o que o torna mais intuitivo. Apresenta mais funcionalidades, como por exemplo, uma fase de verificação antes da finalização do atendimento e permite voltar atrás em qualquer momento, antes do pagamento, diminuindo erros associados e possíveis esquecimentos de produtos necessários. Também alerta o profissional de saúde para campanhas promocionais ativas na farmácia, como as promoções do cartão Saúde, que são relevantes para o atendimento em questão.

No entanto, por se tratar de um sistema ainda em desenvolvimento, possui algumas falhas e em certas funcionalidades direciona para o Sifarma 2000[®]. Para além disto, também possui falhas de comunicação.

Considero que a oportunidade de contactar com estes 2 sistemas foi bastante enriquecedora, já que são os sistemas informáticos mais utilizados pelas farmácias em Portugal.

2.4 Ameaças

2.4.1 Desconfiança no atendimento do estagiário

O farmacêutico, e igualmente o estagiário, deve sempre adotar uma postura que transmita confiança aos utentes, respondendo às questões solicitadas de forma clara e segura, e realizando um atendimento eficaz e eficiente, superando as expectativas dos mesmos.

Inicialmente, verifiquei que alguns dos utentes demonstravam-se céticos ao atendimento e aconselhamento dos estagiários, descredibilizando a função dos mesmos. Muitas das vezes solicitavam a opinião de outro membro da equipa, com o qual possuíam maior grau de proximidade e confiança, acabando este por corroborar a informação prestada pelo estagiário.

Ao longo do estágio, estas situações foram diminuindo, também devido à clareza e segurança com que respondíamos às necessidades dos mesmos, implementando técnicas de comunicação e de aconselhamento eficazes.

2.4.2 Medicamentos esgotados

No decorrer do estágio, pude constatar que vários medicamentos de uso crónico se encontravam em rutura de *stock*, alguns por curto espaço de tempo, outros por tempo indefinido. Esta situação gerava insatisfação por parte dos utentes, colocando em causa a imagem da farmácia e do farmacêutico. Muitas das vezes não havia um medicamento similar disponível, sendo a única opção a marcação de uma nova consulta médica para avaliar a terapêutica instituída, o que podia comprometer a adesão à terapêutica. Outras vezes, eram os próprios utentes reticentes às alternativas disponíveis, nomeadamente à mudança de laboratório do medicamento, mesmo após explicação de que se tratava do mesmo princípio ativo, na mesma dosagem e na mesma forma farmacêutica. Mesmo assim, os utentes consideravam que não se tratava do mesmo medicamento que o médico receitou, ou que o mesmo podia originar efeitos adversos, não efetuando o efeito esperado.

Devido ao facto de ser estagiária, a situação, por vezes, ainda se complicava mais, já que alguns utentes consideravam que era eu “que não sabia bem fazer o atendimento”, solicitando outro colaborador.

3. Casos Clínicos

Caso Clínico I

Uma senhora com cerca de 40 anos dirige-se à farmácia “queixando-se de diarreia”, com uma duração de 1/2 dias. Comecei por questionar acerca da presença de febre e sangue ou pus nas fezes, a frequência das dejeções, se fez alguma viagem nos últimos 15 dias, se toma mais algum medicamento e se tem algum doença associada; perguntas às quais a utente respondeu negativamente, referindo que não apresenta mais nenhum sintoma.

Posto isto, expliquei à utente que a maioria dos casos de diarreia aguda é autolimitada, sugerindo o Dioralyte® pó para solução oral (constituído por eletrólitos e glucose) como terapêutica para reidratação oral. Este medicamento é indicado para corrigir a perda de líquidos e eletrólitos em todas as faixas etárias, pois estimula a absorção de água e eletrólitos a partir do trato gastrintestinal, assegurando a reposição de fluídos e eletrólitos e prevenindo

ou revertendo um estado de desidratação. Referi que devia dissolver 1 a 2 saquetas em água (cada saqueta em 200 ml de água) após cada dejeção diarreica.⁵

Adicionalmente, aconselhei OPTIFIBRE FLORA[®], um produto que combina fibra 100% solúvel de origem vegetal e o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG. A fibra atua na redução da frequência de defecação e do tempo de diarreia, e o probiótico auxilia no restabelecimento da flora intestinal, aumentando o número de bactérias benéficas no intestino. Expliquei à utente que era fácil incluir este produto na sua rotina diária, já que bastava tomar 1 saqueta por dia, e esta podia ser adicionada a uma bebida fria ou morna, devido ao seu sabor neutro.⁶

Por fim, recomendei a utente a ter alguns cuidados com a alimentação, nomeadamente, efetuar uma dieta abundante em líquidos e a introduzir gradualmente alimentos sólidos ricos em hidratos de carbono. Referi também que deveria evitar alimentos com elevado teor de gordura, de fibras e de açúcares, à base de leite e com cafeína ou álcool.

Caso Clínico II

Um senhor com cerca de 65 anos dirige-se à farmácia queixando-se de tosse e irritação na garganta. Refere que a tosse “já dura há uns dias e não nota melhorias”.

Tendo isto em conta, comecei por questionar há quanto tempo apresentava os sintomas descritos, qual a intensidade dos mesmos e se já tinha tomado alguma medicação para aliviar estes sintomas; se possuía alguma patologia crónica (hipertensão, diabetes, patologia hepática, asma,...) ou se tomava algum tipo de medicação cronicamente, questões ao qual o utente respondeu negativamente. No decorrer da conversa, este também referiu que “a tosse era seca, mas que por vezes tinha expectoração”.

Sendo assim, sugeri GrinTuss[®] Adult Xarope, um dispositivo médico formulado para tosse seca e para tosse com expectoração. As substâncias funcionais deste dispositivo médico consistem em mel e Poliresin[®] (um complexo molecular de Resinas, Polissacarídeos e Flavonóides de Grindélia, Tanchagem e Helicriso), pelo que apresenta uma ação demulcente. Esta formulação apresenta diversas vantagens: não induz a supressão da tosse; modula a tosse através do efeito barreira sobre a mucosa, proporcionado pela formação de uma película que a protege do contacto com agentes irritantes; possui ação mucorreguladora, contribuindo para a hidratação do muco e posterior eliminação, e apresenta ainda ação lubrificante a nível da faringe. Expliquei ao utente que deveria tomar 10 mL (2 colheres doseadoras) 2 a 4 vezes por dia, efetuando a última toma antes de dormir. Alertei também que, se os sintomas não melhorassem ou piorassem, deveria dirigir-se ao médico.⁷

Para além disto, referi ainda algumas medidas não farmacológicas, tais como a ingestão de bastante água, inalação de vapor de água, utilização de um humidificador para aumentar a humidade do ar e a importância de seguir uma dieta equilibrada.

Caso Clínico III

Uma jovem de 20 anos dirige-se à farmácia solicitando a pílula do dia seguinte. Começo por encaminhá-la ao gabinete do utente, um local mais calmo e privado, e questiono-a acerca do motivo desta utilização. A jovem disse-me que tinha tido uma relação sexual não protegida na noite anterior e que não se encontrava a tomar/utilizar nenhum tipo de contraceção. De seguida, perguntei quando tinha ocorrido a última menstruação e se a mesma teve alguma alteração, ao qual a jovem respondeu que tinha ocorrido há 2 semanas e de forma normal. Logo, pude concluir que a mesma se encontrava, possivelmente, no período de ovulação. Através da conversa com a utente também fiquei a saber que a mesma não se encontrava a tomar nenhum tipo de medicação nem tinha nenhum problema de saúde.

Assim sendo, cedi a contraceção de emergência Norlevo[®] (constituída por 1,5 mg de levonorgestrel), que pode ser utilizada até 72h após uma relação sexual não protegida. Alertei para a sua toma única e a necessidade de a realizar o quanto antes, de modo a aumentar a eficácia da mesma. Também informei a utente dos possíveis efeitos secundários, tais como, náuseas, tonturas, cefaleias e dores abdominais, e do facto de se ocorrerem vômitos até 3h depois da toma, ser necessário repetir a toma do comprimido. Referi também que podiam ocorrer atrasos ou adiantamentos na menstruação (sendo que se o atraso fosse superior a 5 dias devia realizar um teste de gravidez) e a necessidade de utilizar um método de barreira nos 7 dias subsequentes.⁸

Após informar a utente sobre a contraceção de emergência dispensada, realcei a importância da utilização de um método contraceptivo regular, já que a contraceção de emergência não é um método 100% eficaz e apresenta uma menor eficácia do que um método contraceptivo de uso regular. Aconselhei-a a ir ao médico a fim de lhe apresentarem as variadas opções contraceptivas existentes para uso regular. Alertei também para a importância da utilização de preservativo, uma vez que a contraceção de emergência não previne contra doenças sexualmente transmissíveis.⁹

Caso Clínico IV

Um senhor de 42 anos dirige-se à farmácia e solicita um produto para uma unha do pé. Comecei por pedir ao utente que se dirigisse ao gabinete do utente e mostrasse a unha do pé

em questão, tendo verificado que a mesma se encontrava com uma cor amarelada e com aspeto muito quebradiço e esfarelado. Pude então confirmar que se tratava de uma infeção fúngica.

Deste modo, aconselhei a Amorolfina Schollmed®, cuja substância ativa – a amorolfina – penetra e difunde-se na unha, sendo capaz de erradicar os fungos mais difíceis. Expliquei ao utente que este medicamento já continha todas as ferramentas necessárias ao tratamento, e informei-o dos passos necessários a efetuar, nomeadamente, começar por limar a unha afetada, de seguida limpá-la com a compressa embebida em álcool, e por fim aplicar o verniz com a espátula (na totalidade da unha) e deixar secar cerca de 3 a 5 minutos. Referi também que o tratamento devia ser efetuado 1 vez por semana e que, geralmente, tem uma duração de 9-12 meses para as unhas dos pés, sendo crucial a continuidade do tratamento até crescimento completo e saudável da unha em questão.¹⁰

Referi ainda algumas medidas não farmacológicas como lavar os pés diariamente secando-os bem; quando tomar banho usar uma toalha diferente para limpar o pé de modo a evitar a propagação do fungo para outras regiões do corpo; evitar usar sapatos muito fechados e usar meias de algodão e mudá-las diariamente.

Caso Clínico V

Uma utente com cerca de 30 anos dirige-se à farmácia e solicita algo para o herpes labial. Começo por perguntar se o produto é para si e se me podia mostrar o herpes, ao qual a utente respondeu afirmativamente. Através da observação, e recorrendo à ajuda dos farmacêuticos, consegui perceber que o herpes já se encontrava na fase de bolha, apresentando um certo inchaço ao seu redor. A utente referiu que já lhe tinha aparecido há cerca de 2 dias.

Deste modo, dispensei o Zovirax® 50 mg/g Creme (constituído por aciclovir, um antivírico eficaz na diminuição da dor e facilitação da cicatrização) e expliquei que deveria aplicar 5 vezes por dia, de 4 em 4 horas e durante 4 dias (no máximo 10 dias). Também informei a utente de que o herpes labial é uma doença infecciosa de origem viral, sendo contagiosa até ao desaparecimento da lesão, e que o tratamento deveria ter logo começado aquando o início dos primeiros sintomas (formigueiro e inflamação), para que da próxima vez já estivesse mais atenta.¹¹

4. Considerações Finais

A Farmácia Comunitária é o local a que os cidadãos se dirigem primeiro para questões de saúde, procurando no farmacêutico um profissional empenhado e atento às suas necessidades, e que seja pautado de responsabilidade e confiança.¹

Dado por terminado o meu estágio na Farmácia Luciano & Matos, constato o papel crucial do farmacêutico comunitário junto da comunidade, intervindo na promoção da saúde e prevenção da doença. A partir das bases teóricas adquiridas ao longo de toda a formação académica conseguimos colocar em prática conhecimentos e também assimilar novas competências, de modo a efetuar um atendimento eficaz e personalizado.

Resta-me, por fim, agradecer a toda a equipa técnica da Farmácia Luciano & Matos, pela amabilidade, simpatia e disponibilidade com que me receberam e integraram na equipa. Foram, sem dúvida, meses de muita aprendizagem e crescimento pessoal e profissional, que só foi possível devido a toda confiança e autonomia que depositaram em mim.

5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 2 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. FARMÁCIA LUCIANO E MATOS - **Manual de Qualidade**. (2020).
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**. [Acedido a 20 de junho de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf.
4. COORDENAÇÃO NACIONAL PARA A INFECÇÃO VIH/SIDA - **Manual de Procedimentos do Programa de Troca de Seringas**. [Acedido a 20 de junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.pnvihsida.dgs.pt/programatrocasingas/manual-de-procedimentos-pts/manual-de-procedimentos-do-programa-de-troca-de-seringas1.aspx>
5. **Resumo das Características do Medicamento - Dioralyte® Pó para solução oral**. [Acedido a 10 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
6. NESTLÉ HEALTH SCIENCE - **OPTIFIBRE FLORA®**. [Acedido a 10 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.nestlehealthscience.pt/marcas/optifibre/optifibre-flora>
7. ABOCA - **Grintuss® Adult Xarope**. [Acedido a 12 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.grintuss.pt/grintuss/grintuss-adult-xarope/>
8. **Resumo das Características do Medicamento - Norlevo® 1,5 mg comprimido**. [Acedido a 12 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas de Farmácia Comunitária: Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência**. [Acedido a 12 de julho de 2022]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf
10. SCHOLL - **Amorolfina Schollmed® Anti-Fúngico**. [Acedido a 15 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.scholl.pt/medicamentos-schollmed/amorolfina-schollmed-anti-fuacutengico/>

11. **Resumo das Características do Medicamento - Zovirax® 50 mg/g Creme.**
[Acedido a 15 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

6. Anexos

Anexo I – Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados



FICHA DE PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Medicamento: Permetrina a 5% em Emulsão O/A

Teor em substância(s) activa(s); 100g (ml ou unidades) contém 5 g (ml) de Permetrina

Forma farmacêutica: Emulsão

Data de preparação: 29/06/22

Número de lote: 202206 209

Quantidade a preparar: 200 g

Matérias-primas	Nº de lote	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor
Permetrina	<u>22B03-713-095586</u>	<u>Fagrom</u>	<u>Fagrom</u>	5 g	<u>10,17g</u>	<u>10,117g</u>	<u>Laura</u>	<u>MD</u>
Lanbase (Creme Lanette)	<u>L20B2C05 77</u>	<u>Fagrom</u>	<u>Fagrom</u>	q.b.p. 100g	<u>q.b.p. 200 g</u>	<u>19,080 g</u>	<u>Laura</u>	<u>M</u>

Preparação

	Rubrica do operador
1. Verificar o estado de limpeza do material.	<u>Laura</u>
2. Pesar a permetrina diretamente para o recipiente do unguator.	<u>Laura</u>
3. Adicionar cerca de 10 g de Lanbase (Creme Lanette) ao recipiente unguator e agitar levemente no unguator.	<u>Laura</u>
4. Adicionar Lanbase (Creme Lanette) até perfazer o peso final de 200 g, respeitando a regra das diluições geométricas, e agitar no unguator.	<u>Laura</u>
5. Fechar o frasco e rotular.	<u>Laura</u>
6. Lavar e secar o material utilizado.	<u>Laura</u>

PVP = 46,32 €
PC = 8,30 €

Aparelhagem usada: Balança BL.02 , Unguator

Embalagem

Tipo de embalagem: recipiente unguator Capacidade do recipiente: 200/280 ml

Material de embalagem	Nº de lote	Origem
<u>Recipiente unguator</u>	<u>5AAAAAABAZ9</u>	<u>BAKO</u>
_____	_____	_____

Operador: Laura

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: A Temperatura ambiente em embalagem sem fechoada

Operador: Laura

Prazo de utilização: 35 dias

Operador: Laura

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo


Identificação da Farmácia Identificação do Director Técnico Endereço e telefone da Farmácia	DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO	Identificação do Médico prescriptor Identificação do doente
Teor em substância(s) activa(s) Quantidade dispensada Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja eventualmente necessário para a utilização conveniente do medicamento Posologia Via de administração		Data de preparação Prazo de utilização Condições de conservação Nº de lote Manter fora do alcance das crianças Advertências (precauções de manuseamento, etc.) Uso externo (caso se aplique) (em fundo vermelho)

Operador: Laura

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do operador
Cor	Branco	Conforme	Laura
Odor	Característico da permetrina	Conforme	Laura
Aspecto	Homogéneo	Conforme	Laura
Quantidade	200 g ± 5%	Conforme	Laura
/	/	/	/

Aprovado Rejeitado

Supervisor:  29/06/22

Nome e morada do doente

Nome do prescriptor

Anotações

Repetição de tratamento

Cálculo do preço de venda

MATÉRIAS-PRIMAS:

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (sem IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Preço da matéria-prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/ IVA)	Quantidade unitária	preço			
Permetrina	250	28,67 €	1 g	0,115 €	x 10,117	x 1,4	= 2,21 €
Dexeryl Creme LanBasa	1000	28,62 €	1 g	0,029 €	x 184,883	x 1,6	= 8,81 €
Total Matéria-Prima (A)							= 11,02 €

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO:

	Forma Farmacéutica	Quantidade	F (€)	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base	Emulsão obtida por injeções de SA em sistemas pre-preparados industrialmente	100 g	5,11 €	x 3	= 15,33 €
Valor adicional		100 g	x 5,11 €	x 0,005	= 2,56 €
Total da Manipulação (B)					= 17,89 €

MATERIAL DE EMBALAGEM:

Material de embalagem	Preço de aquisição	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor
Recipiente unguento 200/280 ml	1,90 €	x 1	x 1,2	= 2,28 €
/	/	/	x /	= / €
Total de Material de Embalagem (C)				= 2,28 €

P. V. P. DO MEDICAMENTO MANIPULADO:

Soma de (A) + (B) + (C)	Factor multiplicativo	Valor
31,19 €	x 1,3	= 40,55 €
	I. V. A.	= 2,43 €
	(D)	= 42,98 €

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO:


Dispositivo	Preço unitário	Quantidade	Valor
/	/	/	/
(E)			/

PREÇO FINAL: (D) + (E) 42,98 €

Operador: Laura

Supervisor: mf

Anexo II – Rótulo do medicamento manipulado

	Dir. Téc: Dra. Maria Helena Amado Praça 8 de Maio, 40-42 3000-300 Coimbra Telf: 239 822 147 Fax: 239 824 112
Permetrina 5% em Emulsão O/A	
Posologia: Aplicar à noite do queixo para baixo, deixar atuar durante pelo menos 8 horas e tomar banho de manhã. Repetir a aplicação 1 semana depois. Lavar toda a roupa a 60°C após cada aplicação.	Medicamento para aplicação cutânea
Utente: [REDACTED]	USO EXTERNO
Médico: [REDACTED]	
Quantidade: 200 g	
Guardar bem fechado em local seco e fresco	Lote: 202206209
Data Prep.: 29-06-2022	Prazo utiliz.: 03-08-2022
<small>Manter fora do alcance das crianças</small>	

Laura Martins 29/06/22

MONOGRAFIA

“Hipótese Vascular da Doença de Alzheimer”

Resumo

A Doença de Alzheimer é uma patologia neurodegenerativa, incapacitante e limitante, que influencia a capacidade de pensamento, memória e linguagem. Caracteriza-se por processos fisiopatológicos complexos, envolvendo a formação de placas amiloides e tranças neurofibrilares. Além disso, também se verificam alterações marcantes ao nível da vasculatura, incluindo o comprometimento da barreira hematoencefálica, diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, rigidez arterial e inflamação vascular, o que origina lesões cerebrovasculares e promove neurodegeneração.

A relação entre a Doença de Alzheimer e as alterações vasculares ainda não está bem definida. As evidências existentes sugerem que a componente vascular pode ser crucial na patogénese da Doença de Alzheimer, podendo mesmo preceder o início das manifestações fisiopatológicas e cognitivas. A identificação dos fatores de risco vascular potencialmente modificáveis e a sua integração nas abordagens de prevenção, diagnóstico e tratamento pode ser uma estratégia importante para reduzir a prevalência e incidência da doença.

Como tal, a presente monografia surge com o intuito de explorar algumas das alterações vasculares relacionadas com a Doença de Alzheimer e referir o seu papel no desenvolvimento e progressão da doença.

Palavras-chave: Alterações Vasculares, Barreira Hematoencefálica, Comprometimento Cognitivo, Doença de Alzheimer, Fluxo Sanguíneo Cerebral, Inflamação.

Abstract

Alzheimer's Disease is a neurodegenerative, disabling and limiting pathology that influences the ability of thought, memory and language. It is characterized for complex pathophysiological processes and involve the formation of amyloid plaques and neurofibrillary tangles. Furthermore, there are also marked alterations in the vasculature, including blood-brain barrier impairment, decreased cerebral blood flow, arterial stiffness and vascular inflammation, which lead to cerebrovascular injuries and promote neurodegeneration.

The association between Alzheimer's disease and vascular alterations is not yet well defined. The existing evidence suggests that the vascular component can be crucial in the pathogenesis of Alzheimer's disease and may even precede the onset of pathophysiological and cognitive manifestations. The identification of potentially modifiable vascular risk factors and their integration in prevention, diagnosis and treatment approaches can be an important strategy to reduce the prevalence and incidence of the disease.

Thus, this monography's purpose is to explore in detail some of the Alzheimer's disease-related vascular alterations and their role in the development and progression of this condition.

Keywords: Vascular Dysfunctions, Blood-Brain Barrier, Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, Cerebral Blood Flow, Inflammation.

Lista de Abreviaturas

- AAC** - Angiopatia Amiloide Cerebral
- APP** - Precursor Transmembranar da Proteína Amilóide
- ARAs** - Antagonistas dos Recetores da Angiotensina II
- AVC** - Acidente Vascular Cerebral
- A β** - β -amiloide
- BCCs** - Bloqueadores dos Canais de Cálcio
- BHE** - Barreira Hematoencefálica
- DA** - Doença de Alzheimer
- ECA** - Enzima de Conversão da Angiotensina
- FSC** - Fluxo Sanguíneo Cerebral
- HTA** - Hipertensão Arterial
- ICAM-I** - Do Inglês, *Intercellular Cell Adhesion Molecule-I*
- IECAs** - Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina
- LCR** - Líquido Cefalorraquidiano
- L-VGCC** - Canais de Ca²⁺ do tipo L Dependentes de Voltagem
- MCP-I** - Do Inglês, *Monocyte Chemoattractant Protein-I*
- NFTs** - Tranças Neurofibrilares
- NMDA** - N-metil D-aspartato
- NOS** - Espécies Reativas de Azoto
- PET** - Tomografia por Emissão de Positrões
- PSENI** - Presenilina I
- PSEN2** - Presenilina 2
- ROS** - Espécies Reativas de Oxigénio
- SNC** - Sistema Nervoso Central
- TNF- α** - Fator de Necrose Tumoral- α
- VOP** - Velocidade da Onda de Pulso

I. Introdução

Atualmente, a demência atinge mais de 55 milhões de pessoas em todo o mundo, constituindo a sétima principal causa de morte. Pode ter como causas diversos tipos de doenças e lesões, sendo a mais comum a Doença de Alzheimer (DA). Esta última atinge principalmente indivíduos idosos, tornando-se limitante em vários aspetos, quer pessoais quer sociais.¹

A DA apresenta muitas incógnitas quanto às causas fisiopatológicas inerentes e fatores de progressão da doença. Está evidenciado que a acumulação de proteína A β , formação de tranças neurofibrilares, inflamação e alteração na expressão de neurotransmissores estão na base desta patologia, desencadeando alterações a nível cognitivo e perda neuronal.²

Diversos estudos também referem a componente vascular, nomeadamente as alterações da macro e microvasculatura cerebral, como um fator a ter em conta. Esta hipótese surgiu em 1993, indicando os fatores de risco vascular como importantes intervenientes quer no início quer no desenvolvimento e progressão da DA.³ Apesar desta hipótese continuar a ser desenvolvida ao longo dos anos, englobando uma série de evidências científicas e sendo incorporada em ensaios clínicos, ainda muito caminho tem de ser percorrido. As bases para a investigação da DA continuam a ser a disfunção neuronal e glial, não valorizando o suficiente a componente vascular.⁴

Mundialmente, a DA perdura como uma das principais causas de morbilidade e mortalidade. Com o aumento da esperança média de vida e conseqüente envelhecimento, espera-se que o número de indivíduos com DA também aumente, atingindo cerca de 100 milhões de pessoas em 2050. Posto isto, é visível a crescente necessidade em desenvolver novas abordagens de diagnóstico, prevenção e tratamento, para assim diminuir o impacto social e económico associado. É crucial identificar os fatores de risco vascular potencialmente modificáveis e investigar o seu papel no desenvolvimento e progressão da doença.⁵

Assim sendo, a presente monografia incide sobre a relação entre a DA e as alterações vasculares, descrevendo de forma geral os pontos principais da doença e o papel da componente vascular no desenvolvimento e progressão da mesma.

2. Doença de Alzheimer

2.1 Caracterização, epidemiologia e etiologia

A DA é uma doença neurodegenerativa, caracterizada por uma perda progressiva e irreversível da função cerebral, influenciando a capacidade de pensamento, linguagem e memória. É a forma mais comum de demência, influencia drasticamente a qualidade de vida dos indivíduos e possui graves implicações sociais e económicas.⁶ Normalmente, torna-se de tal maneira incapacitante, que termina em morte passado uma década do diagnóstico.⁷

O primeiro caso de doença foi reportado em 1907, por Alois Alzheimer, o qual o descreveu como “um processo peculiar de doença grave do córtex cerebral”. Atualmente, a DA é responsável por 50-75% dos casos de demência, sendo que com o aumento mundial da população idosa, espera-se que também aumente o número de indivíduos com DA.⁸

A fisiopatologia da doença é bastante complexa e os processos inerentes iniciam-se vários anos antes do aparecimento das manifestações clínicas.⁹ Envolve 3 etapas principais: fase pré-clínica, *mild cognitive impairment* e demência.¹⁰

A DA ocorre maioritariamente de forma espontânea, com o aparecimento de sintomas já numa fase tardia e julga-se que resulta da combinação de diversos fatores de risco.⁸ O alelo ApoE4 é o maior fator de risco genético para a DA esporádica.¹¹

No entanto, também existe uma forma rara da doença, a DA familiar, que pode ser causada por mutações em 3 genes – precursor transmembranar da proteína amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) e presenilina 2 (PSEN2). Neste caso, os sintomas desenvolvem-se mais cedo, entre os 30 e os 50 anos de idade.⁸

2.2 Fisiopatologia

A DA está associada a uma série de processos fisiopatológicos, entre eles, placas amiloides, formação de tranças neurofibrilares (NFTs), neuroinflamação e expressão alterada de neurotransmissores, que desencadeiam alterações a nível cognitivo e perda neuronal.

2.2.1 Placas amiloides

As placas amiloides são constituídas por depósitos extracelulares de proteína β -amiloide ($A\beta$), gerada a partir do metabolismo do APP. Este último sofre clivagem enzimática sequencial por β - e γ -secretases no cérebro, originando fragmentos $A\beta$ (formas tóxicas de $A\beta$). $A\beta$ 40 e $A\beta$ 42 são os principais fragmentos acumulados. Diversos estudos indicam que um desequilíbrio entre a produção e a depuração extracelular de $A\beta$ está na base da hipótese

da “cascata amiloide”, uma vez que leva ao enovelamento incorreto das proteínas e posterior agregação. Formam-se aglomerados no cérebro, designados por oligómeros, que evoluem para fibrilhas, de seguida folhas beta, e por fim desenvolvem-se as placas amiloides, uma característica base da DA.^{12,13}

A função sináptica e neuronal fica comprometida, proporcionando a formação de NFTs, perda de neurónios e atrofia cerebral.¹⁴ Para além disto, também afeta a perfusão cerebral, aumentando a vasoconstrição arterial e diminuindo o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) em repouso, promovendo a formação de lesões cerebrais isquémicas.⁵

Diversos estudos comparando idosos saudáveis e idosos com DA, concluem que a patologia amiloide desenvolve-se muito tempo antes do aparecimento de sintomas e precede também a patologia Tau. Admite-se então que a formação de NFTs e a consequente disfunção neuronal e neurodegeneração ocorram posteriormente à acumulação de proteína amiloide, provocadas, possivelmente, por um mecanismo inflamatório.⁸

Na DA familiar, mutações patogénicas no gene APP estão associadas a um aumento na produção de A β 42, levando a consequente acumulação.¹¹ Já na DA de início tardio julga-se que é uma deficiência no processo de depuração de A β que origina este estado de agregação.¹²

Apesar das placas amilóides intervirem substancialmente na patogénese da DA, evidências mais atuais demonstraram que a acumulação de proteína A β também ocorre em indivíduos de idade avançada com função cognitiva normal, evidenciando as limitações desta hipótese.¹³

2.2.2 Tranças neurofibrilares

As proteínas Tau são proteínas neuronais associadas aos microtúbulos, que interferem com a polimerização e estabilização dos mesmos, e assim, permitem manter a integridade do citoesqueleto, através da fosforilação.⁶

No cérebro humano adulto são expressos 6 tipos de isoformas da proteína Tau, sendo que as isoformas 3R e 4R encontram-se, em condições fisiológicas, em proporção semelhante. No cérebro humano de um adulto com DA, estas isoformas acumulam-se num estado hiperfosforilado, interferindo com a atividade biológica da Tau e originando as NFTs.¹¹ Outros fenómenos, como a inflamação, stress oxidativo, desregulação do metabolismo do colesterol e aterosclerose, também podem promover a formação das NFTs.¹⁵

A Tau hiperfosforilada é mais estável que a Tau normal, e por isso, interage com a actina filamentosa, estabilizando-a de maneira incorreta. Assim, interfere com o normal

funcionamento das células e induz comprometimento sináptico e defeitos na integridade mitocondrial.¹¹

A Tau hiperfosforilada difunde-se gradualmente da zona pós-sináptica para as dendrites, corpo celular e axónio, e do axónio para outros neurónios através de conexões intra-axónicas. Este processo leva a disfunção sináptica e, conseqüentemente, a demência e neurodegeneração.⁶ Como foi referido anteriormente, a patologia Tau surge posteriormente à cascata amiloide, associando-se à progressão da DA.¹¹

Em conclusão, a patologia Tau interfere de maneira muito extensa a nível celular, afetando a integridade das mitocôndrias, o citoesqueleto, e a capacidade de sinalização e transporte das células.¹¹

2.2.3 Teoria neuroquímica

A acetilcolina é um neurotransmissor que está intimamente relacionado com a memória, atenção e aprendizagem. Outros estudos também indicam que interfere com a homeostase e plasticidade cerebral.^{6,16} A observação *post mortem* de cérebros com DA evidencia uma inervação colinérgica bastante diminuída, especialmente no córtex temporal e no hipocampo.⁴

De facto, há muitos anos que foi sugerida uma relação entre o défice colinérgico e a deposição de placas amilóides. A permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) também se encontra alterada nesta situação, o que dificulta o transporte de metabolitos e a remoção das placas amilóides. Assim sendo, é possível diferir que uma perda progressiva de neurónios colinérgicos esteja relacionada com o declínio cognitivo, como é característico da DA.^{6,16}

O glutamato é também um neurotransmissor essencial, contribuindo para a plasticidade sináptica. Na DA, o glutamato sofre acumulação na fenda sináptica, estando constantemente a ativar um dos seus recetores ionotrópicos, o recetor N-metil D-aspartato (NMDA), e induzindo assim um influxo crónico de cálcio. Origina-se um estado de despolarização e, conseqüentemente, de excitotoxicidade, perda sináptica e morte neuronal.¹⁷

Há também uma perda de neurónios adrenérgicos e serotoninérgicos, ambos envolvidos na plasticidade sináptica e, por consequência, na memória e aprendizagem, potenciando o comprometimento cognitivo e neurodegeneração.⁶

Em suma, é necessária uma interação complexa entre diversos neurotransmissores para manter a cognição intacta, já que um único desequilíbrio num dos neurotransmissores acima mencionados pode contribuir para o agravamento da DA.⁶

2.2.4 Neuroinflamação

A inflamação é um mecanismo de defesa próprio do organismo. Ao nível do Sistema Nervoso Central (SNC), as células da microglia são as responsáveis por controlar as respostas inflamatórias, e manter a integridade e homeostase neuronal, participando na regulação do SNC. Em resposta a patógenos, células lesadas, infeções ou outros estímulos tóxicos, a microglia é ativada e produz as citocinas correspondentes. Porém, se ocorrer uma forte ativação da mesma, são secretadas diferentes citocinas pro-inflamatórias e, ainda, espécies reativas de oxigénio (ROS) e espécies reativas de azoto (NOS), as quais prejudicam a função dos neurotransmissores e promovem danos neuronais e perda irreversível de tecidos.^{18,19}

Assim, é perceptível que processos inflamatórios desregulados, ativação constante da microglia e produção excessiva de citocinas contribuam para o envelhecimento celular e neuroinflamação crónica. Também importa salientar que a ativação das células microgliais inibe a capacidade fagocitária das mesmas, aumentando a acumulação de moléculas prejudiciais.¹⁹

De acordo com estudos efetuados, o aumento da neuroinflamação constitui um biomarcador de doenças neurodegenerativas, como a DA, contribuindo para a patogénese e progressão da doença.^{19,20}

2.3 Diagnóstico e tratamento

O diagnóstico da DA tem por base uma avaliação clínica do doente, o diagnóstico laboratorial de biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) e estudos imagiológicos, como a tomografia por emissão de positrões (PET). Os biomarcadores do LCR em questão são a A β 42, Tau total e Tau fosforilada, e permitem identificar alterações bioquímicas e patológicas da doença.^{9,20}

Atualmente, estão disponíveis terapêuticas medicamentosas que atuam a nível da neurotransmissão colinérgica e glutamatérgica, nomeadamente, o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina (inibidores da acetilcolinesterase) e a memantina (antagonista não competitivo dos recetores NMDA). Os 3 primeiros fármacos mencionados atuam na DA leve a moderada, através da inibição da degradação da acetilcolina e consequente aumento da disponibilidade da mesma na fenda sináptica. A memantina é utilizada em formas moderadas a graves da DA, atuando através do bloqueio dos recetores NMDA em repouso, reduzindo a excitotoxicidade presente na DA.⁶

Até ao momento apenas estão disponíveis medicamentos que aliviam os sintomas da doença e ajudam a retardar a progressão da mesma. O grande fracasso no desenvolvimento

de novos fármacos deve-se ao facto da fisiopatologia da doença desenvolver-se anos antes do início dos sintomas e a sua compreensão ainda permanecer incompleta.^{6,9} No início da doença também muitos sinais e sintomas apresentados são vagos e facilmente confundidos com sinais do envelhecimento, atrasando o diagnóstico.²²

Se fosse possível desenvolver métodos de diagnóstico e tratamento precoces capazes de retardar o início da DA em 5 anos, poderia reduzir-se a taxa de mortalidade por demência (fase avançada da DA) em 30 000 por ano.²²

3. Hipótese Vasculiar da Doença Alzheimer

A DA caracteriza-se por alterações marcantes ao nível dos neurónios, desencadeando morte neuronal e disfunção sináptica. Porém, também são de salientar as alterações ao nível da vasculatura, que estão presentes em mais de 50% dos indivíduos com a doença clinicamente diagnosticada.²³

A Hipótese Vasculiar da DA foi proposta pela primeira vez em 1993, tem sido desenvolvida ao longo dos anos, e refere a disfunção vascular como uma causa patológica da DA e comprometimento cognitivo.^{3,21} Resumidamente, esta hipótese sugere que os fatores de risco vascular e o envelhecimento promovem disfunção da vasculatura e da BHE, levando a hipoperfusão, entrada de metabolitos tóxicos no parênquima cerebral e neurotoxicidade. Já os danos vasculares desencadeiam a deposição de proteína A β no parênquima e nos vasos sanguíneos, promovendo neurodegeneração.²⁴ Destaca-se, assim, a relevância dos fatores de risco vascular relacionados com a idade no aparecimento e desenvolvimento da DA.³

São vários os fatores de risco para a DA, nomeadamente, hipertensão arterial (HTA), obesidade, aterosclerose e acidente vascular cerebral (AVC). Estes fatores são potencialmente modificáveis, constituindo um potencial alvo na prevenção da doença em causa.³

Na DA, os vasos sanguíneos sofrem diversas alterações que envolvem o comprometimento da BHE, com aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e passagem de componentes sanguíneos para o cérebro. Adicionalmente, também está diminuído o FSC, originando pequenas lesões cerebrovasculares.²⁴ A desregulação da homeostasia e a inflamação vascular crónica prejudicam ainda mais a função vascular.²¹ Estas alterações vasculares interferem com a atividade neuronal, sendo altamente relevantes na patogénese da DA (Figura 1).²³

Estudos efetuados indicam que a disfunção vascular ocorre precocemente no desenvolvimento da DA, antecedendo a deposição amiloide, formação de NFTs, comprometimento funcional e atrofia estrutural, sendo definido como o biomarcador mais precoce da DA.^{23,25}

Por outro lado, outros estudos referem que a interação é bidirecional, sugerindo que a neuropatologia da DA também pode levar a alterações na função vascular.²¹

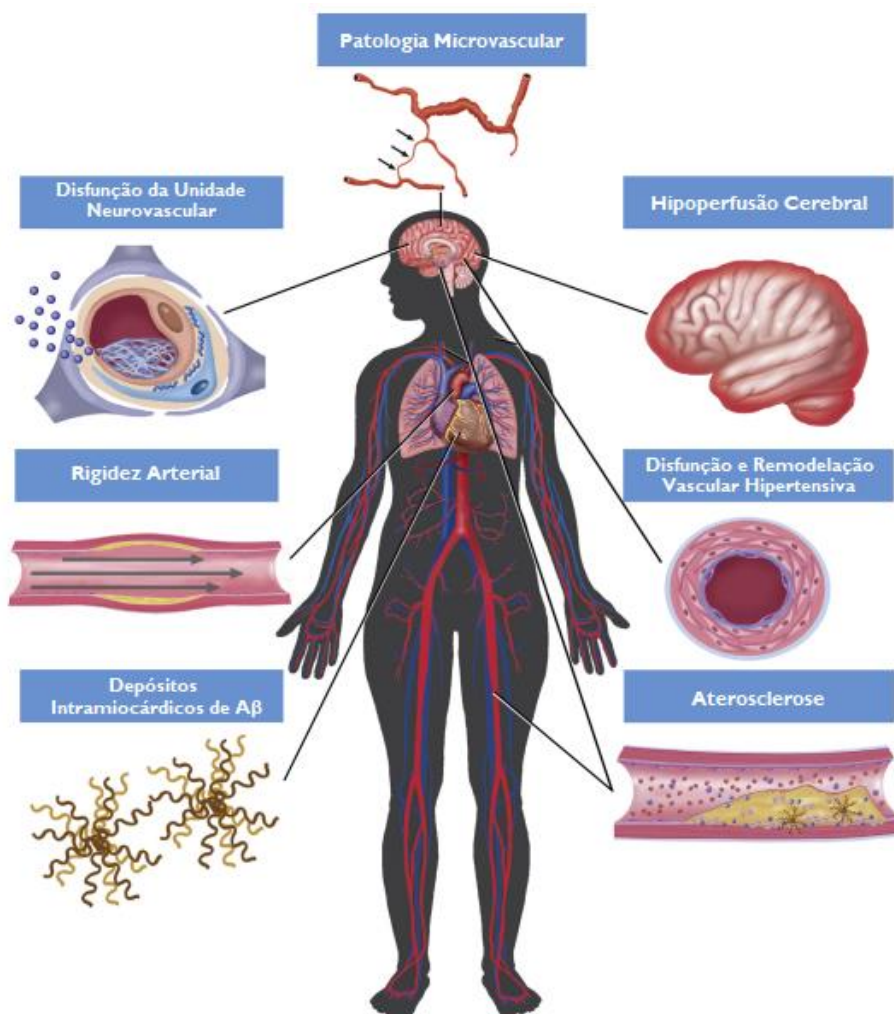


Figura I – Alterações vasculares associadas à DA (Adaptado de ²³).

3.1 Alterações cerebrovasculares

3.1.1 Aterosclerose intracraniana

A aterosclerose é a principal causa de doença cardiovascular e caracteriza-se pela acumulação de lípidos, disfunção vascular e inflamação. Afeta artérias de médio e grande

calibre, incluindo as da vasculatura cerebral, influenciando o fornecimento de oxigênio e de energia ao cérebro.^{25,26}

Deste modo, origina um estado de hipoperfusão e hipoxia cerebral, o que aumenta a expressão das enzimas β - e γ -secretases e, conseqüentemente, a clivagem de proteína $A\beta$ e aumento da produção de peptídeos $A\beta$, uma característica central na fisiopatologia da DA. Por outro lado, a aterosclerose também interfere com a depuração de $A\beta$, afetando o seu transporte através da BHE e das vias perivascular e linfática, reduzindo a eliminação destes peptídeos.²⁸ Esta alteração da depuração é um mecanismo complementar, podendo atuar sinergicamente para aumentar a deposição amiloide.⁵ Juntamente com o stress oxidativo gerado a partir da rutura da unidade neurovascular, estão reunidas as condições que levam à acumulação amiloide e, por conseguinte, aceleração da disfunção cognitiva.²⁸

Evidências epidemiológicas, clínicas e experimentais sugerem que a aterosclerose e a DA interagem de forma aditiva ou potencialmente sinérgica. A aterosclerose proporciona uma maior produção e deposição de proteína $A\beta$, como referido anteriormente, e esta, por sua vez, promove a formação de placas ateroscleróticas, por meio do stress oxidativo, inflamação e disfunção endotelial, agravando os danos vasculares (Figura 2).^{5,23}

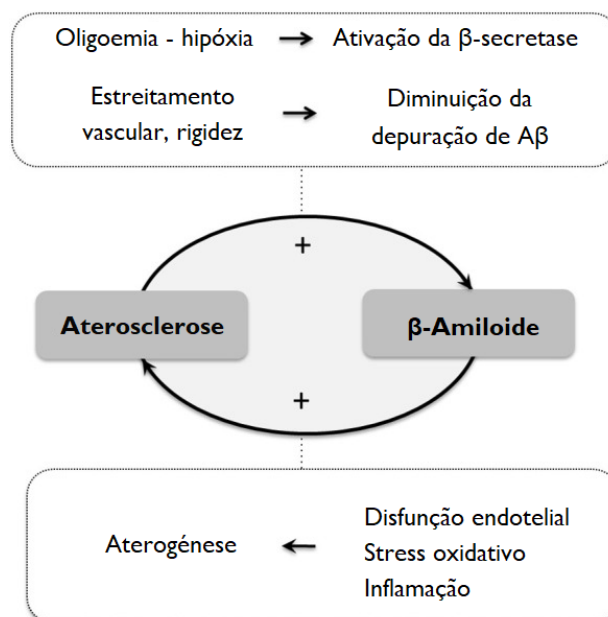


Figura 2 – Possível relação entre a aterosclerose e a patologia amiloide (Adaptado de ⁵).

A revisão sistemática e meta-análise de XIE *et al.* incluiu 13 estudos, de caso-controle e coorte, a fim de avaliar a associação entre estas 2 patologias. Concluiu que há maior prevalência de aterosclerose em indivíduos com DA do que sem a doença, revelando uma associação positiva entre aterosclerose e DA. Porém, também menciona que há outros

estudos com resultados controversos, referindo que a hipoperfusão cerebral, causada pela aterosclerose, pode não aumentar a acumulação de proteína A β , revelando a necessidade de investigar mais este tema.²⁸

Papel dos lípidos na Doença de Alzheimer

O cérebro apresenta elevada percentagem de conteúdo lipídico, e por isso, alterações no metabolismo do colesterol podem desencadear alterações lipídicas a nível cerebral, resultando em patologias subsequentes. Particularmente, são vários os estudos que referem a associação dos lípidos plasmáticos com a DA, apesar dos mecanismos inerentes ainda não terem sido bem esclarecidos.^{29,30}

A manutenção dos níveis plasmáticos lipídicos cerebrais intervém na normal produção de proteína A β e interfere nos mecanismos de secreção, inflamação, oxidação, mielinização, biossíntese e remodelação da membrana, proporcionando um bom funcionamento das células cerebrais. A BHE constitui um obstáculo à entrada de colesterol circulante no cérebro. No entanto, se o colesterol plasmático estiver aumentado (por exemplo, no caso de hiperlipidémia), formam-se radicais livres que levam à quebra da BHE e consequente incremento dos níveis de colesterol no cérebro. Sendo assim, origina-se uma produção anormal de proteína A β , inflamação aumentada, mielinização alterada e desequilíbrio do metabolismo energético. Estes distúrbios lipídicos, a longo prazo, podem desencadear perda neuronal e neurodegeneração, resultando em DA. Deste modo, podemos considerar os lípidos como potenciais biomarcadores da DA.²⁹

Verificou-se que o aumento do colesterol total, do colesterol LDL e dos triglicéridos e a diminuição do colesterol HDL no plasma está associado a uma maior formação de placas amiloides. São vários os estudos que apoiam esta conclusão, nomeadamente estudos *in vivo* e em autópsias, apesar de alguns métodos apresentarem certas limitações e apresentarem resultados controversos.^{29,30,31}

Portanto, terapias medicamentosas que interfiram com a carga lipídica podem ser boas opções no tratamento da DA, como é o caso das estatinas. Estes medicamentos atuam na redução do colesterol total e colesterol LDL, e ainda aumentam os níveis de colesterol HDL, sendo utilizadas na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e hipercolesterolemia. Está relatado que são capazes de diminuir a produção de proteína A β e consequente acumulação em placas amiloides, apresentando efeitos neuroprotetores. São vários os estudos que apoiam esta conclusão, mas outros, pelo contrário, adotam uma opinião

contrária. Por isso, mais estudos são necessários, nomeadamente, ensaios clínicos controlados randomizados, para avaliar a relação entre as estatinas e a DA.^{31,32}

3.1.2 Angiopatia amilóide cerebral

A angiopatia amiloide cerebral (AAC) caracteriza-se pela acumulação de proteína A β nas paredes de artérias e capilares, enfraquecendo a vasculatura e provocando o seu estreitamento e oclusão, resultando num risco acrescido de hemorragia intracerebral.³³ A AAC também é responsável pela diminuição do FSC e pelo comprometimento da integridade da BHE.²³

Ocorre frequentemente de forma esporádica, estando presente em 85% a 95% dos indivíduos com DA, mas também é observada em indivíduos cognitivamente normais. Para diagnosticar de forma definitiva esta patologia é necessária uma avaliação neuropatológica *post mortem* do tecido cerebral, o que dificulta este processo. Assim, surgiram os Critérios (modificados) de Boston, utilizados para diagnosticar uma AAC “provável” ou “possível”. Recorrem à tecnologia da ressonância magnética e a marcadores de neuroimagem característicos da AAC, as micro-hemorragias cerebrais estritamente lobares e a siderose superficial cortical.^{33,34} A tecnologia PET não se revelou tão promissora nesta área, já que não é específica para a deposição de proteína A β ao nível dos vasos sanguíneos.³³

Considera-se que as lesões cerebrais associadas à DA resultam da disfunção dos vasos sanguíneos, nomeadamente da diminuição do FSC e isquémia ou do comprometimento da integridade dos vasos e hemorragia.³⁵

São vários os estudos que referem a associação entre a AAC e comprometimento cognitivo.^{35,36} Em indivíduos diagnosticados com DA e sintomáticos, a prevalência e a incidência de micro-hemorragias cerebrais estritamente lobares estão aumentadas.³⁵

De acordo com estudos neuropatológicos realizados em cérebros de doentes com DA, verificou-se que a acumulação amiloide é mais frequente na periferia das artérias do que das veias, sofrendo primeiramente deposição na periferia das arteríolas, onde se situam as supostas vias de drenagem do fluído intersticial. Estes estudos confirmam a diminuição da depuração perivascular como mecanismo responsável pela associação entre AAC e DA. De forma resumida, a AAC origina disfunção vascular e esta leva à redução da depuração perivascular de peptídeos A β , aumento da deposição de peptídeos A β e perda de células musculares lisas vasculares (Figura 3).³⁵

Assim sendo, são várias as evidências que estabelecem a disfunção vascular causada pela AAC como importante biomarcador precoce de neurodegeneração, já que esta contribui para o desenvolvimento da DA e comprometimento da função cognitiva.³⁶

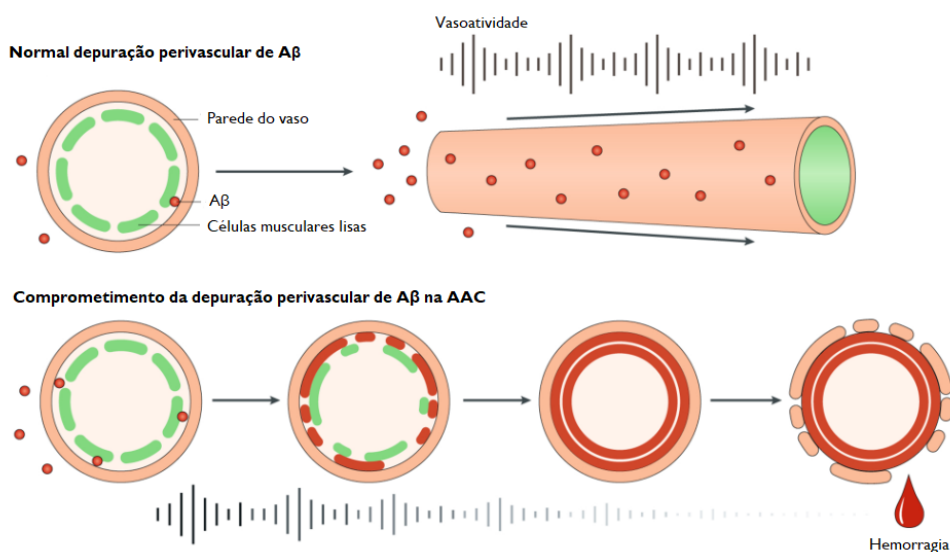


Figura 3 – Comprometimento da drenagem perivascular na AAC e na DA (Adaptado de ³⁵).

3.1.3 Alteração da permeabilidade da barreira hematoencefálica

A BHE constitui uma barreira funcional que mantém o ambiente interno do SNC altamente regulado, impedindo a entrada de constituintes plasmáticos e protegendo-o da exposição a metabolitos tóxicos presentes na circulação sistêmica. É responsável por regular o transporte de oxigênio e nutrientes, remover resíduos metabólicos e intervém na homeostase de Aβ e na função de depuração.^{12,21}

A DA está associada a um conjunto de alterações moleculares e celulares que levam ao comprometimento da BHE, nomeadamente, diminuição de pericitos e proteínas *tight junctions*, ativação de células endoteliais e aumento da atividade de metaloproteinases e da espessura da membrana basal. Por conseguinte, ocorre um aumento na permeabilidade da BHE, permitindo a entrada de componentes transmitidos pelo sangue, como trombina e albumina, no parênquima cerebral. Isto contribui para a ativação de astrócitos e microglia, e ainda promove comprometimento e morte neuronal. O declínio do número de pericitos influencia a patologia amiloide, uma vez que leva à diminuição da depuração de proteína Aβ do fluido intersticial cerebral, resultando na acumulação da mesma. Também interfere com a patologia Tau e promove precocemente um déficit neuronal, desencadeando declínio cognitivo.²⁴

No entanto, ainda são necessários mais estudos de modo a esclarecer a contribuição do comprometimento da BHE para o comprometimento cognitivo e perda da função cerebral em indivíduos com DA.²¹

3.1.4 Disfunção cerebrovascular

A rede vascular cerebral necessita de organização adequada e densidade relativa dos vasos, a fim de conseguir cumprir um suprimento sanguíneo robusto e oxigenação dos tecidos para o cérebro. Na DA, esta rede encontra-se alterada a nível celular, estrutural e morfológicamente, interferindo na regulação do FSC e na integridade dos vasos.²¹

Há vários anos que está evidenciada a associação entre a diminuição do FSC e a DA, afetando as regiões cerebrais que estão envolvidas na cognição.²³ Em JANOTA *et al.* são referidos diversos estudos sobre esta temática, indicando nomeadamente uma redução de 20% no FSC em indivíduos com DA e que este está diretamente correlacionado com a redução da pressão de pulso, volume do hipocampo e função cognitiva, sugerindo assim uma associação entre hipoperfusão cerebral e demência. É também referida a associação entre FSC e a atrofia cerebral, corroborando a ideia que uma diminuição no FSC põe em causa a sobrevivência das células do SNC, já que está diminuída a quantidade de nutrientes e oxigénio que passam para o parênquima.²⁴

Adicionalmente, a diminuição do FSC leva à redução da depuração de A β , potenciando a deposição amiloide e conseqüente neurotoxicidade.⁴ Para além disto, A β também influencia a função mitocondrial, aumentando a produção de ROS e reduzindo a eliminação mitocondrial de A β . Isto leva a uma diminuição na disponibilidade de energia, o que afeta a atividade celular e leva ao comprometimento funcional cerebral. Tudo isto pode proporcionar morte celular neuronal e comprometimento cognitivo, desenvolvendo-se um ciclo degenerativo contínuo.²⁵

Estudos recentes demonstraram ainda que estas alterações do FSC são eventos precoces, surgindo antes que ocorram alterações nos biomarcadores clássicos da DA, proteínas A β e tau.^{21,25}

Concluindo, são várias os estudos que confirmam as alterações da vasculatura cerebral na fisiopatologia da DA, tornando-as alvos terapêuticos de excelência para esta doença.³⁷

3.2 Alterações vasculares fora do cérebro

3.2.1 Rigidez arterial

A rigidez arterial, nomeadamente a rigidez aórtica, está intimamente relacionada com o aumento do risco de doenças cardiovasculares e mortalidade associada. Nos últimos anos também se verificou uma associação com a deterioração da função cognitiva e alterações a nível cerebral.³⁸

O envelhecimento leva à diminuição das fibras elásticas da parede da aorta e consequente substituição por fibras de colagénio ou calcificações. A capacidade elástica fica comprometida, promovendo a rigidez aórtica. Uma aorta mais rígida é menos capaz de “amortecer” a pressão pulsátil, transmitindo cargas excessivas e prejudiciais de pressão pulsátil para as artérias periféricas, nomeadamente para as pequenas artérias cerebrais, altamente vulneráveis.³⁹ Este fenómeno desencadeia alterações estruturais cerebrais, nomeadamente lesões na substância branca, micro-hemorragias e microenfartes.³⁸ As lesões da substância branca e os danos microvasculares apoiam a relação entre maior rigidez aórtica e menor capacidade de memória em indivíduos idosos.⁴⁰

Como referido anteriormente, a rigidez arterial relaciona-se com o declínio cognitivo e esta associação pode ocorrer por vários mecanismos, envolvendo a remodelação de grandes e pequenas artérias e dano microvascular.⁴⁰ Verificou-se também que uma carga pulsátil elevada pode levar a uma diminuição na depuração de proteína A β cerebral, aumentando a sua deposição e demonstrando uma associação entre a velocidade da onda de pulso (VOP) ou *pulse wave velocity* e a progressão da patologia amiloide.³⁹ A VOP é vista como um método simples, robusto, não invasivo, e reprodutível. Permite quantificar a rigidez arterial e, assim, indicar o risco de declínio cognitivo.⁴¹

Assim sendo, vale realçar a rigidez arterial como uma importante aliada na avaliação da qualidade da microcirculação cerebral e a influência que as alterações sistémicas nas grandes artérias podem produzir na mesma, identificando indiretamente danos na microvasculatura.⁴¹ Diversos estudos concluem que a rigidez arterial é um preditor de declínio cognitivo, estando inversamente associada à função cognitiva. Deste modo, pode ser relevante a medição da VOP aórtica de forma rotineira com vista a prevenir a progressão do comprometimento cognitivo.^{38,41}

3.2.2 Hipertensão arterial

A HTA afeta cerca de 2/3 dos idosos a nível mundial. A hipertensão crônica, nomeadamente a “hipertensão de meia-idade”, está relacionada com o aceleramento do declínio cognitivo devido ao efeito cumulativo, a longo prazo, da pressão arterial elevada na meia-idade. A HTA reduz o FSC em repouso e aumenta a rigidez arterial, provocando danos na vasculatura cerebral que podem originar um AVC, hipoperfusão crônica e hipóxia. Isto resulta na alteração da regulação cerebral e aumento de microenfartes, micro-hemorragias e lesões da substância branca.^{42,43} Para além destas alterações vasculares, também pode comprometer a integridade da BHE, aumentando a sua permeabilidade e levando ao extravasamento de proteínas para o parênquima cerebral.⁴²

A relação entre a HTA e a fisiopatologia da DA ainda não está bem esclarecida, mas julga-se que a HTA desencadeie deposição amiloide. Vários estudos tentam explicar o mecanismo inerente, havendo evidências que a HTA leva a acumulação amiloide através do aumento da clivagem de APP. Outros estudos sugerem que a HTA promove danos vasculares e reduz a depuração de proteína A β .²³ E ainda há estudos que referem que ativa a NADPH oxidase e a posterior resposta inflamatória cerebral promove a produção de A β .⁴²

Assim sendo, os medicamentos anti-hipertensores podem ter um efeito redutor no declínio cognitivo ao longo do tempo e, assim, retardar a progressão da DA, através de vários, possíveis, mecanismos (Figura 4). Mesmo que apenas apresentem um ínfimo efeito já é bastante relevante para a saúde global, tendo em conta a alta prevalência de demência em todo o mundo, e a falta de terapêuticas eficazes no combate à DA.^{43,44}

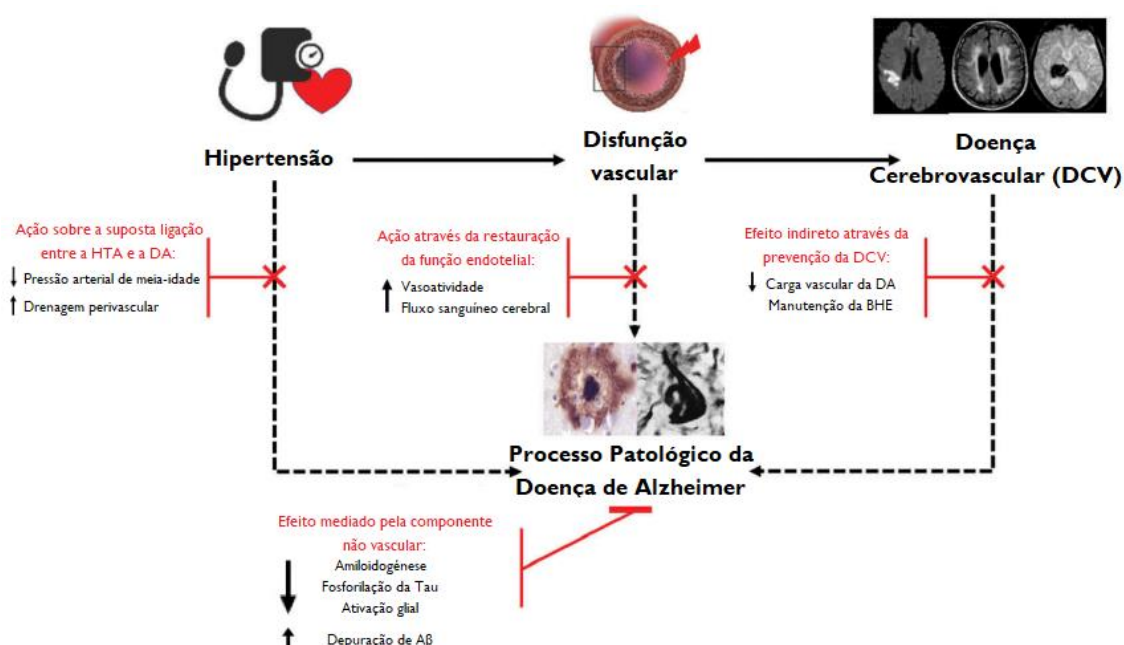


Figura 4 – Provável mecanismo de ação dos anti-hipertensores na DA (Adaptado de ⁴⁴).

A associação entre as duas patologias continua a ser alvo de investigação, sendo que vários estudos observacionais, ensaios clínicos e meta-análises indicam resultados positivos em relação à proteção da função cognitiva e da demência. Os ensaios clínicos randomizados HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) e PROGRESS (*Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study*) demonstraram um benefício considerável na redução do comprometimento cognitivo, essencialmente associado à prevenção de AVC. Por outro lado, outros estudos não relataram associações significativas, embora possa ser devido a limitações metodológicas e características dos mesmos.⁴²

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs)

Os IECAs inibem a enzima de conversão da angiotensina (ECA), enzima responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II. Não havendo formação deste potente vasoconstritor, angiotensina II, origina-se vasodilatação e diminuição da resistência periférica total e da pressão arterial.⁴⁴

Apesar da conclusão não ser unânime, a ECA parece estar associada à degradação de proteína A β . Deste modo, os IECAs ao inibirem a formação desta enzima podem ter um efeito controverso: ao reduzirem a produção de angiotensina II, diminuem a pressão arterial e melhoram a função cognitiva, mas por outro lado reduzem também os efeitos positivos da degradação amiloide.⁴²

Num ensaio clínico piloto - SEAIRA (*Studying the Effects of Antihypertensives on Individuals at Risk for Alzheimer's*) - conduzido em 14 participantes com história familiar de DA, avaliou-se o efeito do ramipril nos biomarcadores da DA. Demonstrou-se que este pode inibir a atividade da ECA no LCR e melhorar os valores de pressão arterial em indivíduos de meia idade, não havendo alterações ao nível do desempenho cognitivo.^{45,46}

Tanto no estudo PROGRESS como no HOPE, mencionados antes, observou-se que os doentes que receberam tratamento com o IECA apresentaram uma diminuição significativa do declínio cognitivo, associado a AVC.⁴²

Antagonistas dos recetores da Angiotensina II (ARAs)

Os ARAs bloqueiam os recetores ATI, onde a angiotensina II se liga, originando vasodilatação e, conseqüentemente, diminuição da pressão arterial.

De acordo com diversos estudos, concluiu-se que são possivelmente a classe de anti-hipertensores mais eficazes na prevenção da DA, tendo sido relatado benefícios em comparação, por exemplo, ao lisinopril.⁴²

A meta-análise de LEVI MARPILLAT *et al.* revelou benefícios do tratamento da HTA na generalidade da função cognitiva, nomeadamente, na função executiva, atenção, memórias episódica e imediata, e velocidade de processamento. Também apoiou a hipótese de que os ARAs são os mais eficazes na diminuição do declínio cognitivo, possivelmente, devido a mecanismos específicos desta classe.⁴⁷

Foi ainda demonstrado um efeito benéfico dos IECAs e ARAs na redução do risco de demência, mesmo em indivíduos sem HTA.⁴²

Bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs)

O cálcio é um mediador extremamente importante de sinalização celular e intervém em funções específicas no cérebro, nomeadamente na memória e na aprendizagem. Os canais de Ca^{2+} do tipo L dependentes de voltagem (L-VGCC) são o principal alvo dos BCCs e são fortemente expressos pelos neurónios, sendo que, dependendo da penetração cerebral, podem ou não ser alcançados pelos BCCs.⁴⁴ Estudos efetuados em roedores indicaram um aumento da atividade dos L-VGCC e do transporte de cálcio através da membrana do hipocampo e neurónios corticais, diretamente relacionado com o envelhecimento. O aumento de cálcio intracelular origina apoptose e aumenta a vulnerabilidade neuronal à neurodegeneração, podendo induzir a clivagem favorável do APP pela β -secretase e produção de $\text{A}\beta$. Adicionalmente, ainda contribui para a hiperfosforilação da proteína Tau.⁴²

Os BCCs que têm como alvo L-VGCC podem então ter um papel neuroprotetor na DA, uma vez que diminuem a entrada de cálcio nas células e, conseqüentemente, podem prevenir algum comprometimento cognitivo, associado a diversos tipos de demência, como é o caso da DA.⁴²

3.2.3 Inflamação vascular

Como mencionado anteriormente, os processos inflamatórios estão envolvidos no desenvolvimento e progressão da DA, destacando-se as células da glia como principais intervenientes. Contudo, as células vasculares também contribuem para o estado inflamatório cerebral, dando como exemplo, as células endoteliais e os pericitos.⁴

Segundo estudos realizados, constatou-se que os processos inflamatórios periféricos e do LCR estão relacionados com o comprometimento da função cognitiva numa fase inicial da neurodegeneração, levando a perda neuronal e lesões ao nível da mielina.⁴⁸

Indivíduos com DA expressam, nos microvasos, elevados níveis de moléculas de adesão vascular, nomeadamente *intercellular cell adhesion molecule-1* (ICAM-1), *monocyte*

chemoattractant protein-1 (MCP-1) e *cationic antimicrobial protein 37 kDA*, e também níveis elevados de substâncias pro-inflamatórias, como a trombina, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucinas (IL-1, IL-6, e IL-8) e metaloproteinases da matriz. Estes fatores interferem com a integridade da BHE, facilitando o recrutamento de leucócitos para o cérebro, e reduzindo a capacidade vasodilatadora.²¹

De acordo com a meta-análise de SHEN *et al.*, a expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias está aumentada na presença de DA, levando a cascatas neurodegenerativas.⁴⁸ Quando estas atingem o parênquima cerebral, podem induzir neurotoxicidade e estimular processos inflamatórios localmente, através da ativação da microglia e astrócitos e, conseqüentemente, aumentar a secreção e metabolismo da proteína A β . Adicionalmente, a presença de A β leva as células endoteliais a libertarem mediadores inflamatórios e a aumentar a produção de prostaglandinas.²¹

Assim, são várias as evidências de alterações nos marcadores inflamatórios na DA, sugerindo uma conexão entre inflamação vascular e a doença em causa. A inflamação vascular é um evento precoce e significativo na patogénese da DA, e esta, por sua vez, promove a libertação de mediadores inflamatórios, dando origem a um ciclo vicioso.^{21,48}

4. Conclusão e Perspectivas Futuras

A presente monografia reúne evidências das diversas alterações vasculares associadas à DA, e a sua possível ligação com a etiologia e fisiopatologia multifatorial da mesma. Estas anormalidades vasculares incluem alterações a nível cerebral como a aterosclerose e a AAC, que, juntamente com o comprometimento da BHE, interferem com a permeabilidade dos vasos sanguíneos e com a passagem de componentes sanguíneos para o cérebro e reduzem a perfusão cerebral. Também estão presentes alterações vasculares sistémicas, com capacidade de agravar os danos da vasculatura cerebral e prejudicar ainda mais o FSC. Assim, desencadeiam deposição de proteína A β , neurodegeneração e, conseqüentemente, comprometimento cognitivo.^{21,23}

A fisiopatologia da DA inicia-se anos antes do início dos sintomas clínicos e a sua compreensão ainda permanece incompleta, dificultando o desenvolvimento de abordagens eficazes no combate a esta patologia. Diversos estudos desenvolvidos nas últimas décadas concluem que a disfunção vascular é uma característica precoce da DA, podendo preceder o início das manifestações fisiopatológicas e cognitivas.^{4,23,25,36,37,38,41} É sugerido, inclusive, que as alterações vasculares são o biomarcador mais precoce da doença.²³ O estudo de KLOHS refere que a interação entre as alterações vasculares e a DA é bidirecional, já que a neuropatologia da DA também pode originar danos vasculares. Deste modo, sugere que as vias neuropatológicas e vasculares atuam de forma sinérgica e potenciam os sintomas causados pela DA.²¹

Tendo isto em conta, é perceptível o considerável papel da componente vascular neste grave problema de saúde pública, e a emergente necessidade em aumentar os conhecimentos nesta área, nomeadamente, através da realização de mais estudos. É essencial identificar estratégias que melhorem a saúde vascular, tais como o controlo dos fatores de risco vascular potencialmente modificáveis e a manutenção de um estilo de vida saudável, para assim reduzir a incidência e prevalência da DA. É também importante a incorporação dos biomarcadores vasculares nos métodos de investigação, de modo a conseguir prever e evitar a ocorrência da doença ou retardar a progressão da mesma.^{21,24}

5. Referências Bibliográficas

1. WHO - **Dementia**. WHO, 2021. [Acedido a 20 de Julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. RIZZI, Liara; ROSSET, Idiane; RORIZ-CRUZ, Matheus - **Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types**. BioMed Research International. ISSN 23146141. 2014:Figure 1 (2014). doi: 10.1155/2014/908915.
3. MENG, Xiang Fei *et al.* - **Midlife vascular risk factors and the risk of alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis**. Journal of Alzheimer's Disease. ISSN 18758908. 42:4 (2014) 1295–1310. doi: 10.3233/JAD-140954.
4. GOVINDPANI, Karan *et al.* - **Vascular dysfunction in Alzheimer's disease: A prelude to the pathological process or a consequence of it?** Journal of Clinical Medicine. ISSN 20770383. 8:5 (2019) 1–57. doi: 10.3390/jcm8050651.
5. GUPTA, Ajay; IADECOLA, Costantino - **Impaired A β clearance: A potential link between atherosclerosis and Alzheimer's disease**. Frontiers in Aging Neuroscience. ISSN 16634365. 7:MAY (2015) 1–8. doi: 10.3389/fnagi.2015.00115.
6. KHAN, Sahil; BARVE, Kalyani H.; KUMAR, Maushmi S. - **Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease**. Current Neuropharmacology. ISSN 1570159X. 18:11 (2020) 1106–1125. doi: 10.2174/1570159x18666200528142429.
7. HERSI, Mona *et al.* - **Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence**. NeuroToxicology. ISSN 18729711. 61:2017) 143–187. doi: 10.1016/j.neuro.2017.03.006.
8. LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. - **Alzheimer's disease**. European Journal of Neurology. ISSN 14681331. 25:1 (2018) 59–70. doi: 10.1111/ene.13439.
9. PARNETTI, Lucilla *et al.* - **Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer's disease stages: A systematic review and meta-analysis**. Alzheimer's Research and Therapy. ISSN 17589193. 11:1 (2019) 1–13. doi: 10.1186/s13195-018-0459-7.
10. HYMAN, Bradley T. *et al.* - **National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease**. Alzheimer's and Dementia. ISSN 15525260. 8:1 (2012) 1–13. doi: 10.1016/j.jalz.2011.10.007.
11. KAMETANI, Fuyuki; HASEGAWA, Masato - **Reconsideration of amyloid**

- hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease.** *Frontiers in Neuroscience*. ISSN 1662453X. 12:JAN (2018). doi: 10.3389/fnins.2018.00025.
12. HAMPEL, Harald *et al.* - **The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease.** *Molecular Psychiatry*. ISSN 14765578. 26:10 (2021) 5481–5503. doi: 10.1038/s41380-021-01249-0.
13. KYRTATA, Natalia *et al.* - **A Systematic Review of Glucose Transport Alterations in Alzheimer's Disease.** *Frontiers in Neuroscience*. ISSN 1662453X. 15:May (2021) 1–15. doi: 10.3389/fnins.2021.626636.
14. CUMMINGS, Jeffrey L.; TONG, Gary; BALLARD, Clive - **Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options.** *Journal of Alzheimer's Disease*. ISSN 18758908. 67:3 (2019) 779–794. doi: 10.3233/JAD-180766.
15. MROCZKO, Barbara; GROBLEWSKA, Magdalena; LITMAN-ZAWADZKA, Ala - **The role of protein misfolding and tau oligomers (TauOs) in Alzheimer's disease (AD).** *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 14220067. 20:19 (2019). doi: 10.3390/ijms20194661.
16. HAMPEL, Harald *et al.* - **The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease.** *Brain*. ISSN 14602156. 141:7 (2018) 1917–1933. doi: 10.1093/brain/awy132.
17. C.-H., Chang; C.-H., Lin; H.-Y., Lane - **D-glutamate and gut microbiota in Alzheimer's disease.** *International Journal of Molecular Sciences*. ISSN 1422-0067. 21:8 (2020) 1–17.
18. CHEW, Hannah; SOLOMON, Victoria A.; FONTEH, Alfred N. - **Involvement of Lipids in Alzheimer's Disease Pathology and Potential Therapies.** *Frontiers in Physiology*. ISSN 1664042X. 11:June (2020) 1–28. doi: 10.3389/fphys.2020.00598.
19. GRUENDLER, Reinhard *et al.* - **Nutraceutical approaches of autophagy and neuroinflammation in alzheimer's disease: A systematic review.** *Molecules*. ISSN 14203049. 25:24 (2020). doi: 10.3390/molecules25246018.
20. BRADBURN, Steven; MURGATROYD, Christopher; RAY, Nicola - **Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis.** *Ageing Research Reviews*. ISSN 18729649. 50:November 2018 (2019) 1–8. doi: 10.1016/j.arr.2019.01.002.
21. KLOHS, Jan - **An Integrated View on Vascular Dysfunction in Alzheimer's**

- Disease.** Neurodegenerative Diseases. ISSN 16602862. 19:3–4 (2020) 109–127. doi: 10.1159/000505625.
22. BATURE, Fidelia *et al.* - **Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer's disease: A systematic scoping review of literature from 1937 to 2016.** BMJ Open. ISSN 20446055. 7:8 (2017). doi: 10.1136/bmjopen-2016-015746.
23. CORTES-CANTELI, Marta; IADECOLA, Costantino - **Alzheimer's Disease and Vascular Aging: JACC Focus Seminar.** Journal of the American College of Cardiology. ISSN 15583597. 75:8 (2020) 942–951. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.062.
24. JANOTA, Cátia; LEMERE, Cynthia A.; BRITO, Maria Alexandra - **Dissecting the Contribution of Vascular Alterations and Aging to Alzheimer's Disease.** Molecular Neurobiology. ISSN 15591182. 53:6 (2016) 3793–3811. doi: 10.1007/s12035-015-9319-7.
25. ITURRIA-MEDINA, Y. *et al.* - **Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis.** Nature Communications. ISSN 20411723. 7:May (2016). doi: 10.1038/ncomms11934.
26. STAHR, Natalie; GALKINA, Elena V - **Immune Response at the Crossroads of Atherosclerosis and Alzheimer's Disease.** 9:July (2022). doi: 10.3389/fcvm.2022.870144.
27. LIN, Shun Ku *et al.* - **Classification of patients with Alzheimer's disease using the arterial pulse spectrum and a multilayer-perceptron analysis.** Scientific reports. ISSN 20452322. 11:1 (2021) 8882. doi: 10.1038/s41598-021-87903-7.
28. XIE, Beijia *et al.* - **Association between atherosclerosis and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis.** Brain and Behavior. ISSN 21623279. 10:4 (2020) 1–10. doi: 10.1002/brb3.1601.
29. AGARWAL, Mehak; KHAN, Safeera - **Plasma Lipids as Biomarkers for Alzheimer's Disease: A Systematic Review.** Cureus. 4:12 (2020) 1–12. doi: 10.7759/cureus.12008.
30. LEE, Hyewon *et al.* - **Associations between vascular risk factors and subsequent Alzheimer's disease in older adults.** Alzheimer's Research and Therapy. ISSN 17589193. 12:1 (2020) 1–14. doi: 10.1186/s13195-020-00690-7.
31. WILLIAMS, Dylan M. *et al.* - **Lipid lowering and Alzheimer disease risk: A mendelian randomization study.** Annals of Neurology. ISSN 15318249. 87:1 (2020) 30–39. doi: 10.1002/ana.25642.
32. XUAN, Kun *et al.* - **The efficacy of statins in the treatment of Alzheimer's**

- disease: a meta-analysis of randomized controlled trial.** *Neurological Sciences*. ISSN 15903478. 41:6 (2020) 1391–1404. doi: 10.1007/s10072-020-04243-6.
33. JÄKEL, Lieke *et al.* - **Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis.** *Alzheimer's and Dementia*. ISSN 15525279. 18:1 (2022) 10–28. doi: 10.1002/alz.12366.
34. CHARIDIMOU, Andreas *et al.* - **Cortical superficial siderosis and bleeding risk in cerebral amyloid angiopathy: A meta-analysis.** *Neurology*. ISSN 1526632X. 93:24 (2019) E2192–E2202. doi: 10.1212/WNL.00000000000008590.
35. GREENBERG, Steven M. *et al.* - **Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways.** *Nature Reviews Neurology*. ISSN 17594766. 16:1 (2020) 30–42. doi: 10.1038/s41582-019-0281-2.
36. MCCORKINDALE, Andrew N. *et al.* - **Vascular Dysfunction Is Central to Alzheimer's Disease Pathogenesis in APOE e4 Carriers.** *International Journal of Molecular Sciences*. 23:13 (2022) 7106. doi: 10.3390/ijms23137106.
37. KISLER, Kassandra *et al.* - **Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease.** *Nature Reviews Neuroscience*. ISSN 14710048. 18:7 (2017) 419–434. doi: 10.1038/nrn.2017.48.
38. LIU, Qian *et al.* - **Association of Aortic Stiffness and Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Frontiers in Aging Neuroscience*. ISSN 16634365. 13:June (2021) 1–10. doi: 10.3389/fnagi.2021.680205.
39. CUI, Chendi *et al.* - **Aortic Stiffness is Associated with Increased Risk of Incident Dementia in Older Adults.** *Journal of Alzheimer's disease: JAD*. ISSN 18758908. 66:1 (2018) 297–306. doi: 10.3233/JAD-180449.
40. COOPER, Leroy L. *et al.* - **Cerebrovascular Damage Mediates Relations Between Aortic Stiffness and Memory.** *Hypertension*. ISSN 15244563. 67:1 (2016) 176–182. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06398.
41. ALVAREZ-BUENO, Celia *et al.* - **Arterial stiffness and cognition among adults: A systematic review and meta-analysis of observational and longitudinal studies.** *Journal of the American Heart Association*. ISSN 20479980. 9:5 (2020). doi: 10.1161/JAHA.119.014621.
42. ROUCH, Laure *et al.* - **Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: A systematic review of observational studies, randomized**

controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. CNS Drugs. ISSN 11791934. 29:2 (2015) 113–130. doi: 10.1007/s40263-015-0230-6.

43. GUPTA, Aditi *et al.* - **Treatment of hypertension reduces cognitive decline in older adults: A systematic review and meta-analysis.** BMJ Open. ISSN 20446055. 10:11 (2020). doi: 10.1136/bmjopen-2020-038971.

44. LÉBOUVIER, Thibaud *et al.* - **Antihypertensive agents in Alzheimer's disease: beyond vascular protection.** Expert Review of Neurotherapeutics. ISSN 17448360. 20:2 (2020) 175–187. doi: 10.1080/14737175.2020.1708195.

45. WHARTON, Whitney *et al.* - **The effects of ramipril in individuals at risk for Alzheimer's disease: Results of a pilot clinical trial.** Journal of Alzheimer's Disease. ISSN 18758908. 32:1 (2012) 147–156. doi: 10.3233/JAD-2012-120763.

46. CLINICALTRIALS.GOV - **Studying the Effects of Antihypertensives on Individuals at Risk for Alzheimer's (SEAIRA).** ClinicalTrials.gov, 2020. [Acedido a 3 de maio de 2022]. Disponível na Internet: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00980785?term=anti+hypertensive+drugs&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=1>

47. LEVI MARPILLAT, Natacha *et al.* - **Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: A network meta-analysis.** Journal of Hypertension. ISSN 14735598. 31:6 (2013) 1073–1082. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.

48. SHEN, Xue Ning *et al.* - **Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A meta-analysis and systematic review of 170 studies.** Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry. ISSN 1468330X. 90:5 (2019) 590–598. doi: 10.1136/jnnp-2018-319148.