

André Joaquim Constante Lourenço

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Estratégias Farmacológicas da Doença de Alzheimer: progressos e desafios futuros” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Mariana Mergulhão, da Dra. Joana Carvalho e da Professora Doutora Armanda E. Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

André Joaquim Constante Lourenço

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Estratégias Farmacológicas da Doença de Alzheimer: progressos e desafios futuros” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Mariana Mergulhão, da Dra. Joana Carvalho e da Professora Doutora Armanda E. Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, André Joaquim Constante Lourenço, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012145163, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Estratégias Farmacológicas da Doença de Alzheimer: progressos e desafios futuros” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 12 de setembro de 2017.

André Joaquim Constante Lourenço

(André Joaquim Constante Lourenço)

Agradecimentos

Aos meus pais e aos meus irmãos pelo apoio, compreensão e amor.

Aos meus amigos medenses por me fazerem perceber que a distância é um mero número.

Às amigadas que fiz durante a Faculdade por tornarem esta experiência na melhor que vivi até hoje.

A todos os elementos da Imperial TAFFUC pela camaradagem, ensinamentos e vivências.

A toda a equipa da Labialfarma e da Farmácia Rodrigues da Silva por saberem tão bem receber e ensinar.

À Professora Doutora Armanda Santos pela disponibilidade, ajuda e orientação.

À cidade de Coimbra.

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica	8
Lista de abreviaturas	9
1. Introdução	10
2. Entidade Acolhedora	11
3. Análise SWOT	12
3.1. Pontos fortes	12
<u>3.1.1. Aplicação prática e integração dos conhecimentos teóricos do MICF</u>	<u>13</u>
<u>3.1.2. Recursos Humanos</u>	<u>13</u>
<u>3.1.3. Rigor, Higiene e Segurança no Trabalho</u>	<u>13</u>
<u>3.1.4. Instalações e equipamentos</u>	<u>14</u>
<u>3.1.5. Rotatividade pelas diferentes secções do CQ</u>	<u>14</u>
<u>3.1.6. Visita às restantes secções da empresa</u>	<u>15</u>
<u>3.1.7. Presença de 1 só estagiário</u>	<u>15</u>
3.2 Pontos Fracos	16
<u>3.2.1. Duração e especificidade do estágio</u>	<u>16</u>
<u>3.2.2. Ausência do IPC no estágio</u>	<u>16</u>
<u>3.2.3. Localização da empresa</u>	<u>17</u>
3.3. Oportunidades	17
<u>3.3.1. Crise e volatilidade do setor farmacêutico em Portugal</u>	<u>17</u>
<u>3.3.2. Diversidade de funções do farmacêutico na IF</u>	<u>18</u>
<u>3.3.3. Estabelecimento de uma rede de contatos</u>	<u>18</u>
3.4. Ameaças	19

<u>3.4.1.</u> Competitividade do setor _____	19
<u>3.4.2.</u> Poucos farmacêuticos na IF _____	19
4. Conclusão _____	20
5. Bibliografia _____	21
Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária _____	22
Lista de Abreviaturas _____	23
1. Introdução _____	24
2. Análise SWOT _____	25
2.1. Pontos fortes _____	25
<u>2.1.1.</u> Localização _____	25
<u>2.1.2.</u> Equipa _____	25
<u>2.1.3.</u> Gestão comercial _____	26
<u>2.1.4.</u> Relação farmacêutico-utente _____	26
<u>2.1.5.</u> Importância do Back office _____	27
<u>2.1.6.</u> Dermofarmácia e cosmética _____	27
<u>2.1.7.</u> Formações _____	28
2.2. Pontos fracos _____	28
<u>2.2.1.</u> Ausência de Manipulados _____	28
<u>2.2.2.</u> Ausência de administração de injetáveis _____	29
<u>2.2.3.</u> Lacunas em algumas áreas _____	29
2.3. Oportunidades _____	30
<u>2.3.1.</u> <i>Sifarma2000</i> ® _____	30
<u>2.3.2.</u> Medição de parâmetros bioquímicos, tensão arterial e IMC _____	30
<u>2.3.3.</u> Heterogeneidade de utentes _____	31

2.4. Ameaças	31
2.4.1. Espaços de venda de MNSRM	31
2.4.2. Banalização da toma de medicamentos	31
2.4.3. Cortes no setor da saúde	32
3. Casos práticos	32
3.1. Caso prático I – Alergias	32
3.2. Caso prática II – Esclarecimento de dúvidas	33
4. Conclusão	34
5. Bibliografia	35
Para III – Monografia	36
Lista de abreviaturas	37
Resumo	38
Abstract	39
1. Introdução	40
2. Demência	41
3. Doença de Alzheimer	42
3.1. Contextualização histórica	42
3.2. Caracterização e epidemiologia	42
3.3. Fisiopatologia da doença	45
3.3.1. Hipótese da cascata β -amiloide	46
3.3.2. Hipótese da disfunção da Tau	49
3.3.3. Outras hipóteses	50
3.4. Diagnóstico	52
4. Terapêutica da doença	54

4.1. Terapêutica não farmacológica _____	54
4.2. Terapêutica farmacológica aprovada _____	55
4.3. Terapêutica baseada no peptídeo A β _____	56
<u>4.3.1.</u> Inibição da γ e β -secretase e ativação da α -secretase _____	56
<u>4.3.2.</u> Inibição da agregação de A β _____	58
<u>4.3.3.</u> Imunoterapia com alvo A β _____	58
4.4. Terapêutica baseada na disfunção da Tau _____	61
<u>4.4.1.</u> Moduladores da fosforilação da Tau _____	62
<u>4.4.2.</u> Inibidores da agregação da Tau _____	63
<u>4.4.3.</u> Estabilizadores dos microtúbulos _____	63
<u>4.4.4.</u> Diminuição dos níveis de Tau _____	64
<u>4.4.5.</u> Imunoterapia com alvo Tau _____	64
4.5. Outras opções terapêuticas _____	65
5. Conclusão _____	67
6. Bibliografia _____	68

Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Labialfarma S.A.

Lista de Abreviaturas

CQ – Controlo de Qualidade

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

GC – Cromatografia gasosa (*Gas Chromatography*)

HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência (*High-Performance Liquid Chromatography*)

HST – Higiene e Segurança no Trabalho

IF – Indústria Farmacêutica

IPC – *In Process Control*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MP – Matérias Primas

I. Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) é bastante pluridisciplinar, tornando possível ao aluno a aquisição de uma bagagem bastante abrangente no que saúde e ciência diz respeito, levando desta forma à formação de profissionais de saúde de excelência.

O MICF é finalizado com a realização de um estágio curricular que permite ao aluno colocar em prática todo o saber e conhecimentos adquiridos ao longo dos últimos quatro anos e meio, servindo assim como elo de ligação entre as realidades académica e laboral.

A FFUC dá a possibilidade aos seus alunos de não realizarem o seu estágio curricular única e exclusivamente em farmácia comunitária, permitindo-lhes dividir o estágio curricular entre farmácia comunitária e, por exemplo, assuntos regulamentares ou Indústria Farmacêutica (IF). Sendo assim, era meu objetivo desde início experienciar outra área além da farmácia comunitária, para perceber outros níveis de ação farmacêutica nas mais diversas etapas do circuito do medicamento.

Posto isto, tive a oportunidade de realizar um estágio de três meses (janeiro, fevereiro e março) numa IF, mais concretamente no departamento de controlo de qualidade (CQ) do Grupo Labialfarma S.A., tendo tido a orientação da diretora desse mesmo departamento: a Dr.^a Mariana Mergulhão.

Desta forma, este relatório de estágio, que consiste essencialmente numa análise SWOT (*Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*), tem como principal objetivo resumir a minha experiência enquanto estagiário, bem como que realizar uma análise crítica e construtiva ao estágio propriamente dito, tendo sempre como base o respeito pelo sigilo e confidencialidade inerentes à empresa em questão.

2. Entidade Acolhedora

O grupo Labialfarma é composto por cinco empresas: a *Labialfarma S.A.*; *Wellcare Packaging, Lda Teas & Infusions*; *LiqFillcaps Internacional – Innovative Pharmaceutical Products, Lda*; *Nutri.add Healthcare Advanced Solutions, Lda.* e ainda *Gesconsulting – Serviços Especializados de Gestão, Lda.* Este grupo atua exclusivamente para terceiros, nacionais e internacionais, oferecendo-lhes um conjunto de serviços completo que vão desde, por exemplo, o desenvolvimento completo dos produtos desde a sua formulação até ao produto final, suporte técnico no desenvolvimento dos materiais de embalagem, gestão de todos os assuntos regulamentares inerentes aos produtos, entre outros (1).

A Labialfarma S.A. foi fundada em 1981 e encontra-se localizada no lugar Felgueira, município de Mortágua, distrito de Viseu e concentra em si grande parte da atividade desenvolvida pelo grupo. Trata-se de uma empresa farmacêutica e nutracêutica vocacionada para a pesquisa, desenvolvimento e fabrico de produtos e formas farmacêuticas inovadoras, contando atualmente com cerca de 350 colaboradores (1).

O departamento de CQ tem um papel preponderante na estrutura de qualquer IF, uma vez que é o CQ que efetua a amostragem e a análise da conformidade das matérias-primas, trata de toda a análise microbiológica do complexo industrial, avalia a conformidade do produto acabado, verifica pormenorizadamente todo o material de acondicionamento, guarda amostras de todas as matérias primas (MP) e de todos os produtos acabados e analisa também regularmente a estabilidade dos lotes de produtos desenvolvidos em períodos anteriores.

Na Labialfarma, o CQ está dividido em várias secções: Análises de MP e MP à base de plantas; análises cromatográficas, cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e cromatografia gasosa (GC); análises microbiológicas; *in process control* (IPC) e análise de materiais de embalagem. Todas estas secções trabalham com coordenação máxima de forma a responder o mais rápida e eficazmente possível às necessidades da empresa.

3. Análise SWOT

3.1 Pontos Fortes

- Aplicação prática e integração dos conhecimentos teóricos do MICF
- Recursos Humanos
- Rigor, higiene e segurança no trabalho
- Instalações e equipamentos
- Rotatividade pelas diferentes secções do CQ
- Visita aos restantes departamentos da empresa
- Presença de apenas um só estagiário

3.1.1. Aplicação prática e integração dos conhecimentos teóricos do MICF

O plano de estudos do MICF é bastante amplo e diversificado, tendo-me permitido adquirir competências e conhecimentos nas mais variadíssimas áreas, incluindo microbiologia, bacteriologia, tecnologia farmacêutica, bioquímica, métodos instrumentais de análise, entre muitas outras.

O CQ é composto por várias secções distintas, secções estas onde constantemente pude colocar à prova os conhecimentos previamente apreendidos. Foram-me permitidas realizar as mais diversas tarefas, nomeadamente: preparação de soluções gerais, fases móveis, indicadores e soluções-tampão; fatorização de soluções; determinações de densidade, viscosidade e pH; ensaios de identificação; ensaios de solubilidade; uniformidade de cápsulas moles, de cápsulas duras e de supositórios; determinações dos índices de ácido, de iodo, de peróxidos, de insaponificável e de anisidinas; determinações de impurezas; doseamentos; perdas por secagem; determinações do tamanho de partícula; ensaios de dissolução; análises espectralométricas de UV-VIS; análises potenciométricas; preparações de padrões e de soluções problema para análise por HPLC; substituição de colunas de HPLC; trituração de amostras em almofarizes; preparações de diversos meios de cultura; realização de vários ensaios de identificação; análises do material de embalagem (acondicionamento primário e secundário); entre outras. Todas estas tarefas permitiram-me colocar em prática muitos dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, sentindo-me sempre inserido num processo de aprendizagem contínuo.

3.1.2 Recursos Humanos

O meu estágio teve início no dia 9 de janeiro de 2017, tendo sido recebido pelo gabinete de Recursos Humanos, onde me foi apresentada pormenorizadamente a história e o modo de funcionamento da empresa. De seguida, foram-me apresentados os espaços comuns, alguns escritórios, a localização dos vários departamentos da empresa e por fim o CQ. Aí, fui recebido de uma forma excecional por todos os colaboradores! Este foi absolutamente um dos pontos fulcrais do meu estágio: a forma fantástica como fui recebido e o constante interesse dos membros do CQ em explicar-me pormenorizadamente todos os procedimentos que me foram propostos efetuar, bem como que esclarecer qualquer dúvida que me fosse surgindo.

Quando indico que os recursos humanos do CQ e da empresa no seu geral foram um ponto forte do meu estágio, não falo apenas da ótima receção que me proporcionaram, mas também da diversidade de formações base que os colaboradores da empresa tinham. Ao longo destes três meses, tive o prazer de trabalhar com profissionais das mais diversas áreas profissionais, desde farmacêuticos, químicos, biólogos, engenheiros especializados em inúmeras áreas, microbiologistas, entre outros. Esta pluralidade de formação dos colaboradores da empresa, permitiu-me aprender imenso com todos eles, uma vez que cada um tinha uma visão distinta das tarefas que ali são executadas.

3.1.3. Rigor, higiene e segurança no trabalho

O rigor e as normas de higiene e segurança no trabalho (HST) que vigoram na Labialfarma foi outro ponto forte que identifiquei durante o estágio. Os colaboradores vestem a sua farda nos respetivos balneários, seguindo os procedimentos gerais de IF entre zona cinzenta (suja) e zona branca (limpa). É uma empresa subcontratada que trata da lavagem e esterilização das fardas de todos os colaboradores, procedendo à recolha das fardas sujas e subsequente entrega das mesmas limpas. Em toda a zona branca, que engloba os corredores e zonas de produção, os colaboradores têm de usar obrigatoriamente touca e capuz e, no caso dos colaboradores masculinos com barba grande, também é obrigatório o uso de apara-barbas. Os colaboradores são ainda informados regularmente sobre as atualizações nos procedimentos de HST e são periodicamente sujeitos a consulta médica no local de trabalho, com o objetivo de despistar o eventual desenvolvimento de algum problema de saúde.

Além de tudo isto, é importante destacar o rigor usado no registo de todos os materiais que entram e saem da empresa, de todas as análises e procedimentos executados por todos os colaboradores do CQ, não apenas nos livros de registo como também nos cadernos pessoais de cada um. Adicionalmente, ocorre também o registo de todas as soluções e meios de cultura preparados, indicação de todos os reagentes que fazem parte das suas constituições, quantidades usadas, lotes e instrumentos de medição usados na sua quantificação.

3.1.4. Instalações e equipamentos

Visto que anteriormente não tinha tido praticamente contato nenhum com uma IF, fiquei surpreendido com o nível de equipamentos que a empresa possui, não só a nível do CQ, mas da empresa no seu geral. O CQ está dotado de exemplares de tecnologia bastante avançada, de que são exemplo alguns dos instrumentos de HPLC, o espectrofotómetro de IV, aparelhos de cromatografia gasosa, aparelho de dissolução, microscópios óticos, muflas, autoclaves, viscosímetros, potenciómetros, tituladores automáticos, aparelhos de Karl Fisher, entre outros. Além de todo este material, existe ainda no CQ uma extensa literatura que é permanentemente consultada pelos seus colaboradores, nomeadamente as versões mais recentes da Farmacopeia Europeia (EF), Farmacopeia Americana (USP), Farmacopeia Britânica (BP) e obviamente a Farmacopeia Portuguesa (FP).

Além disso, a empresa possui ainda alguns sistemas tecnológicos que são fundamentais no bom funcionamento da mesma. Um exemplo disso mesmo é o sistema de reconhecimento de impressão digital e da expressão facial que é utilizado para controlar o cumprimento dos horários de trabalho por parte dos colaboradores da empresa.

3.1.5. Rotatividade pelas diferentes secções do CQ

Outro dos pontos fortes do meu estágio, foi a oportunidade que me foi dada de ter o meu tempo de estágio dividido entre todas as secções, desde o HPLC, às MP, à microbiologia e ao controlo de embalagem. Esta rotatividade por todas as secções, permitiu-me não só perceber quais as especificações que cada uma delas analisa, bem como que adquirir noções teóricas sólidas sobre os procedimentos que cada uma executa, verificando sempre a forte interligação que existe entre todas elas.

3.1.6. Visita aos restantes departamentos da empresa

No último dia de estágio, foi-me feita uma visita guiada ao departamento de produção de sólidos, bem como que à embalagem, zona de pesagens e armazém. Esta visita foi-me extremamente útil, pois tive a oportunidade de conhecer em detalhe as etapas de produção de um produto sólido, desde a granulação por via húmida, secagem, calibração, mistura, compressão ou encapsulamento, revestimento de comprimidos/colocação de banda de selagem em cápsulas. Pela primeira vez, pude ver em detalhe e perceber o funcionamento de vários equipamentos, caso de amassadeiras/granuladores, estufas de tabuleiros e de leito fluido, calibradores com redes de vários tamanhos de abertura de malha, misturadores em V, máquinas de compressão e máquina de enchimento de saquetas. Além da visita detalhada à unidade de produção de sólidos, foi-me ainda apresentado o departamento de embalagem, a zona das pesagens e o armazém. Ao longo da visita, foi-me explicado todo o processo de produção de uma forma farmacêutica sólida, desde a chegada da matéria prima ao armazém, até ao embalamento final do produto.

Esta visita a outros departamentos da empresa permitiu-me perceber a importância que o CQ tem numa IF, uma vez que, para os produtos estarem aptos a serem comercializados, necessitam de ser aprovados primeiro pelo CQ de modo a que as condições de eficácia e segurança estejam asseguradas. Assim sendo, existe uma grande interação não só com as secções de produção e desenvolvimento galénico como também com outras secções como garantia de qualidade, embalagem, armazém e pesagens.

3.1.7. Presença de um só estagiário

Durante o meu estágio tive a oportunidade de ser a única pessoa a realizar estágio curricular naquele momento no departamento de CQ da empresa, o que, no meu ponto de vista, foi uma vantagem porque me permitiu ter um apoio e acompanhamento permanentes e personalizados, facto este que contribuiu de forma decisiva para uma melhor aprendizagem e aquisição de novos conhecimentos da minha parte.

3.2. Pontos Fracos

- Duração e especificidade do estágio
- Ausência do IPC no plano de estágio
- Localização da Empresa

3.2.1. Duração e especificidade do estágio

A duração e a especificidade do estágio foram 2 fatores que julgo terem sido negativos no balanço final do mesmo, visto que o curto período de estágio em conjunto com a alta especificidade de cada setor torna o processo de conhecimento abrangente da IF numa tarefa praticamente impossível.

Relativamente à duração do estágio, considero que os 3 meses foram manifestamente insuficientes para me permitir obter uma aprendizagem plena, muito por culpa da vasta metodologia de análises que o CQ realiza, tendo inclusive o término do meu estágio ocorrido no momento em que comecei a desenvolver o meu trabalho de forma autónoma.

Na visita guiada final que me foi feita aos restantes departamentos da empresa surgiu a hipótese de observar o processo de fabrico, sendo este um dos momentos que permitiu o contato com outro setor da IF. Esta visita foi determinante para a avaliação da dimensão laboral passível de ser executada pelo farmacêutico, tendo sido também um momento que me permitiu observar a importância de um conhecimento prático mais alargado das diferentes áreas.

Em suma, a reduzida duração do estágio aliada à especificidade do mesmo, impossibilitou-me de obter uma noção mais ampla relativamente às diferentes funções do farmacêutico no contexto de uma IF, o que por sua vez poderia vir a ser um agente otimizador do processo de decisão de diferentes propostas de emprego aquando o término dos cinco anos do MICF.

3.2.2. Ausência do IPC no plano de estágio

Apesar de ter referido em cima que o meu tempo esteve repartido entre todas as secções do controlo de qualidade, houve uma na qual não tive oportunidade de estagiar: o IPC. Na minha visita final guiada à empresa, visitei também o IPC e percebi o papel fundamental que o mesmo tem no detetar de erros que possam surgir durante o processo de produção, bem como que na manutenção dos parâmetros de qualidade durante o mesmo.

Desta forma, acredito que teria sido benéfico para a minha aprendizagem a passagem pelo IPC, de forma a compreender melhor a estreita relação que existe entre o processo de produção e o CQ. Contudo, mesmo não tendo a possibilidade de estagiar no IPC, gostaria de referir a permanente disponibilidade que todos os membros do CQ tiveram para esclarecer qualquer dúvida que me tivesse surgido sobre as análises que lá se efetuam.

3.2.3. Localização da Empresa

A sede da Labialfarma S.A. é na localidade de Felgueira, concelho de Mortágua e distrito de Viseu. A empresa dista cerca de 20 km do IP3, que faz a ligação quer com a capital de distrito, cidade de Viseu, quer com a cidade de Coimbra. Assim, acredito que a empresa está situada num local pouco vantajoso em termos de acessos para os colaboradores, fornecedores, clientes e transportadores, uma vez que está a uma distância considerável das principais vias de comunicação, tornando menos rentável o escoamento dos produtos.

Perante as dificuldades que enfrentei para arranjar alojamento perto da Felgueira, optei por continuar a residir em Coimbra durante a totalidade do estágio, o que foi bastante desgastante, visto ter de efetuar as viagens de ida e volta todos os dias.

3.3. Oportunidades

- Crise económica e volatilidade do setor farmacêutico em Portugal
- Diversidade de funções do farmacêutico na IF
- Estabelecimento de uma rede de contatos

3.3.1. Crise económica e volatilidade do setor farmacêutico em Portugal

A crise económica em Portugal tem afetado diversos setores, nomeadamente o setor farmacêutico, apesar disso tal fato pode e deve ser encarado como uma oportunidade para se criarem novos negócios, ou até mesmo impulsionar os já existentes. O desenvolvimento de serviços completos e inovadores no que ao medicamento diz respeito, não só a produção e controlo de qualidade do produto, como também o fabrico dos acondicionamentos primário e secundário e ainda a preparação de toda a documentação e regulamentação necessárias, pode ser encarado como uma forma de atrair novos clientes, o que, conseqüentemente, irá permitir um aumento das vendas com melhoria da situação financeira da empresa.

Para além disto, e tendo por base a constante mudança de necessidades que a IF enfrenta, associado ao crescimento do número de empresas especializadas, como empresas de consultoria, determina que o setor esteja em constante recrutamento, muitas vezes com oportunidades para recém-licenciados. É, sem dúvida, de extrema importância que o farmacêutico tenha capacidade de identificar estas oportunidades.

3.3.2. Diversidade de funções do farmacêutico na IF

Em termos de perspetivação da atividade profissional futura tive a possibilidade de constatar que, após o término da faculdade, a formação base não é uma limitação para as funções que podem ser desenvolvidas no contexto da IF. É interessante verificar como o nosso diploma é apenas uma base e que, consoante as nossas experiências profissionais e formação futura, podemos abrir portas em áreas bastante distintas.

Para além disso, constatei que a estagnação da carreira na IF ocorre com relativa pouca frequência porque, não só as perspetivas de ascensão são boas, como é possível trocar de posição embarcando em departamentos e funções diferentes sem sair de uma mesma empresa ou, pelo menos, do mesmo meio. Mais importante ainda, foi compreender que há muito espaço para o farmacêutico trabalhar na IF, até porque somos uma classe profissional com formação base reconhecida em todo o circuito do medicamento e que está bem posicionada para ir de encontro às necessidades da indústria.

3.3.3. Estabelecimento de uma rede de contatos

Durante o estágio tive a oportunidade de trabalhar com pessoas das mais diversas áreas, desde técnicos de laboratório, farmacêuticos, biólogos, bioquímicos, engenheiros, microbiologistas, entre outros, o que, no meu ponto de vista, representou uma mais valia para mim, pois todos eles me transmitiram bastantes conhecimentos e, ao mesmo tempo, constituiu uma oportunidade uma vez que permitiu aumentar a minha rede de conexões com pessoas que trabalham no ramo da IF. Estas mesmas conexões estabelecidas com diversos profissionais da IF, poderá, no futuro, vir a ser importante para mim a nível profissional.

3.4. Ameaças

- Competitividade do setor
- Poucos farmacêuticos na IF

3.4.1. Competitividade do setor

O setor farmacêutico é altamente competitivo e volátil. Dia após dia, os profissionais que nele trabalham têm de estar permanentemente disponíveis para trabalhar a um ritmo elevado e continuamente demonstrar o seu valor, sendo comum a criação e a extinção de cargos, que acompanham as variações de necessidades que a empresa vai tendo ao longo do tempo. Ao apresentar-se como uma opção válida para o desenvolvimento de uma vida profissional motivadora e desafiante, é natural que a competitividade para as vagas que são disponibilizadas seja elevada. Este fato, em conjunto com a quantidade de profissionais de outros setores que também procuram a IF, obriga a que o farmacêutico tenha de se afirmar perante o setor como uma opção de valor acrescentado.

3.4.2. Poucos farmacêuticos na IF

Apesar de, aquando me foi apresentada a empresa no 1º dia, me ter sido mostrado um gráfico onde os Mestres em Ciências Farmacêuticas eram a classe profissional que se encontrava em maior número na empresa, achei que no geral existem poucos farmacêuticos na IF, em especial no CQ.

Por um lado, e mesmo reconhecendo o notável esforço que a FFUC tem feito ao longo dos últimos anos para tentar abordar um maior número de temáticas relacionadas com a IF de forma a potenciar esta saída profissional do MICF, julgo que o plano de estudos do MICF é ainda muito focado na principal saída da área: a farmácia comunitária. Desta forma, acredito que a introdução de unidades curriculares vocacionadas para áreas não tão clássicas (como a farmacoeconomia, os ensaios clínicos ou o *market access*) seria bastante vantajoso em termos futuros. Por outro lado, e tendo em conta este desfazamento existente entre o plano de estudos do MICF e a IF, com o aumento do número de licenciados e mestres noutras áreas afetas à saúde, poderemos desaproveitar oportunidades que seriam dos farmacêuticos por eleição.

4. Conclusão

Finalizados 3 meses de estágio na Labialfarma S.A., concluo que os mesmos foram de intensa aprendizagem e crescimento pessoal. Através desta oportunidade, consegui perceber que na indústria farmacêutica, o farmacêutico para além de especialista do medicamento, desempenha também muitas vezes as funções de gestor e líder de equipa, onde, consequentemente, soluciona problemas de forma a obter produtos de excelência.

Apesar de ter sido verdadeiramente o meu primeiro contato com a IF, tive a possibilidade de ser parte integrante de uma equipa fantástica, que dia após dia me desafiava a aprender cada vez mais. A versátil abrangência do CQ permitiu-me compreender de forma muito mais sólida a organização e estrutura de uma IF, bem como que a forma como os diversos departamentos interagem entre si. Fiquei também bastante motivado pela multiplicidade de funções que o farmacêutico pode desempenhar, pela mentalidade do setor e pelo impacto preponderante que este pode ter na vida dos doentes.

Por tudo aquilo que vi e vivi, considero que o estágio curricular assume um papel determinante na contextualização com o mercado de trabalho e com o rigor que este setor em específico apresenta. É de realçar a mais valia que o plano curricular do MIF nos proporciona através da multidisciplinaridade da formação que nos é inculcida.

Concluo, afirmando que este estágio na Labialfarma S.A. foi, sem dúvida, um excelente primeiro ponto de contato com a realidade empresarial farmacêutica, permitindo-me não só adquirir novas ferramentas técnico-científicas, como sustentar de melhor forma os conhecimentos apreendidos durante os restantes nove semestres de faculdade. Um agradecimento especial à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por me ter preparado de forma tão sólida para este desafio e, claro, a toda os membros da Labialfarma S.A., em especial a toda a equipa do CQ, que foi absolutamente fantástica comigo desde o meu primeiro ao último dia.

5. Bibliografia

1. **Sítio na internet do grupo Labialfarma.** [consultado a 11 de abril de 2017 às 20:53] Disponível na Internet: www.labialfarma.com

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Rodrigues da Silva

Lista de Abreviaturas

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FRS – Farmácia Rodrigues da Silva

IMC – Índice de Massa Corporal

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

I. Introdução

Nos dias de hoje, e no que a questões de saúde diz respeito, a farmácia comunitária assume-se muitas vezes como o primeiro local a que a população em geral recorre. Assim, e face às crescentes necessidades da população, o papel do farmacêutico comunitário é de extrema importância, exigindo competência, rigor e excelência profissional e humana no desempenho das suas funções.

Após 9 meses de formação prática e teórica, e atendendo à excelência que o mercado de trabalho requer, o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) engloba a realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária.

Este estágio, constitui, para a maioria dos alunos, o primeiro contato com o mundo profissional, permitindo a aplicação e integração dos conhecimentos teóricos apreendidos durante os anos anteriores. Em suma, este apresenta-se como uma oportunidade única de aprendizagem com futuros colegas de profissão, aliando o desenvolvimento de competências técnicas-científicas ao crescimento social e humano.

Assim, tive a oportunidade de no meu estágio curricular integrar a equipa da Farmácia Rodrigues da Silva (FRS), situada no coração da cidade de Coimbra, na Rua Ferreira Borges. O estágio decorreu no período compreendido entre 3 de abril e 28 de julho, sob a orientação da Dr.^a Joana Carvalho e com a supervisão da restante equipa, tendo-se traduzido numa experiência extremamente positiva graças ao apoio permanente da equipa técnica.

O presente relatório apresenta-se como uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), tendo como objetivo retratar de forma crítica a minha experiência enquanto estagiário, evidenciando os pontos que considero serem de maior relevo quer para mim, quer para a farmácia propriamente dita.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos Fortes

- Localização
- Equipa
- Gestão comercial
- Relação farmacêutico-utente
- Importância do *Back office*
- Dermofarmácia e cosmética
- Formações

2.1.1. Localização

A FRS está situada numa das principais artérias da cidade de Coimbra, em plena baixa da cidade. Ali, na rua Ferreira Borges, coincidem turismo, comércio local, serviços públicos e privados, sendo potenciados por uma eficiente rede de transportes que traz até esta zona da cidade um grande fluxo de pessoas. Assim, esta zona singular da cidade, permite que o público da farmácia englobe quer as pessoas que vivem nas proximidades, quer as que vivem em zonas mais distantes. No meu dia a dia na farmácia, deparei-me com uma afluência considerável de pessoas, quer graças a esta localização estratégica, quer devido ao serviço de excelência que a farmácia proporciona aos seus utentes.

2.1.2. Equipa

A equipa de recursos humanos da FRS é, sem dúvida, um dos pontos fortes quer da farmácia, quer do meu estágio propriamente dito. A equipa é constituída por 4 farmacêuticos, a Dr.^a Rosa, proprietária da farmácia, o Dr. Pedro Amaro, gestor da farmácia, a Dr.^a Joana Carvalho, Diretora Técnica e a Dr.^a Joana Santos e dois técnicos de farmácia, a Dr.^a Ana Luísa Silva e o Dr. Rui Lopes.

Dotada de dinamismo e excelentes valores humanos, a equipa da FRS demonstra um cuidado especial com os estagiários, fazendo-os sentir importantes e compreendidos. Assim, tive a oportunidade de usufruir de um plano de estágio sequencialmente estruturado, iniciando com algumas funções de *back office*, até estar devidamente preparado para passar para o atendimento ao balcão. Além disso, o apoio constante e a vontade de ensinar por parte de todos os elementos desta equipa, tornaram a minha experiência muito mais enriquecedora, tendo-me sido possível realizar uma aprendizagem abrangente de uma forma motivada.

A chave para o sucesso desta equipa é a união e o profissionalismo que todos os elementos apresentam. Posto isto, apesar de todos os membros da equipa terem algumas

funções específicas, a versatilidade que todos exibem é de enorme relevância, verificando-se um equilíbrio permanente independentemente dos elementos que estejam presentes na farmácia, sendo o atendimento ao balcão a tarefa transversal a todos os elementos do corpo técnico, garantindo um aconselhamento farmacoterapêutico de eleição.

2.1.3. Gestão comercial

Nos dias que correm, e face à crise económica que o setor farmacêutico atravessa, uma rigorosa gestão comercial é vital para a manutenção da rentabilidade de uma farmácia. Como tal, desde cedo reparei no rigor existente em certos procedimentos executados.

No que toca à gestão de *stocks*, e através do apoio das funcionalidades que o *Sifarma2000*[®] dispõe, há uma definição cuidadosa dos *stocks* mínimos e máximos de cada produto. A definição deste valor tem por base a rotatividade do produto durante a altura do ano em questão. Assim, esta gestão rigorosa quer de *stocks*, quer de encomendas, permite um eficiente escoamento de produtos, colocando sempre à disposição do utente toda a medicação que ele precisa, evitando a acumulação de excessos na farmácia. Acresce ainda o facto de todas as encomendas serem previamente analisadas ao detalhe, tendo em vista o seleccionar do fornecedor com as melhores condições comerciais disponíveis.

Além da gestão de *stocks* e de encomendas, a vertente comercial de cada atendimento é valorizada. Na farmácia tive a oportunidade de aprender técnicas muito importantes de *cross selling* e *up selling*, que fui tentando aplicar em alguns atendimentos, por vezes com sucesso. Tratam-se de técnicas de venda que visam maximizar os lucros da farmácia, produzindo igualmente um benefício clínico para o utente, conseguindo-se assim manter o foco no principal objetivo da nossa profissão: o bem-estar do doente. Aliado a tudo isto, é de evidenciar a importância atribuída quer à disposição dos produtos nos lineares visíveis pelo utente, quer na realização de montras com promoções alusivas a campanhas desenvolvidas naquele momento pela farmácia (1).

Em suma, considero esta rigorosa gestão comercial da farmácia um ponto forte do meu estágio, pois, tive a oportunidade de apreender conceitos de gestão, marketing e vendas, tendo inclusive conseguido aplicar alguns deles de forma autónoma e independente.

2.1.4. Relação farmacêutico-utente

Ao longo do meu período de estágio, tive o privilégio de contactar com utentes que dignificam a existência da nossa profissão. São muitos os utentes fidelizados da FRS, que há

vários anos ali se dirigem, comprando a sua medicação e recebendo aconselhamento farmacêutico e simpatia por parte da equipa técnica. Desce cedo me apercebi que estes utentes confiam e valorizam bastante o papel do farmacêutico e da farmácia comunitária no atual sistema de saúde, demonstrando bastante reconhecimento pela nossa profissão. Nesse sentido, pessoas como o Sr. José, o Sr. Raúl, o Sr. Mário e a Sr.^a Aldina fizeram-me crescer bastante, quer a nível profissional, quer a nível de valores humanos.

2.1.5. Importância do *back office*

Desde o meu 1º dia de estágio na farmácia que a equipa técnica da mesma me tentou inculir uma aprendizagem o mais completa possível, de forma a que eu conseguisse perceber a abrangência das funções que o farmacêutico desempenha na farmácia comunitária.

Como tal, desde o início tive a oportunidade de realizar várias tarefas de *back office*, que são preponderantes para um bom funcionamento da farmácia. Comecei pela receção de encomendas, onde é extremamente importante verificar número de unidades e preços, a fim de se confirmar que de facto se está a pagar o que foi encomendado, seguindo-se a arrumação dos medicamentos e verificação dos prazos de validade, tendo sempre como princípio base a regra do “*first in, first out*”. Posteriormente, tive a possibilidade de realizar devoluções de produtos e de acompanhar o processo de realização de encomendas diárias, essencialmente feito pela Dr.^a Joana Carvalho e pelo Dr. Rui. No final de cada mês, acompanhei também o processo de faturação, que envolve a verificação, correção e posterior envio do receituário para a Administração Central do Sistema de Saúde I.P. (ACSS), em conjunto com os outros documentos legalmente exigidos, tendo sido esta tarefa importante quer na familiarização com os regimes de comparticipação existentes, quer na perceção da sua vitalidade para a viabilidade financeira da farmácia.

Concluindo, estas tarefas de *back office* foram fundamentais durante o meu estágio, pois não só me mostraram que o farmacêutico necessita de utilizar competências multidisciplinares, incluindo ferramentas de organização, rigor e gestão, como também me permitiu perceber a preponderância que estas tarefas têm no equilíbrio financeiro da farmácia.

2.1.6. Dermofarmácia e cosmética

Aproveitando a sua privilegiada localização, a FRS investe muito na promoção dos produtos destinados, maioritariamente, a um dos seus tipos de público alvo: os turistas.

Assim, a área da cosmética é, sem dúvida, uma das mais fortes desta farmácia. Ao longo do ano, são várias as campanhas promocionais de produtos cosméticos que a farmácia possui, investindo na sua divulgação através da organização dos lineares expostos e da exploração das montras da farmácia. Para além disto, toda a equipa técnica da farmácia domina os produtos cosméticos existentes, prestando um aconselhamento de excelência de acordo com cada situação.

Em suma, a área da dermofarmácia e cosmética, que era uma das lacunas da minha formação, foi muito explorada no meu estágio. Toda a equipa técnica prontamente se disponibilizou a explicar-me detalhadamente os lineares destes produtos, tornando assim possível que eu me sentisse confortável no aconselhamento nesta área.

2.1.7. Formações

Os laboratórios farmacêuticos fazem, habitualmente, sessões de formação com o intuito de promover os seus produtos entre as farmácias e de lhes fornecer formação técnico-científica valiosa sobre os mesmos. De acordo com isto, durante o período do meu estágio, tive a oportunidade de participar em várias formações, com um leque diversificado de temas.

A verdade é que estas formações foram uma mais valia para mim, porque, além de conhecer produtos que desconhecia, me permitiram obter conhecimentos técnicos sobre matérias importantes. Assim, foram várias as situações em que nos atendimentos da farmácia coloquei em prática os conhecimentos apreendidos nessas mesmas sessões, por exemplo no aconselhamento da acne, da proteção solar e da terapêutica da dor ligeira a moderada.

Como tal, considero que esta foi uma das melhores oportunidades que me foi dada, visto ter estado presente em mais de uma dezena de formações, que me permitiram adquirir conhecimentos, técnicas de venda e noções de mercado.

2.2. Pontos Fracos

- Ausência de manipulados
- Ausência de administração de injetáveis
- Lacunas em algumas áreas

2.2.1. Ausência de manipulados

Um dos principais pontos fracos que identifico no meu estágio, é a não realização de manipulados na FRS. A preparação de medicamentos manipulados é uma das funções que, ao

longo dos séculos, distinguiu a profissão farmacêutica, considerando por isso esta como um dos serviços importantes que uma farmácia deve ter. De facto, face às limitações físicas que a farmácia possui e a pouca prescrição deste tipo de medicamentos, compreendo o porquê de este serviço não ser prestado, contudo não posso deixar de evidenciar que o mesmo seria uma mais valia para a minha formação.

2.2.2. Ausência de administração de injetáveis

Outro ponto fraco que evidenciei durante o estágio foi a falta de administração de injetáveis. Na verdade, a farmácia possui algumas limitações a nível de espaço físico, pelo que não existe um gabinete de atendimento privado, devidamente equipado, para possibilitar a administração deste tipo de medicamentos aos utentes. Assim, durante o estágio não tive a oportunidade de verificar este tipo de serviços farmacêuticos, sendo que, sempre que um utente perguntava se este serviço existia, era redirecionado para outro espaço de saúde.

2.2.3. Lacunas em algumas áreas

O atual plano de estudos do MICF, na FFUC, permite-nos obter uma formação bastante ampla sobre as diversas áreas abrangidas pelas ciências farmacêuticas. No entanto, não posso deixar de referir que, durante o meu estágio, existiram algumas áreas onde me senti particularmente desconfortável, nomeadamente nos produtos de uso veterinário, na dermofarmácia e cosmética e na puericultura. Se, no que toca à dermofarmácia e cosmética, as sessões de formação e as explicações da equipa técnica da farmácia, foram suficientes para me possibilitarem prestar aconselhamentos com o rigor e segurança exigidos, nas restantes áreas o mesmo não se verificou, tendo estado bastante dependente do auxílio da equipa técnica da farmácia aquando o surgimento de atendimentos relativos às mesmas.

Em suma, face à enorme abrangência que o MICF possui, é difícil colmatar todas as áreas da mesma forma. Assim, e assumindo a minha quota parte de responsabilidades, denotei a existência de lacunas em algumas áreas, sendo que por isso, julgo que o programa de algumas unidades curriculares devia ser reajustado, indo ao encontro dos desafios dos dias de hoje.

2.3. Oportunidades

- *Sifarma2000*[®]
- Heterogeneidade de utentes
- Medição de parâmetros bioquímicos, tensão arterial e IMC

2.3.1. *Sifarma2000*[®]

Desenvolvido pela tecnológica Glintt, o *Sifarma2000*[®] é uma potente ferramenta que a FRS possui. Trata-se de um *software* eficaz, versátil e intuitivo, sendo uma ajuda importante em muitas tarefas que o farmacêutico comunitário executa. Através desta ferramenta, é possível efetuar encomendas, gerir stocks, processar todo o tipo de vendas, verificar informação científica sobre os medicamentos, entre muitas outras. Este conjunto de funcionalidades, fazem do *Sifarma2000*[®] uma mais valia para uma boa gestão da farmácia.

No que toca à minha experiência pessoal, foram diversas as vezes em que recorri ao *Sifarma2000*[®] para esclarecer alguma dúvida que me fosse surgindo, tendo a adaptação ao *software* decorrido de forma bastante rápida. Trata-se de um sistema extremamente útil e com várias funcionalidades com bastante potencial para serem exploradas pela farmácia.

2.3.2. Medição de parâmetros bioquímicos, tensão arterial e IMC

Uma das oportunidades que identifiquei no meu estágio foi o aconselhamento que pode ser prestado após a medição de parâmetros bioquímicos, da tensão arterial e do Índice de Massa Corporal (IMC). Nesse sentido, ao longo do estágio foram vários os momentos em que prestei aconselhamento nessas situações. Face a um utente que apresenta valores de glicémia em jejum um pouco altos, situação esta designada por pré-diabetes, não apresentando historial clínico de diabetes, podemos recomendar-lhe que faça algumas alterações no seu estilo de vida (alimentação, exercício físico e sono correto) e ainda, por exemplo, um suplemento de crómio (potenciador da ação da insulina). As situações de colesterol elevado, tensão alta e IMC excessivo também são passíveis de aconselhamento farmacêutico, farmacológico e não farmacológico, após se verificar que estes valores não requerem uma consulta médica.

Assim, este tipo de serviços farmacêuticos, constituíram uma boa oportunidade de integração de conhecimentos, permitindo-me prestar um aconselhamento especializado aos utentes em questão.

2.3.3. Heterogeneidade de utentes

De acordo com a localização da farmácia, o público que diariamente visita a farmácia é bastante heterogêneo, incluindo um número considerável de utentes fidelizados, que visitam a farmácia com frequência, e bastantes turistas nacionais e internacionais, que passam por aquela zona da cidade e entram. Como tal, tive a oportunidade de prestar aconselhamento num leque diversificado de situações, o que contribui de forma decisiva para a abrangência dos conhecimentos apreendidos durante o período de estágio. Outro aspeto importante foi a questão das línguas, pois acabei por praticar imenso outros idiomas para comunicar com turistas, em especial o inglês, o francês e o espanhol.

2.4. Ameaças

- Espaços de venda de MNSRM
- Cortes no setor da saúde
- Banalização da toma de medicamentos

2.4.1. Espaços de venda de MNSRM

Nos dias de hoje, os locais de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) são, claramente, uma ameaça às farmácias e a tudo o que elas representam, ocorrendo nestes espaços, venda de MNSRM sem a presença do profissional de eleição do medicamento: o farmacêutico. Assim, considero que, independentemente, de o medicamento precisar ou não de receita, o mesmo não é inócuo, devendo a sua dispensa ser sempre feita por um profissional altamente qualificado.

Durante o meu estágio, verificou-se a abertura, num local próximo, de um destes postos de venda de MNSRM, que faz parte de uma grande superfície comercial (o que lhe confere maior poder negocial para com os laboratórios), e verifiquei que, de facto, estes constituem uma ameaça para o setor das farmácias, contribuindo decisivamente para o olhar leviano que as pessoas têm sobre os medicamentos nos dias de hoje.

2.4.2. Banalização da toma de medicamentos

Uma das questões com que me deparei na farmácia, foi o crescente número de pessoas que entra e pergunta o preço de um medicamento, respondendo, por vezes, de seguida “Esse fica barato, não preciso de ir buscar receita.”. Atualmente, um número considerável de pessoas passou a ver o medicamento como um bem de consumo, efetuando

a sua toma quando acham necessário e sem indicação médica. De acordo com isto, na FRS há uma criteriosa cedência de medicação a utentes sem receita médica.

O cenário atual é preocupante, tendo verificado vários casos em que um utente chegava à farmácia e pedia uma caixa de benzodiazepinas ou antidepressivos, sem possuir indicação médica. Assim, julgo que esta banalização do medicamento é uma forte ameaça ao setor, tendo os postos de venda livre de MNSRM e algumas farmácias parte da culpa, porque não alertam devidamente os utentes para os perigos da automedicação e da toma indevida de medicamentos. Cabe-nos a nós, farmacêuticos, ter uma ação pró-ativa sobre os utentes.

2.4.3. Cortes no setor da saúde

Desde aproximadamente o início desta década, Portugal enfrenta uma crise financeira, que tem levado a cortes em áreas fundamentais, nomeadamente na área da saúde, onde se destaca a descida brutal que o preço dos medicamentos sofreu desde então.

Os principais afetados por esta redução brusca no preço dos medicamentos são as farmácias, que mantêm praticamente todas as suas despesas intactas e enfrentam um público cada vez com menor poder de compra e medicamentos com margens de lucro progressivamente menores. Assim, uma rigorosa gestão comercial da farmácia apresenta-se como uma medida fundamental para a sua sobrevivência.

Em suma, considero que estes cortes no setor da saúde aliados à redução do poder de compra do público em geral, constituem uma forte ameaça para as farmácias e profissão farmacêutica no seu geral. Ao longo do meu estágio, cheguei a efetuar atendimentos a utentes que, face às limitações financeiras que possuíam, tiveram de optar por levantar apenas alguns dos medicamentos que lhes tinham sido prescritos, o que é bastante preocupante.

3. Casos Práticos

3.1. Caso Prático I - Alergias

Uma utente do sexo feminino, na casa dos 30 anos, dirigiu-se à farmácia com queixas de ter o olho avermelhado, pedindo uma pomada oftálmica que uma colega lhe tinha recomendado. A situação em questão aparentava tratar-se de uma conjuntivite, tendo procedido de imediato à tentativa de verificação da origem desta, a fim de despistar uma eventual situação bacteriana/viral. Questionei a utente se possuía algum tipo de secreções no olho, ao que ela me respondeu que não, sentindo apenas o olho irritado, com lacrimejar e

prurido intenso, referenciando ainda que também andava com o “nariz entupido”. Assim, conclui que a utente apresentava sintomas claros de uma conjuntivite alérgica associada a uma situação de rinite alérgica. De seguida, expliquei-lhe que a pomada que lhe tinha sido recomendada, não era o tratamento mais adequado para a situação, recomendando-lhe a utilização de umas toalhetas estéreis de limpeza oftálmica (*Visex*[®]), que devia utilizar antes da aplicação das gotas, e umas unidoses de cromoglicato de sódio (*Opticrom*[®]), explicando-lhe que devia aplicar 1 a 2 gotas em cada olho 4 vezes por dia, rejeitando a unidose no fim da aplicação e recomendando-lhe que não usasse lentes de contacto durante o tratamento. Por fim, recomendei-lhe ainda um descongestionante nasal específico para situações alérgicas, o *Flonaze*[®], devendo aplicar duas pulverizações do mesmo em cada narina, uma vez por dia (preferencialmente de manhã). A utente acabou por levar apenas o *Opticrom*[®] e o *Flonaze*[®], tendo voltado dias depois referenciando melhorias significativas em ambas as situações (2).

3.2. Caso Prático 2 - Esclarecimento de dúvidas

Um utente na casa dos 70 anos, foi pela 1ª vez àquela farmácia, dirigindo-se ao meu balcão. Após uma pequena conversa inicial, o mesmo indicou-me que era residente noutra zona do país, tendo-se esquecido da medicação do colesterol, que habitualmente toma há alguns anos, mostrando-me uma prescrição médica fora de prazo de atorvastatina de 20 mg. Após confirmar com a minha Diretora Técnica se podia ceder o medicamento, questionei-o então se sabia qual era o laboratório que habitualmente comprava, tendo-me este indicado que era o de marca, porque não confiava na eficácia dos medicamentos genéricos. Fui então buscar o *Zarator*[®] de 20 mg, tendo o utente de imediato indicado que aquela não era a habitual embalagem que costumava comprar. Posto isto, fui buscar alguns dos medicamentos genéricos que esta molécula possuía, tendo o utente reconhecido a embalagem de um deles, indicando com certeza de que se tratava daquele. Assim, expliquei ao utente que o medicamento em questão era um genérico, e que este apresentava a mesma substância, na mesma dosagem e forma farmacêutica, sendo igualmente eficaz no tratamento da hipercolesterolemia. O utente agradeceu a explicação e reconheceu que, de facto, tinha uma ideia errada sobre os medicamentos genéricos.

4. Conclusão

A profissão farmacêutica representa um elemento chave no atual sistema de saúde, sendo necessária uma formação com uma forte componente teórica, sem nunca esquecer o contacto prático com a profissão, para que estejamos devidamente preparados para o futuro.

Após os 9 semestres de formação teórica, o estágio curricular na Farmácia Rodrigues da Silva foi absolutamente essencial no meu percurso. Foram tempos de aprendizagem, erros, desafios, vitórias, mas, acima de tudo, de crescimento. Sinto-me privilegiado por ter podido estagiar naquele local, rodeado de uma equipa técnica de excelência, que desde a minha chegada se mostrou sempre disponível e com vontade de tornar o meu estágio o mais enriquecedor possível.

Na verdade, as farmácias são um espaço de saúde, que dia após dia, se disponibiliza para ajudar os seus utentes. Assim, perceber a preponderância que o farmacêutico comunitário tem na vida de tantas pessoas, foi, provavelmente, o que mais me surpreendeu. Ter tido a oportunidade de interagir com utentes que dignificam a nossa profissão, deu-me a motivação e os valores humanos essenciais para o meu futuro profissional.

Aprendi imenso, sem dúvida, no entanto a importância social que a profissão farmacêutica possui impede-nos de estagnar, sendo necessária uma aprendizagem constante, dia após dia. Nesse sentido, o caminho que tenho por percorrer é longo, contudo acredito que este estágio constitui uma excelente oportunidade para consolidar os conhecimentos teóricos previamente apreendidos e perceber a amplitude de funções que o farmacêutico comunitário realiza.

Para concluir, gostaria de agradecer a toda a equipa da Farmácia Rodrigues da Silva por tão bem me terem acolhido e por terem sido excelentes referências profissionais para mim. Aprendi, aprendi muito e acredito que conclui com sucesso os objetivos a que me propus no início do estágio. Hoje, acredito que o farmacêutico é uma profissão de passado, mas acima de futuro, dependente de si próprio para se evidenciar em relação a outros profissionais de saúde.

5. Bibliografia

1. **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** [consultado a 2 de agosto de 2017 às 11:44] Disponível na internet em: <http://www.ceic.pt/documents/20727/38736/CodigoDeontologicodaOrdemdosFarmaceuticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>
2. **Opticrom® - Resumo das Características do Medicamento.** [consultado a 3 de agosto de 2017 às 17:31] Disponível na internet em: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=579400&tipo_doc=rcm

Parte III – Monografia

Estratégias farmacológicas da Doença de Alzheimer: progressos e desafios futuros.

Lista de Abreviaturas

Aa – Aminoácido

ACh – Acetilcolina

AChE – Acetilcolinesterase

ADAM – Proteína desintegrina e metaloprotease (*A Disintegrin and Metalloprotease*)

AINEs – Anti-Inflamatórios Não Esteróides

ApoE – Apolipoproteína E

APP – Proteína precursora de amiloide (*Amyloid Precursor Protein*)

A β – β -amiloide (*Amyloid- β*)

BACE1 - Enzima I responsável pela clivagem da APP no local β (*β -site APP-Cleaving Enzyme*)

BHE – Barreira Hematoencefálica

DA – Doença de Alzheimer

DM – Diabetes *Mellitus*

DNA – Ácido desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic Acid*)

GSK-3 – Cinase-3 da sintase do glicogénio (*Glycogen Synthase Kinase 3*)

HSP – *Heat Shock Protein*

IACHe – Inibidor da acetilcolinesterase

IGF – Fator de crescimento semelhante à insulina (*Insulin-like Growth Factor*)

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MAP – Proteína associada aos microtúbulos (*Microtubule Associated Protein*)

MCI – Défice cognitivo ligeiro (*Mild Cognitive Impairment*)

MMSE – Mini exame do estado mental (*Mini Mental State Examination*)

NFTs – Tranças neurofibrilares (*Neurofibrillary Tangles*)

NMDA - N-metil-D-Aspartato

NT – Neurotransmissor

OMS – Organização Mundial de Saúde

PET – Tomografia por emissão de positrões (*Positron-Emission Tomography*)

PiB – Composto B de Pittsburgh (*Pittsburgh Compound b*)

PSEN – Gene codificador das presenilinas

P-Tau – Tau fosforilada

ROS – Espécies Reativas de Oxigénio (*Reactive Oxygen Species*)

T-Tau – Tau total

Resumo

Descrita pela 1ª vez em 1906, a Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa crónica, progressiva e potencialmente letal. Trata-se da causa mais comum de demência, sendo que os sintomas característicos desta doença incluem perda de memória, alterações comportamentais, dificuldades na linguagem e incapacidade de realizar as atividades do dia-a-dia.

Os últimos anos trouxeram uma mudança de paradigma no que diz respeito aos mecanismos fisiopatológicos que estão na base da doença. Além das placas senis de peptídeo β -amiloide e das tranças neurofibrilares de proteína Tau, a inflamação crónica, o stress oxidativo e a deficiente metabolização de glucose apresentam-se como fatores importantes que contribuem para a progressão da doença.

A área do diagnóstico da Doença de Alzheimer também tem sofrido sucessivas melhorias. Apesar de o diagnóstico definitivo da doença ser efetuado através de um exame histopatológico *post-mortem*, já é possível, através do recurso a várias técnicas complementares, efetuar um diagnóstico da doença com 90% de certeza.

Atualmente, a terapêutica farmacológica disponível para a doença atua apenas ao nível da sua sintomatologia. Assim, e face ao enorme crescimento do número de doentes de Alzheimer ao longo das últimas décadas, é urgente encontrar estratégias terapêuticas que previnam, impeçam a progressão ou curem a doença. Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo apresentar, de forma geral, as principais características da Doença de Alzheimer e evidenciar os progressos que têm sido feitos ao longo dos últimos anos na pesquisa de novas opções terapêuticas para a mesma.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Neurodegeneração, β - Amiloide, Proteína Tau, Imunoterapia.

Abstract

Described for the first time in 1906, Alzheimer's Disease is a chronic, progressive and potentially lethal neurodegenerative disease. It is the most common cause of dementia, and the characteristic symptoms of this disease include loss of memory, behavioral changes, language difficulties and inability to perform daily activities.

The last few years have brought about a paradigm shift with regard to the pathophysiological mechanisms underlying the disease. In addition to the A β peptide senile plaques and Tau protein neurofibrillary tangles, chronic inflammation, oxidative stress, and poor glucose metabolism are key contributors to disease progression.

The area of diagnosis of Alzheimer's Disease has also undergone successive improvements. Although the definitive diagnosis of the disease is only possible through a *post mortem* histopathological examination, it is possible, through the use of several complementary techniques, to make a diagnosis of the disease with 90% certainty.

Currently, the pharmacological therapy available for the disease only affects its symptomatology. Thus, and in view of the increase in people suffering from dementia over the last decades, it is urgent to find therapeutic strategies that prevent, stop the progression or cure the disease. Thus, the present work aims to present the main characteristics of Alzheimer's Disease and to highlight the progress that has been made over the last years in the research of new therapeutics for it.

Keywords: *Alzheimer's Disease, Neurodegeneration, β -amyloid, Tau protein, Immunotherapy.*

I. Introdução

Ao longo das últimas décadas, e tendo por base os sucessivos progressos em diversas áreas da medicina, temos assistido a um aumento gradual da esperança média de vida. Este facto, apesar de notável, constitui uma condição favorável para o desenvolvimento de algumas patologias, nomeadamente a Doença de Alzheimer (DA) que tem como principal fator de risco a idade. A DA é uma doença neurodegenerativa crónica, progressiva e por vezes fatal, considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a quinta principal causa de morte em todo o mundo, assumindo-se assim como um problema de saúde pública epidémico (1 e 2).

Descoberta em 1906, a DA é a causa mais comum de demência, afetando maioritariamente indivíduos com mais de 65 anos. A presença de placas senis de peptídeo β -amiloide ($A\beta$) e as tranças neurofibrilares (NFTs) de proteína Tau são as duas principais marcas neuropatológicas da doença, verificando-se ainda uma perda de tecido cerebral como consequência dos processos neurodegenerativos e de morte celular que se verificam (1).

Atualmente, a terapêutica farmacológica aprovada para a DA atua apenas a nível da sintomatologia. Assim, e de acordo com o enorme impacto que a doença tem, quer na vida do doente, quer na vida das pessoas mais próximas, ao longo das últimas décadas a comunidade científica tem procurado intensivamente terapêuticas para esta patologia. Apesar de este desafio ainda não ter sido transposto, têm surgido alguns agentes que, tendo por base os mecanismos fisiopatológicos da doença, apresentam uma ação potencialmente modificadora sobre a progressão da doença (1 e 2).

2. Demência

A Demência é uma condição mental que se caracteriza por perda progressiva das funções cognitivas, cujos défices severos podem interferir com a capacidade para realizar as atividades básicas do dia-a-dia (por exemplo: cozinhar, vestir-se, pagar contas). Desta forma, em estados mais avançados de demência existe um comprometimento significativo das funções cognitivas, funcionais, comportamentais e emocionais, sendo por isso uma das principais causas de incapacidade e dependência da população idosa a nível mundial (1 e 2).

Trata-se de um estado patológico cujo principal fator de risco é o envelhecimento, daí a sua maior prevalência em indivíduos com mais de 65 anos de idade, contudo nem todos os idosos desenvolvem demência e a mesma pode ocorrer em indivíduos mais novos. Além do envelhecimento, existem outros fatores de risco para o desenvolvimento de demência, como é o caso da Síndrome de Down, do histórico familiar de doença, da aterosclerose, da Diabetes *Mellitus* (DM) e da hipertensão arterial. Atualmente, estima-se que 35 milhões de pessoas sofram de demência, sendo esperado um crescimento acentuado para 115 milhões até 2050 (1, 3 e 4).

Existem essencialmente 2 tipos de demência: a reversível e a irreversível. A forma mais incomum é a reversível, sendo esta potencialmente curável aquando do tratamento da situação que está na sua base. Exemplos de causas deste tipo de demência são os tumores cerebrais, alguns défices nutricionais e estados depressivos. Por sua vez, as demências irreversíveis estão também associadas a um leque alargado de doenças. Neste âmbito, a DA ocupa uma posição de destaque, visto ser a responsável por cerca de 50-70% dos casos totais de demência. Além da DA, outras causas de demência incluem a Doença de Parkinson, a Demência de Corpos de Lewy, a Demência Fronto-temporal, e a Demência provocada pelo álcool. Alguns indivíduos que apresentam demência, em especial em idades mais avançadas, podem apresentar mais do que uma causa, isto é, sofrem de uma demência mista (1 e 3).

3. Doença de Alzheimer

3.1. Contextualização histórica

A DA foi descrita pela primeira vez em 1906 por Alois Alzheimer, famoso psiquiatra e neuropatologista alemão, que apresentou no 37º congresso de psiquiatria alemã uma estranha forma de demência desenvolvida por uma paciente sua, Auguste Deter (5).

Auguste Deter era uma senhora de 51 anos que chegou em novembro de 1901 ao hospital de Frankfurt apresentando sintomas de oscilações de humor e perda de algumas funções cognitivas, nomeadamente memória, compreensão e linguagem. Alois ficou desde logo bastante intrigado com este caso, pois Auguste conseguia lembrar-se de coisas antigas, sofrendo apenas de perda de memória a curto prazo, apresentando ainda um exame neurológico que, excetuando pequenas anomalias, aparentava ser normal (1 e 5).

Quatro anos depois, em abril de 1906, Auguste Deter faleceu e Alois Alzheimer teve a possibilidade de fazer o estudo histopatológico do seu cérebro. Alzheimer concluiu que o cérebro de Deter apresentava uma atrofia generalizada das células do córtex cerebral, semelhante com o que ocorre num idoso com demência senil. Para além disso, o mesmo apresentava diversas NFTs intracelulares anormais (posteriormente verificou-se que se tratavam de frações clivadas de proteína TAU hiperfosforilada) e placas esféricas extracelulares, resultantes do acumular de uma substância neuronal desconhecida (mais tarde comprovou-se que esta substância correspondia ao peptídeo A β) (1 e 5).

3.2. Caracterização e epidemiologia da DA

Apesar da descoberta da DA ter sido feita há mais de 100 anos, a pesquisa científica sobre os seus sintomas, causas, fatores de risco e terapêutica apenas de intensificou nos últimos 30. De facto, nos dias de hoje sabe-se que a DA é uma doença neurodegenerativa progressiva, crónica e por vezes mortal, que provoca uma deterioração global das funções cognitivas, nomeadamente da memória, linguagem, atenção, pensamento e concentração. A nível neuropatológico, a DA caracteriza-se por uma redução do tamanho e número de neurónios em algumas zonas específicas do cérebro, com consequente atrofia cerebral. As duas principais lesões características da doença são as placas senis de peptídeo A β e as NFTs de fragmentos de proteína tau hiperfosforilada. Por sua vez, estas têm a capacidade de interferir com o funcionamento intracelular e com a capacidade de comunicação inter-neuronal, isto é, com as sinapses, induzindo morte neuronal e posterior perda de capacidades, que raramente são recuperáveis (1 e 4).

Estudos epidemiológicos indicam que atualmente existem 35 milhões de pessoas que sofrem de demência em todo o mundo, estimando-se que em 2030 este número cresça para os 65 milhões e, posteriormente, em 2050 esperam-se 115 milhões de pessoas com demência a nível global. Estima-se que, a prevalência da DA entre a população com mais de 65 anos seja de 10-30% e a sua incidência de 1-3% (1 e 3).

Os doentes de Alzheimer podem apresentar a forma familiar ou a forma esporádica da doença. A forma familiar é mais incomum, havendo transmissão direta de genes mutados entre progenitores e a descendência. Esta forma de DA afeta um reduzido número de pessoas (<1%), ocorrendo um despoletar precoce da doença que tem por base mutações nos genes da proteína precursora amiloide (APP) e nos genes codificadores das presenilinas (PSEN1 e PSEN2). Os genes PSEN1 e PSEN2 codificam as presenilinas, um tipo de proteínas transmembranares que fazem parte do local ativo do complexo da γ -secretase, uma das enzimas responsáveis pela clivagem amiloidogénica da APP. Assim, mutações nestes genes podem provocar um aumento da produção de peptídeo A β . A forma esporádica da DA ocorre essencialmente em indivíduos com mais de 65 anos e é a responsável por mais de 95% dos casos totais da doença. Neste tipo de DA, não existe uma causa definida, pelo que a comunidade científica acredita que esta surge como resultado de uma combinação de múltiplos fatores genéticos, ambientais e do estilo de vida da pessoa em questão. Na maioria dos aspetos clínicos, as duas formas de DA são comparáveis, inclusive no perfil de biomarcadores da doença e na sua progressão (1 e 4).

Os fatores de risco para a doença podem ser classificados em dois tipos: modificáveis e não modificáveis. Dentro dos fatores de risco não modificáveis, a idade assume um papel preponderante, visto tratar-se do principal fator de risco da doença. De facto, a maioria dos indivíduos com DA é diagnosticado com mais de 65 anos, sendo que a partir dos 65 anos a probabilidade de adquirir a doença duplica a cada 5 anos (a prevalência máxima parece ser atingida entre os 95-100 anos, a partir daí a mesma diminui). Além da idade, o histórico familiar (mutações dos genes da APP, PSEN-1 e PSEN-2), a síndrome de Down (caracteriza-se pela presença de um terceiro alelo do cromossoma 21, cromossoma este que contém o gene da APP), e a presença do alelo ϵ 4 da apolipoproteína E (ApoE) são outros fatores de risco não modificáveis da doença. No caso do alelo ApoE- ϵ 4, este caracteriza-se por aumentar a probabilidade de um indivíduo adquirir DA e por diminuir a idade de início dos seus sintomas. Diversos estudos têm procurado investigar a relação da ApoE- ϵ 4 com a DA. Têm surgido indícios de que esta proteína está envolvida em processos de *clearance* do peptídeo A β , sendo que este mesmo processo se encontra significativamente diminuído

aquando da presença do alelo $\epsilon 4$. Por sua vez o alelo $\epsilon 2$ (o mais incomum) confere proteção contra a DA e o alelo $\epsilon 3$ (o mais comum) não tem interferência na doença. Desta forma, estima-se que indivíduos que tenham uma cópia do alelo de $\epsilon 4$ têm uma probabilidade 3 vezes maior de desenvolver a DA, enquanto que os portadores de duas cópias deste mesmo alelo têm uma probabilidade 8 a 12 vezes maior de desenvolver a DA. Relativamente aos fatores modificáveis, destacam-se o baixo nível educacional (o desenvolvimento cognitivo favorece a criação de uma “reserva cognitiva” que potencia a capacidade compensatória do cérebro) os fatores de risco cardiovascular (obesidade, hipertensão, tabagismo, hipercolesterolemia e diabetes) e as lesões na cabeça. Acredita-se que fatores que possuam uma ação protetora a nível cardíaco, tenham também um efeito neuroprotetor e consequentemente diminuem o risco de desenvolvimento de DA. Assim, fatores como o exercício físico e a adoção de uma dieta saudável têm um efeito benéfico na prevenção da DA (2, 3 e 4).

Relativamente aos estádios da doença, hoje em dia consideram-se essencialmente três:

1) Fase pré-clínica – O 1º estágio da doença é a fase pré-clínica e caracteriza-se pelo início do desenvolvimento de alterações neurológicas, assim como que pelo surgimento de alguns biomarcadores da doença no Líquido cefalorraquidiano (LCR) e no sangue. Contudo, os indivíduos em questão não apresentam sintomas evidentes da doença. Este estágio pré-clínico está subjacente à teoria de que a DA se começa a desenvolver no cérebro cerca de 15 a 20 anos antes do aparecimento da sintomatologia, estando a identificação do mesmo dependente de trabalhos de investigação que visam encontrar biomarcadores para a deteção precoce da doença (2).

2) Fase de Défice Cognitivo Ligeiro (MCI) – Os indivíduos que se encontram neste estágio da doença sofrem de um ligeiro declínio nas funções cognitivas, nomeadamente na capacidade de pensar, na memória e na linguagem. Este mesmo declínio é significativamente superior ao expectável para uma situação de envelhecimento normal, contudo, mesmo sendo detetável pelo próprio e pelos familiares/amigos próximos, não coloca em causa a capacidade de realização das atividades do dia-a-dia. Apesar de nem todos os indivíduos com MCI desenvolverem DA, é importante perceber que pessoas que se encontrem neste estágio estão mais suscetíveis a desenvolver a doença (em especial aquelas que apresentam MCI com défice de memória). Desta forma, todos os indivíduos com MCI diagnosticado devem ser alvo de uma análise detalhada, com o objetivo de determinar a patologia que está na base deste declínio (2).

3) Demência devido a DA – Este é o terceiro e último estágio da doença, no qual o indivíduo em questão sofre de alterações significativas a nível da memória, da capacidade de pensar e do comportamento. Em último caso, a DA pode levar à morte (2).

Na figura 1 ilustra-se o declínio cognitivo que acompanha as diferentes fases da doença.

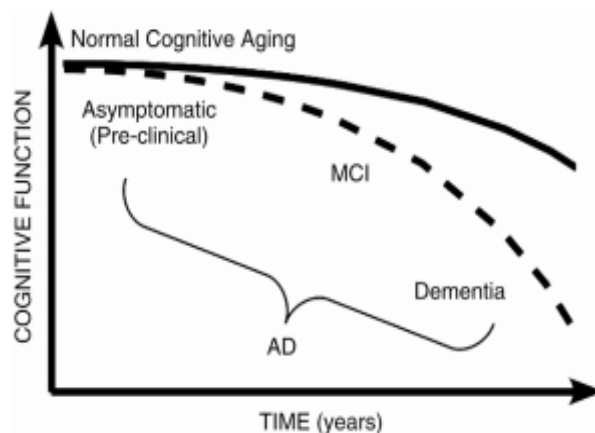


Figura 1. Progressão da DA (1).

3.3. Fisiopatologia da doença

Um cérebro de um indivíduo adulto tem cerca de 100 biliões de neurónios, que, por sua vez, comunicam uns com os outros através de conexões a que damos o nome de sinapses. A DA é uma doença neurodegenerativa, que clinicamente é definida pela perda gradual e progressiva das funções cognitivas, ocorrendo alterações estruturais e funcionais importantes a nível do cérebro. Esta doença caracteriza-se por uma diminuição substancial do peso e volume cerebral, sendo que a nível neuropatológico, a doença apresenta morte neuronal e perda de sinapses em zonas específicas do cérebro, nomeadamente a perda de células piramidais a nível do córtex cerebral e do hipocampo (4).

Existem duas lesões que são as principais marcas características da DA: as placas neuríticas ou senis de $A\beta$ e as NFTs de Tau. Estas duas lesões, que resultam da anormal acumulação de duas proteínas dentro e fora dos neurónios, têm estado no centro da grande maioria da investigação científica que tem sido feita ao longo das últimas décadas na área da DA, acreditando-se que estas são as principais responsáveis pelos vários mecanismos neurotóxicos que estão na base da doença. As regiões mais afetadas por estas lesões são o neocórtex e as estruturas do sistema límbico (hipocampo e amígdala), locais com um papel preponderante no desempenho cognitivo e comportamental, ocorrendo uma expansão posterior para outras zonas do cérebro. Para além disso, e tendo em conta a disfunção sináptica que estas lesões provocam, na DA verificam-se alterações a nível da neurotransmissão, nomeadamente do glutamato e da acetilcolina (ACh), dois neurotransmissores (Nt) importantes nos processos de memória e aprendizagem (1 e 6).

As teorias da cascata β -amiloide e da disfunção da TAU têm sido as que reúnem maior consenso dentro da comunidade científica, contudo face às evidências crescentes de outros mecanismos neurotóxicos que estas teorias não conseguem explicar, têm surgido diversas teorias alternativas, caso da hipótese inflamatória, da hipótese do stress oxidativo e da hipótese da resistência à insulina.

No geral, as evidências indicam que a DA é uma patologia que tem início cerca de 20 anos antes do início da sintomatologia, sendo que os mecanismos neurológicos compensatórios têm a capacidade de manter as funções cognitivas intactas durante décadas. No entanto, à medida que as lesões neurológicas aumentam, o cérebro deixa de ter capacidade compensatória suficiente para as suprir, surgindo então os sintomas associados à doença (4).

3.3.1. Hipótese da cascata β -amiloide

A teoria da cascata β -amiloide é a hipótese fisiopatológica mais aceite para a DA. Trata-se de um modelo linear quantitativo que defende que a deposição de peptídeo A β nos neurónios e no parênquima cerebral está na base das disfunções sinápticas, neuronais e axonais que, conseqüentemente, provocam défices cognitivos característicos da doença (7).

A principal evidência que suporta esta teoria é o facto de a forma familiar da DA ser o resultado de mutações nos genes da APP, PSEN 1 e PSEN 2, mutações estas que provocam um aumento na produção de peptídeo A β . Além disso, estudos quer com indivíduos com Síndrome de Down, quer com indivíduos portadores do alelo ϵ 4 da ApoE indicam que é a acumulação deste peptídeo na sua forma insolúvel sob a forma de placas senis que leva à disfunção da TAU, à ocorrência de gliose (ativação da microglia e astrócitos com conseqüente produção de citocinas pró-inflamatórias e génese de processos inflamatórios), e danos nas mitocôndrias e à perda sináptica progressiva (4 e 8).

A APP é uma proteína transmembranar tipo I com um largo terminal amínico extracelular, e um pequeno terminal carboxílico citoplasmático. Esta proteína encontra-se presente em vários tecidos do organismo humano, sendo que a nível cerebral apresenta 3 isoformas: a de 695 aminoácidos (aa), a de 751 aa e a de 770 aa. A função fisiológica desta proteína permanece ainda incerta, no entanto acredita-se que a mesma possui um papel importante na formação e reparação sináptica. A produção desta proteína é regulada durante os processos de diferenciação neuronal, sendo máxima durante a sinaptogénese (9 e 10).

A APP pode ser clivada por duas vias: pela via não amiloidogénica, através da ação da α -secretase e pela via amiloidogénica, que leva à génese do peptídeo A β , sofrendo ação sequencial da β e γ -secretase (Figura 2). É importante perceber que quer a via não amiloidogénica, quer a via amiloidogénica, coexistem no metabolismo neuronal normal de um indivíduo saudável, contudo um processamento descontrolado da APP pela via amiloidogénica ou eliminação deficiente do peptídeo A β estão na base da génese da DA (11).

1) Via não amiloidogénica - A clivagem da APP através desta via é feita por ação da α -secretase, sendo que até aos dias de hoje foram identificadas 3 proteases da família de proteínas desintegrinas e metaloproteases (ADAM) com atividade α -secretase: a ADAM9, a ADAM10 e a ADAM17. Durante este processo, a α -secretase cliva a APP numa zona intermédia da região do peptídeo A β (concretamente na posição 17 do domínio A β de 40 a 42 aa), impedindo a sua génese e conseqüente acumulação sob a forma de placas senis. Desta clivagem surgem dois fragmentos, o sAPP α e um fragmento C-terminal de 83 aa. O sAPP α tem ação neuroprotetora, sendo libertado no meio extracelular, enquanto que por sua vez o CTF α é clivado pela γ -secretase originando um fragmento c-terminal, o CTF γ , e um pequeno peptídeo designado por P3 (7 e 12).

2) Via amiloidogénica - Na via amiloidogénica a APP é sequencialmente clivada por duas endoproteases: a β e a γ -secretase. A β -secretase é uma proteína transmembranar do tipo I que pertence à família das proteases aspárticas, existindo duas isoformas desta enzima: a enzima 1 responsável pela clivagem da APP no local β (BACE1), predominante no tecido cerebral, e a BACE2, maioritária nos tecidos periféricos. Por sua vez, a γ -secretase é um complexo proteico constituído por 4 subunidades: as PSEN 1 ou 2, o potenciador da presenilina 2, a nicastrina e a anterior pharynx-defective (APH-1), existindo evidências comprovadas do papel fundamental de todas as subunidades na atividade catalítica do complexo. Primeiramente, a β -secretase cliva a APP antes da sequência de aa característica do peptídeo A β (mais concretamente na posição que dista 99 aa da extremidade C-terminal), resultando dois fragmentos: o sAPP β e o CFT β , cuja estrutura possui 99 aa. Posteriormente, o sAPP β é libertado no meio extracelular e o CFT β é rapidamente clivado pela γ -secretase, produzindo assim o peptídeo A β (11 e 13).

O peptídeo A β é um fragmento amiloidogénico de 4 kDa constituído por 39 a 42 aa, em função do local de clivagem feita pela γ -secretase. O A β 40 é a forma mais comum do peptídeo (80-90% do A β total), sendo o A β 42 a forma mais hidrofóbica e que mais facilmente forma oligómeros e fibrilas, sendo por isso a forma mais neurotóxica e a

constituente maioritária das placas neuríticas. Os peptídeos A β têm a capacidade de formar oligômeros solúveis, que por sua vez vão sofrendo polimerização dando origem a protofibrilas, que conseqüente vão originar as fibrilas insolúveis de A β . Estas fibrilas insolúveis sofrem deposição extracelular sob a forma de placas senis. Segundo a teoria original da cascata amiloide, estas placas seriam a causa dos efeitos neurotóxicos verificados na DA, contudo, investigações recentes, demonstraram que são os oligômeros solúveis de A β 42 os responsáveis pelos mecanismos neurotóxicos da doença. Existem provas de que os oligômeros de A β 42 promovem a hiperfosforilação da Tau (induzindo a formação de NFTs), danificam membranas ricas em colesterol (como as que são encontradas nos oligodendrócitos) e induzem danos oxidativos, afetando a função sináptica e mitocondrial. Além disso, os oligômeros de A β 42 libertados no meio extracelular, ligam-se aos astrócitos presentes na zona, estimulando a liberação de glutamato por parte destes (gerando uma estimulação excessiva dos recetores N-metil-D-Aspartato, NMDA, que vai interferir com a homeostase do cálcio, o que, conseqüente, ativa diversas vias de sinalização que induzem danos mitocondriais, stress oxidativo, produção excessiva de óxido nítrico, ativação da caspase 3, entre outros) (14). Contudo, o papel das placas de A β 42 não pode ser ignorado, pois estas além de servirem de reservatório de oligômeros de A β 42, têm também a capacidade de ativar as células da microglia. Por sua vez, estas últimas libertam citocinas pró-inflamatórias (interleucina-1 β , fator de necrose tumoral- α e interferão- γ), que estão na base dos processos inflamatórios crônicos característicos da DA (14, 15 e 16).

Importa ainda referir que a deposição de peptídeo A β não ocorre apenas a nível intracelular e do parênquima cerebral. A Angiopatia Amiloide Cerebral é uma patologia neurológica, que coexiste frequentemente com a DA, na qual ocorre deposição massiva de

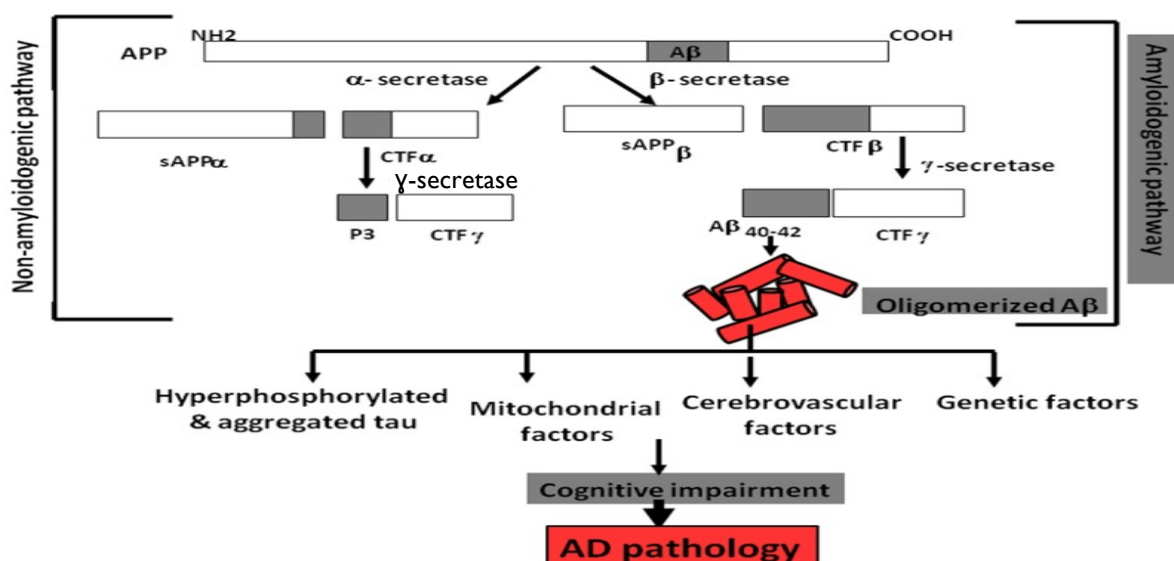


Figura 2. Vias de processamento da APP (7).

matéria amiloide nas camadas média e íntima dos vasos sanguíneos, sendo uma das principais causas de hemorragia intracraniana (17 e 18).

3.3.2. Hipótese da disfunção da proteína Tau

A Tau é uma proteína solúvel, que faz parte da família das Proteínas Associadas aos Microtúbulos (MAP), estando maioritariamente localizada nos axónios, onde se liga aos microtúbulos estabilizando estas estruturas do citoesqueleto. A atividade da Tau é mediada pelo seu grau de fosforilação, sendo que em situações de hiperfosforilação a sua capacidade de ligação aos microtúbulos é perdida, agregando no citoplasma, ficando a sua função biológica e consequentemente o transporte axonal comprometidos. Existem 6 isoformas conhecidas de Tau no cérebro humano que são originadas por mecanismos de *splicing* alternativo, estando todas elas presentes em lesões associadas à DA. As tauopatias são uma família de doenças neurodegenerativas (da qual a DA faz parte) em que a Tau se encontra hiperfosforilada, sofrendo agregação sob a forma de filamentos (19, 20 e 21).

Segundo a teoria da cascata β -amiloide, é a deposição de peptídeo $A\beta$ que leva à hiperfosforilação da Tau e posterior formação de NFTs insolúveis, no entanto são cada vez mais os investigadores que defendem que a disfunção da Tau se correlaciona melhor com o declínio cognitivo do que a acumulação de $A\beta$. De acordo com esta teoria, a disfunção da Tau pode ocorrer de forma independente da deposição de $A\beta$, devendo-se os fenómenos neurodegenerativos à destabilização da ligação entre a Tau e os microtúbulos, o que por sua vez perturba o transporte axonal, induzindo consequentemente disfunção sináptica, danos mitocondriais (através de alterações no complexo I mitocondrial) e morte neuronal. Acredita-se que a toxicidade mediada pela proteína Tau se deve quer à perda de funções, quer ao ganho de funções neurotóxicas por parte da mesma, isto é, tanto ocorre a destabilização da ligação aos microtúbulos, como se verifica o sequestro de Tau normal por parte da Tau hiperfosforilada presente nas NFTs (o que vai prejudicar ainda mais o transporte axonal) (22).

À semelhança do que acontece na teoria da cascata β -amiloide, têm surgido suspeitas de que as NFTs não são as únicas formas tóxicas de Tau. Estudos recentes indicam que os intermediários oligoméricos de Tau solúvel possuem efeitos neurotóxicos, sendo estes transportados para outros neurónios através de pequenas vesículas membranares (designadas por exossomas e ectossomas). A relação entre os oligómeros solúveis de $A\beta$ e de Tau tem sido alvo de intensa pesquisa científica. De facto, não se tem a certeza sobre

qual deles surge primeiro, sendo desta forma o desafio atual integrar estes dois diferentes cenários para que se atinja uma resposta terapêutica eficaz (23 e 24).

3.3.3. Outras hipóteses

Apesar das teorias β -amiloide e da disfunção da proteína Tau serem as mais aceites atualmente, a complexidade da DA é tal que, ao longo dos anos, têm surgido teorias complementares com o objetivo de justificar os diversos mecanismos neurotóxicos da doença.

A 1ª de todas foi a hipótese colinérgica, na qual a DA tinha como causa uma diminuição da atividade colinérgica a nível cerebral (a ACh é um Nt importante no processo de aprendizagem e na memória). No entanto, o facto de inibidores da acetilcolinesterase (AChE) não possuírem qualquer efeito curativo atuando apenas ao nível da sintomatologia da doença, levou a que esta teoria perdesse credibilidade como sendo a causa da doença. Além da disfunção colinérgica, o glutamato é outro neurotransmissor com a homeostase comprometida na DA, gerando-se assim fenómenos de excitotoxicidade. Contudo, à semelhança do que acontece com a ACh, a memantina, um inibidor dos NMDA, também possui ação apenas a nível sintomatológico, não se acreditando por isso que a disfunção glutamatérgica seja uma causa da doença (25 e 26).

A hipótese inflamatória defende que na DA se verifica um estado inflamatório crónico, tendo este um papel preponderante na fisiopatologia da doença. Com o envelhecimento, há uma perda progressiva das funcionalidades do sistema imunitário, tornando-se as células imunitárias senescentes (posteriormente removidas por mecanismos fagocitários). De facto, na DA há uma reação inflamatória mediada pela microglia e astrócitos, que produzem citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas, espécies reativas de oxigénio (ROS), óxido nítrico, fatores do complemento e proteína C reativa, que, por sua vez, vão induzir danos neuronais. Diversos estudos apontam para a capacidade das placas β -amiloides induzirem uma hiperreatividade da microglia, contudo outros indicam que há ocorrência de um estado pró-inflamatório antes do surgimento das placas neuríticas. O *timing* do início destes processos inflamatórios é ainda uma questão que está a ser investigada, sendo apenas certo o papel preponderante que este estado inflamatório crónico tem na doença (27 e 28).

A hipótese do *stress* oxidativo e do papel central da disfunção mitocondrial na sua génese, é outra das teorias fisiopatológicas da DA que conta com numerosas evidências. Na

DA, a peroxidação lipídica (ataque aos lípidos por parte das ROS) está fortemente aumentada, dando origem à formação de aldeídos eletrofílicos (caso do 4-hidroxinonenal) que estão presentes em diversas zonas do cérebro de indivíduos que possuem a doença. Para além disto, a oxidação proteica (pelo ataque direto das ROS) está também ela aumentada, verificando-se ainda a ocorrência de danos oxidativos no ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA). Um indivíduo com MCI apresenta uma diminuição nos níveis de antioxidantes enzimáticos (por exemplo a superóxido dismutase e a catalase) e não enzimáticos (por exemplo a vitamina C, A e E e a luteína). Associado a isto, há ainda diversos marcadores oxidativos que se encontram aumentados, o que, tendo em conta que indivíduos com MCI possuem maior probabilidade de desenvolver DA, sugere que o stress oxidativo possui um papel central na fisiopatologia da doença. Importa ainda referir que a mitocôndria é o organelo central neste processo todo, visto ser a responsável pela produção da grande maioria das ROS (cerca de 90%). Assim, acredita-se que devido a fatores genéticos, ambientais e/ou metabólicos há uma diminuição na capacidade funcional da mitocôndria face às alterações normais do envelhecimento, o que por sua vez induz a sua disfunção crónica, gerando-se um ciclo vicioso que vai provocar neurodegeneração (Figura 3) (29).

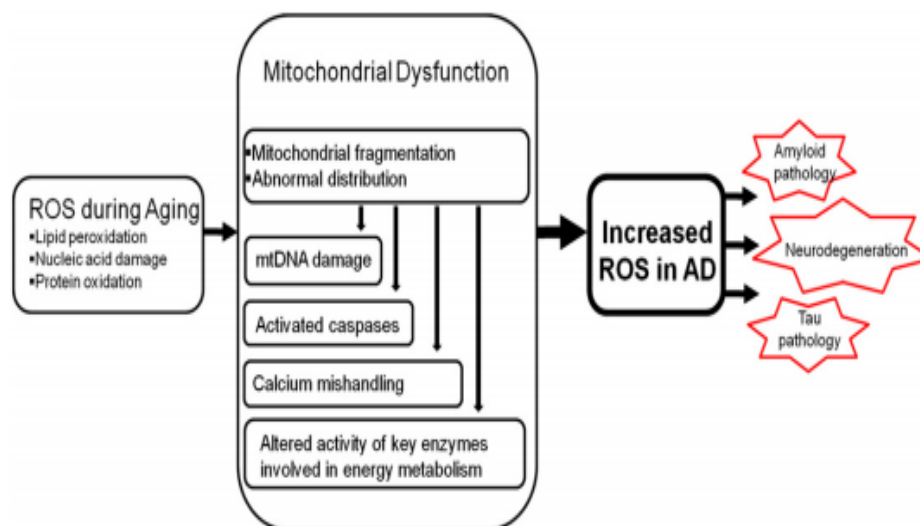


Figura 3. Papel central da mitocôndria no stress oxidativo (29).

Mais recentemente, surgiu a teoria que indica que a DA pode representar uma forma neurológica específica de diabetes, designada por DM tipo III. Estudos indicam que um indivíduo com DA possui quer um aumento da resistência à insulina e ao fator de crescimento semelhante à insulina (*Insulin Growth Factor*, IGF), quer concentrações deficientes dos mesmos, sugerindo assim que a DA se trata de uma doença neuroendócrina na qual o

cérebro apresenta um déficit no metabolismo energético da glucose. Além disso, defende-se ainda que a DM tipo II é um fator de risco para o desenvolvimento de DA, podendo funcionar esta como um cofator da doença (potenciando a sua progressão). Todos estes factos são apoiados por resultados de que o decaimento cognitivo é estabilizado/melhorado com a administração de terapêutica antidiabética (por exemplo com insulina nasal e glitazonas) (30).

3.4. Diagnóstico

A área do diagnóstico da DA tem sido uma das mais intensivamente investigadas, visto ser reconhecida a tremenda importância da deteção precoce da doença na sua gestão e na eficácia da terapêutica administrada (5 e 31).

Atualmente, já é possível obter um diagnóstico de DA com um elevado grau de certeza (cerca de 90%). Este processo baseia-se, primeiramente, numa avaliação médica da função cognitiva, envolvendo exames físicos, medições laboratoriais, avaliação do histórico pessoal, um exame neuropsicológico e ainda testes cognitivos (como o mini-exame do estado mental, MMSE), sendo a presença de um familiar próximo no processo de avaliação importante porque este pode prestar informações relevantes sobre alterações comportamentais do doente. A utilização de técnicas de imagiologia como a Tomografia Computorizada (TAC) e a Ressonância Magnética (RM) tem também sido bastante útil na distinção entre a DA e outras possíveis causas de demência (por exemplo um tumor ou um Acidente Vascular Cerebral) (5 e 31).

Mais recentemente, outra técnica imagiológica, a Tomografia por Emissão de Positrões (PET), tem apresentado resultados interessantes. O tipo de PET mais utilizado é o que recorre ao uso do Composto B de Pittsburgh (PiB), um composto radioativo que tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), possuindo grande afinidade para as fibrilas de A β . A PET tem a capacidade de identificar fases muito precoces da DA, contudo como envolve o uso de compostos radioativos esta é ainda uma técnica que precisa de ser melhor avaliada (5 e 31).

Dentro do perfil de biomarcadores característicos da DA, a composição do LCR em A β 42, T-Tau (Tau total) e P-Tau (Tau fosforilada) tem obtido resultados promissores. Os investigadores acreditam que um doente que esteja a desenvolver DA, possui, cerca de 15 anos antes do início da sintomatologia, uma redução nos níveis de A β 42, bem como níveis aumentados de P-Tau e T-Tau no LCR, sendo este designado como o perfil da doença no

LCR. Os baixos níveis de A β 42 no LCR refletem a deficiente capacidade de eliminação e crescente deposição do mesmo a nível cerebral, sendo que, os elevados níveis de P-Tau e T-Tau parecem estar associados ao grau de neurodegeneração existente. Desta forma, esta pode ser uma ferramenta importante quer para o diagnóstico, quer para a medição do grau de progressão da doença. Contudo para esta análise é necessária uma punção lombar, um método invasivo e dispendioso, que é o principal inconveniente desta técnica (31 e 32).

Um dos principais desafios para os investigadores da DA é, sem dúvida, encontrar uma forma de deteção precoce e precisa da doença. Se por um lado os indivíduos portadores de DA apenas atribuem importância à sintomatologia demasiado tarde, por outro o facto de a maior parte dos biomarcadores não serem exclusivos da DA são os principais obstáculos a transpor. Uma solução capaz de ultrapassar estes problemas conduzirá a um diagnóstico precoce com conseqüente melhoria da efetividade terapêutica, o que iria trazer uma melhor qualidade de vida quer para o doente quer para as pessoas que lhe são próximas (5, 31 e 32).

4. Terapêutica da doença

Infelizmente hoje em dia as opções terapêuticas para a DA são ainda muito limitadas, não existindo cura para a mesma. A opção mais eficaz parece ser a que alia a terapêutica não farmacológica e a farmacológica, tendo em vista o retardar da perda das funções cognitivas, melhorando a sintomatologia do doente e conseqüente a sua qualidade de vida. Assim, é urgente melhorar o leque de opções terapêuticas contra a doença, estando por isso numerosas novas estratégias terapêuticas (em especial as farmacológicas) em desenvolvimento, algumas delas já em fase de ensaios clínicos.

4.1. Terapêutica não farmacológica

A terapêutica não farmacológica no plano da DA engloba um conjunto de intervenções que visam potenciar ao máximo o desempenho cognitivo, a independência e o bem-estar do doente. Dentro das atividades desenvolvidas destacam-se a terapia cognitiva, a estimulação emocional e social, o exercício físico, a alimentação e a musicoterapia (2 e 5).

A terapia cognitiva destina-se a pessoas com formas ligeiras a moderadas da doença, sendo estas sujeitas a exercícios de memória, resolução de problemas aritméticos e outros envolvendo puzzles e palavras. Estudos comprovam que este tipo de atividades pode melhorar a *performance* cognitiva dos doentes, sendo fundamental os mesmos serem altamente personalizados, isto é, adaptados à condição mental de cada doente, de forma a não se gerarem situações de stress e frustração (2, 5 e 33).

Outra opção terapêutica com resultados comprovados é a estimulação física, social e emocional dos doentes, incentivando-os a realizar atividades coletivas (como cozinhar ou partilhar ideias sobre um determinado tema) e exercícios físicos que melhorem a agilidade, a força e o equilíbrio. Doentes que realizam este tipo de atividades não só diminuem a sua apatia, como apresentam melhorias na *performance* das atividades diárias (5 e 33).

Além destas terapias, hipóteses como a adoção de uma alimentação saudável e a musicoterapia contam também com alguns estudos interessantes, porém ainda insuficientes.

À semelhança do que ocorre com as terapêuticas farmacológicas disponíveis, nenhuma destas terapias não-farmacológicas demonstrou capacidade para travar a evolução da DA, no entanto estas medidas apresentam potencial para melhorar a qualidade de vida dos doentes, sendo necessária uma maior investigação para confirmar a sua eficácia terapêutica (2, 5 e 33).

4.2. Terapêutica farmacológica aprovada

Atualmente, a terapêutica farmacológica disponível para a DA não permite retardar a perda neuronal, exercendo a sua ação apenas na sintomatologia da doença. Os fármacos em questão atuam ao nível da neurotransmissão, melhorando, mesmo que de forma temporária, os sintomas associados à doença. Existem essencialmente duas classes de fármacos aprovados para a DA: os inibidores da Acetilcolinesterase (IACHe – rivastigmina, donepezilo e galantamina) e os antagonistas dos recetores glutamatérgicos NMDA (memantina) (4, 7 e 33).

Os IACHe são um grupo de fármacos cujo mecanismo de ação se baseia na inibição da atividade da AChE, uma enzima que hidrolisa a ACh. Desta forma, há um aumento dos níveis de ACh na fenda sinática, permitindo uma maior estimulação dos recetores colinérgicos pós-sinápticos. Esta melhoria na atividade colinérgica traduz-se em benefícios no desempenho cognitivo e comportamental. O 1º destes fármacos a ser aprovado para o tratamento da DA foi a tacrina, um IACHe reversível que apresentou eficácia interessante, contudo os seus potentes efeitos secundários levaram a que este deixasse de ser prescrito. Mais recentemente, surgiram os IACHe de 2ª geração, o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina, sendo geralmente bem tolerados. O donepezilo é um inibidor reversível altamente seletivo da AChE, sendo o único IACHe com uso aprovado em situações severas da DA. Por sua vez, a rivastigmina é um inibidor pseudo-reversível quer da AChE, quer da butirilcolinesterase (outra enzima envolvida na degradação da ACh), o que pode prolongar o benefício do tratamento. Além disso, importa referir que este é também o único IACHe disponível sob a forma de adesivo transdérmico. Por fim, a galantamina é também um inibidor reversível da AChE, apresentando ainda ação na modulação alostérica dos recetores nicotínicos. Estes três fármacos são, geralmente, bem tolerados, sendo os efeitos secundários mais usuais a diarreia, hipotensão, vômitos e eventualmente bradicardia. Apesar de variarem no seu perfil farmacocinético, os três apresentam eficácia semelhante, apresentando evidências de melhorias modestas durante um período limitado de tempo na sintomatologia associada à doença, sendo por isso muito prescritos em indivíduos com DA (7, 33 e 34).

A outra alternativa terapêutica com ação sobre a neurotransmissão é a memantina, um antagonista não competitivo dos recetores NMDA. Trata-se de um fármaco geralmente bem tolerado, que inibe fenómenos excitotóxicos devido à sobreestimulação dos recetores NMDA. Desta forma, há uma diminuição no influxo excessivo de cálcio nos neurónios pós-sinápticos, não se ativando as vias de sinalização neurotóxicas subsequentes. Posto isto,

vários estudos comprovam a utilidade deste fármaco na estabilização/retardamento das alterações comportamentais e cognitivas características da DA, estando por isso o seu uso aprovado em formas moderadas e severas da doença. Além disso, a associação entre um IChE (normalmente o donepezilo) e a memantina mostrou ser mais eficaz no retardar do declínio funcional e cognitivo da doença, comparativamente com o uso de apenas um IChE (7 e 35).

4.3. Terapêutica baseada no peptídeo A β

O peptídeo A β é uma molécula essencial na patogénese da DA, quer seja através dos seus oligómeros solúveis, quer seja através das suas placas senis. Assim sendo, este apresenta-se como um alvo central na terapêutica da doença, tendo os investigadores ao longo dos últimos anos dedicado especial atenção à redução dos níveis deste peptídeo. A diminuição da toxicidade dos efeitos provocados por A β pode ser feita através de três formas: diminuindo a sua produção, inibindo a sua agregação ou aumentando a sua *clearance* (4 e 5).

4.3.1. Inibição da γ e β -secretase e ativação da α -secretase

Dentro dos fármacos que diminuem a produção de A β , temos os que atuam ao nível das enzimas que intervêm no processo de clivagem da APP. Assim, podemos recorrer à inibição de enzimas que fazem parte da via amiloidogénica, isto é, a β e γ -secretase, ou podemos recorrer à estimulação da enzima que processa a APP de forma não amiloidogénica, isto é, a α -secretase (4 e 21).

A diminuição da clivagem amiloidogénica via inibição da γ -secretase tem sido bastante testada ao longo dos últimos anos. O semagacestat, uma pequena molécula com ação inibidora sobre a γ -secretase, demonstrou possuir um efeito dependente da dose na diminuição da produção de A β , contudo um ensaio clínico de fase III teve que ser precocemente terminado devido aos fortes efeitos secundários que se fizeram sentir (cancro de pele e infeções). Aproximadamente na mesma altura, o tarenflurbil, um enantiómero do flurbiprofeno com propriedades moduladoras da atividade da γ -secretase, apresentou também a capacidade de bloquear seletivamente a clivagem proteolítica da APP, contudo, num ensaio clínico de fase III, o mesmo demonstrou resultados decepcionantes. Na base destes resultados acredita-se que esteja o fraco perfil farmacocinético da molécula, apresentando baixa potência e pouca capacidade para atravessar a BHE. Desta forma, a

complexidade da estrutura da γ -secretase (4 subunidades proteicas) e o facto de a mesma estar envolvida na clivagem de outros substratos fisiologicamente importantes, são os principais fatores que têm condicionado o desenvolvimento deste tipo de moléculas (36 e 37).

Por sua vez, a BACE1 é a outra enzima proteolítica envolvida na clivagem amiloidogénica da APP, sendo a responsável pelo primeiro passo da formação do peptídeo A β . Como tal, a BACE1 é também um potencial alvo terapêutico no tratamento da DA. Num ensaio clínico de fase I o LY2886721, um inibidor da BACE1, demonstrou capacidade para diminuir os níveis de A β 42 e A β 40, no entanto um posterior estudo de fase II fez com que a pesquisa deste fármaco fosse descontinuada, devido à sua hepatotoxicidade. Mais recentemente, o gigante multinacional Merck, lançou o MK8931, também designado por verubecestat, um potente inibidor da BACE1 que em ensaios de fase I apresentou propriedades muito interessantes na redução de A β . Esta molécula está atualmente em ensaio de fase III para doentes na fase pré-clínica da doença, tendo já em fevereiro do presente ano a Merck descontinuado o seu ensaio de fase III desta molécula em doentes com formas ligeiras a moderadas da DA. De uma aliança entre a Astrazeneca e a Lilly surgiu recentemente outra molécula inibidora da BACE1 que se encontra em ensaio clínicos de fase III: o AZD-3293. No entanto, tendo em conta descobertas recentes de novos substratos da BACE1 envolvidos em processos neurológicos fundamentais (mielinização, ativação de canais iónicos, migração neuronal), bem como o tamanho extenso do seu domínio catalítico (moléculas maiores têm dificuldade crescente em atravessar a BHE) podemos concluir que apesar de existirem moléculas em fases de investigação com um potencial terapêutico bastante promissor, o lançamento no mercado de um inibidor da BACE1 seguro e eficaz é ainda um desafio por ultrapassar por parte da comunidade científica (38, 39 e 40).

A α -secretase é a enzima que cliva a APP por via não amiloidogénica, cindindo a molécula numa zona intermédia da sequência característica de A β . O etazolato, um modulador dos recetores do GABA, aparentou exercer também uma ação estimuladora sobre a atividade da α -secretase, diminuindo desta forma a formação de A β e induzindo a produção de sAPP α , cujos efeitos neuroprotetores são conhecidos. Através de um ensaio clínico de fase II, esta molécula apresentou-se segura e bem tolerada, estando a sua eficácia clínica a ser testada (41).

4.3.2. Inibidores da agregação de A β

De acordo com estudos recentes, a toxicidade de A β está relacionada com os pequenos oligómeros deste peptídeo. Assim, além da inibição da produção dos monómeros de A β , a inibição da sua agregação sob a forma de pequenos oligómeros é outra potencial estratégia terapêutica da doença. Como tal, os inibidores da agregação de A β são opções que têm sido investigadas, em especial os inibidores da agregação da sua forma mais tóxica, A β 42, no entanto os resultados têm ficado aquém do esperado (43).

O PBT2 é um quelante metálico que se liga aos iões de cobre e zinco (que funcionam como catalisadores da agregação de A β), impedindo por consequência a agregação de A β em oligómeros. Esta molécula aparentou inicialmente ter benefícios cognitivos, contudo num posterior ensaio de fase II os mesmos benefícios não foram confirmados, o que conduziu ao abandono da investigação. Outra molécula com propriedades interessantes é o Tramiprosato, cujo mecanismo de ação se baseia na sua capacidade em se ligar aos monómeros solúveis de A β , impedindo a sua agregação. Apesar de diminuir os níveis de A β 42 no LCR, o facto de num ensaio clínico de fase III não ter apresentado melhorias significativas a nível cognitivo levou ao término da sua investigação (42 e 43).

4.3.3. Imunoterapia com alvo A β

As estratégias terapêuticas com o objetivo de eliminar o A β do cérebro consistem, essencialmente, na remoção direta por imunização ativa ou passiva (Figura 4) (43).

A imunização ativa é um processo que tem por base a vacinação de com um antigénio específico juntamente com um adjuvante, induzindo consequentemente uma resposta imune (humoral e celular), de longa duração, contra esse mesmo antigénio. No caso da imunoterapia cujo alvo é o peptídeo A β , o antigénio é, normalmente, um oligómero de A β sintético (43).

O primeiro processo de vacinação com peptídeos sintéticos de A β surgiu no início do presente milénio, com o AN1792. O AN1792 era constituído por uma forma sintética de A β 42 juntamente com um adjuvante indutor da resposta imune (o QS21). Este fármaco foi sujeito a um ensaio clínico de fase II em indivíduos com formas ligeiras a moderadas da doença, contudo o mesmo foi prematuramente interrompido em janeiro de 2002, pois alguns pacientes desenvolveram meningoencefalite. Estudos *post-mortem* revelaram que ocorreu remoção das placas neuríticas, no entanto não foram relatados benefícios cognitivos

significativos comparativamente com um placebo. Esta é uma das evidências mais fortes de que a remoção das placas neuríticas de A β não é suficiente para provocar melhorias cognitivas. Um posterior estudo de *follow up* em doentes que se submeteram a este ensaio, evidenciou uma melhoria funcional e um menor grau de dependência em indivíduos que responderam positivamente à vacinação, ou seja, que produziram uma resposta imunológica vigorosa. Os efeitos secundários deste estudo são atribuídos a uma resposta inflamatória medida por células T. Estes resultados obtidos com o AN1792 foram considerados encorajadores, e a partir daí os investigadores focaram-se na obtenção de compostos que ativassem as células B (com conseqüente produção de anticorpos), tentando minimizar ao máximo o envolvimento das células T (43 e 44).

Várias vacinas de 2ª geração têm sido desenvolvidas recorrendo ao uso de pequenos fragmentos de A β , (em especial da região n-terminal, pois é esta a porção reconhecida pelas células B), um transportador para facilitar a passagem da BHE e uma molécula adjuvante. Dentro destes destacam-se o CAD106, o ACC001 e os Affitopes AD01 e AD02 (já descontinuado em 2014) tendo sido sujeitos a ensaios clínicos de fase I e II, dos quais surgiram resultados interessantes, que aliam uma eficaz remoção de A β a um maior perfil de segurança (44 e 45).

Mais recentemente, surgiram as vacinas de DNA. Este tipo de terapêutica baseia-se na injeção de DNA codificador de A β 42, sendo posteriormente este processado pela maquinaria celular do hospedeiro, induzindo uma resposta imune essencialmente mediada por células Th2. Alguns estudos em modelos animais demonstraram propriedades interessantes deste tipo de vacinas na redução dos níveis de A β e do número de placas neuríticas a nível cerebral, sendo necessários estudos clínicos para avaliar a viabilidade deste tipo de terapêutica (44 e 45).

A imunização ativa consegue aliar uma resposta imune natural com quantidades detetáveis de anticorpos durante longos períodos de tempo, a um número reduzido de administrações. No entanto, este tipo de terapêutica induz uma resposta imune policlonal, pois há o reconhecimento de vários epítomos da proteína utilizada, bem como que variável, visto estar dependente das condições do sistema imunológico o indivíduo em questão. Esta última questão é particularmente importante na população idosa, pois o sistema imunológico possui um considerável número de células senescentes (46 e 47).

A imunoterapia passiva surgiu como uma alternativa mais segura, controlada e eficaz à imunoterapia ativa. Esta técnica baseia-se na administração direta de anticorpos humanizados

pré-formados exogenamente contra os peptídeos de A β . Por sua vez, estes anticorpos têm a capacidade de promover um aumento da remoção deste peptídeo, através dos seguintes processos: estimulação da fagocitose pelas células da microglia, impedimento da sua agregação, neutralização da sua toxicidade e ainda através da captação dos peptídeos de A β livres no sangue, gerando um gradiente de concentração que faz com que estes se movam desde as suas reservas neurológicas para a corrente sanguínea, sendo posteriormente eliminados (47 e 48).

O bapineuzumab foi o 1º anticorpo monoclonal a ser desenvolvido, reconhecendo este o epítipo linear da zona N-terminal de A β , ligando-se por consequência a todas as formas deste peptídeo. Este fármaco, apresentou capacidade quer para reduzir os níveis cerebrais de A β , quer para diminuir os níveis de P-Tau no LCR em modelos animais. Estudos posteriores de fase II e fase III apresentaram resultados desapontantes, verificando-se ainda situações de edema vasogénico, tendo a sua pesquisa sido abortada (47 e 48).

Posteriormente surgiu o solanezumab, desenvolvido pela Lilly, que reconhece o epítipo linear na zona central de A β . Assim, o solanezumab liga-se preferencialmente a formas solúveis de A β , não se ligando às formas agregadas deste. Em estudos de fase III, este anticorpo monoclonal, não atingiu os *endpoints* cognitivos e funcionais, contudo, numa análise posterior, foi detetado uma redução do declínio cognitivo em doentes com formas ligeiras de DA. Foi desenvolvido um estudo tendo como objetivo avaliar a eficácia desta terapêutica em indivíduos com DA ligeira, tendo sido os seus resultados conhecidos nos finais de novembro do ano passado. Ao contrário do que anteriormente havia sido indicado, o solanezumab mostrou-se incapaz de produzir melhorias significativas a nível funcional e cognitivo em doentes com formas ligeiras de DA (47 e 48).

Apesar dos resultados dececionantes obtidos, este tipo de terapêutica tem continuado a ser investigada. Recentemente, mais alguns anticorpos têm sido desenvolvidos, obtendo resultados bastante animadores. Dentro destes fármacos destacam-se o Gantenerumab (um anticorpo totalmente humanizado), o BAN2401, o Crenezumab e o Aducanumab, que se encontram em estudos clínicos de fase II e III (48).

A imunoterapia passiva é uma das terapêuticas com mais potencial no tratamento da DA, apresentando diversas vantagens, nomeadamente o facto de poder ser interrompida a sua administração aquando o surgimento de reações adversas e ainda a possibilidade de se selecionarem epítipos específicos. No entanto, esta terapêutica também possui alguns problemas, destacando-se o elevado número de administrações que são necessárias

(tornando-a numa opção substancialmente mais cara e menos prática) e ainda a ocorrência de anti-anticorpos que podem anular a eficácia da terapêutica (47 e 48).

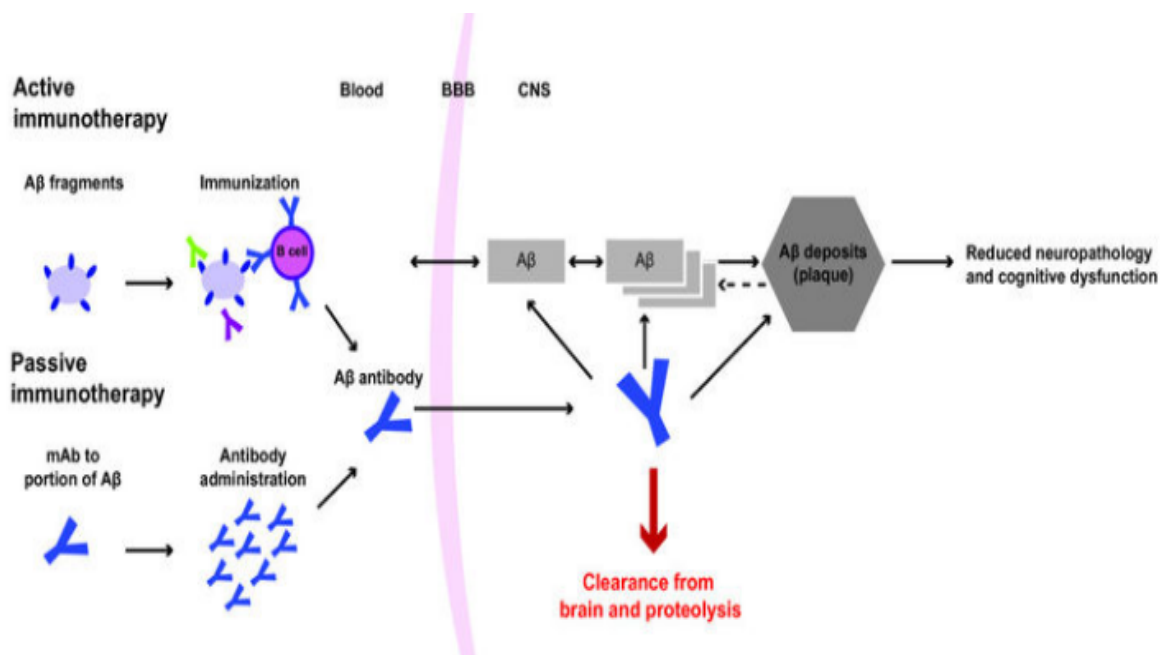


Figura 4. Imunoterapia na Clearance de A β (46).

O uso de imunoglobulinas obtidas a partir do plasma de indivíduos saudáveis é também uma opção terapêutica que tem sido investigada para a DA. Este tipo de terapia recorre a anticorpos policlonais contra o peptídeo A β existentes no plasma de indivíduos saudáveis (os mesmos encontram-se diminuídos em casos de DA). Exemplos desta terapêutica são o Gammagard e o Octagem, sendo que em estudos de fase II e III com doentes com formas ligeiras a moderadas da doença conclui-se que estes tinham a capacidade de interferir com os níveis de A β plasmáticos e cerebrais, no entanto não demonstraram capacidade para retardar de forma significativa a progressão da doença. De acordo com estes resultados, mais estudos são necessários de forma a avaliar o potencial deste tipo de terapêutica (47 e 48).

4.4. Terapêutica baseada na disfunção da TAU

As NTFs de Tau hiperfosforilada são outra das lesões características da DA. Face aos sucessivos resultados desapontantes obtidos através das terapias focadas no peptídeo A β , um crescente número de investigadores tem defendido que a disfunção da Tau pode ser um alvo terapêutico de excelência. Assim, e tendo em conta a hipótese de que a disfunção da Tau se correlaciona melhor com o declínio cognitivo do que a hipótese amiloide, surgiram fármacos que atuam ao nível da disfunção da Tau (figura 5), nomeadamente os moduladores

do seu grau de fosforilação, os inibidores da sua agregação, os estabilizadores dos microtúbulos, os que promovem uma diminuição dos níveis de P-Tau e a imunoterapia (49 e 50).

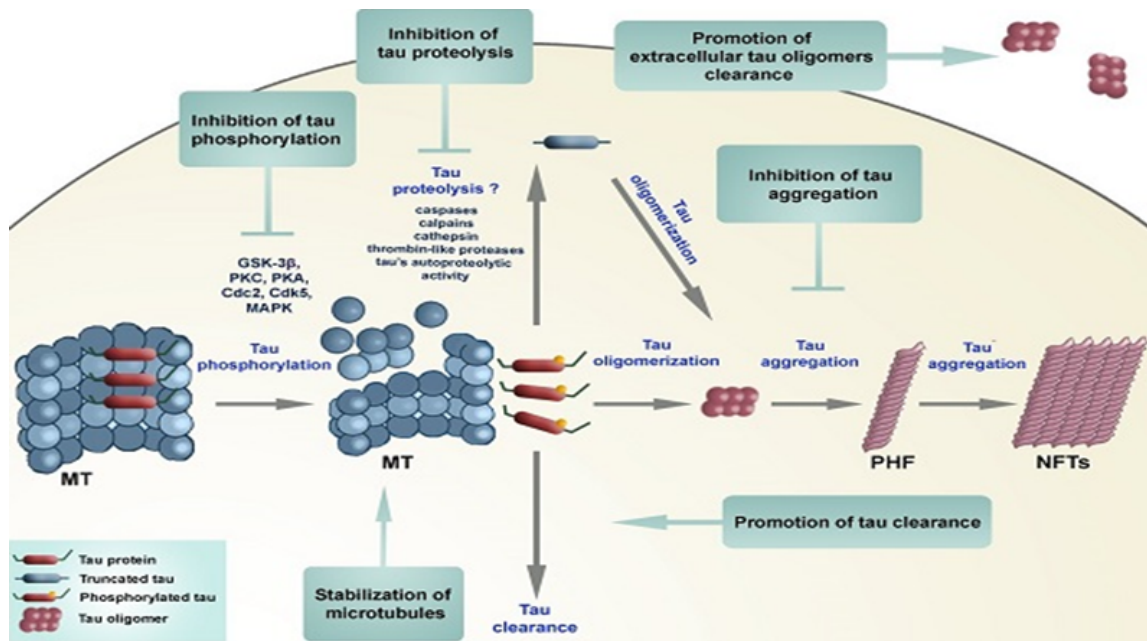


Figura 5. Alvos terapêuticos envolvendo a Tau (20).

4.4.1. Moduladores da fosforilação da Tau

A disfunção da proteína Tau tem por base o seu excessivo grau de fosforilação. Este surge como o resultado do desequilíbrio entre a atividade das cinases e fosfates que modulam o seu grau de fosforilação, provocando a destabilização da sua ligação aos microtúbulos. As principais proteínas cinases que fosforilam a Tau são a cinase-3 da síntese do glicogénio (GSK3) e a cinase-5 dependente de ciclina (CDK-5) (50).

O lítio, usado no tratamento de doenças psicóticas, e o valproato, são dois inibidores da GSK-3. O lítio apresentou capacidade para diminuir os níveis de Tau hiperfosforilada em estudos animais, assumindo-se assim como um potencial agente terapêutico para a DA. Num estudo realizado posteriormente em indivíduos com MCI com défice de memória, o lítio apresentou uma redução nos níveis de P-Tau no LCR e ainda um efeito protetor no que diz respeito à progressão para um estado de demência. Posto isto, a utilização de lítio em doses mais pequenas do que as utilizadas na terapêutica psicótica, apresentou melhorias cognitivas em indivíduos com MCI e com DA, justificando-se a realização de novos estudos com amostras maiores, de forma a avaliar a eficácia e segurança deste tratamento (22, 50 e 51).

O Tideglusib é outro inibidor da GSK-3, que reduz a hiperfosforilação da TAU, com resultados promissores. Num estudo de fase II ele demonstrou ser, regra geral, seguro e

bem tolerado. Para além disso, este mesmo estudo reportou melhorias cognitivas nos doentes tratados com Tideglusib em vez de placebo, quando avaliados pelo MMSE. Este estudo foi realizado numa amostragem não significativa, sendo necessários mais estudos para comprovar estes resultados previamente obtidos (22).

4.4.2. Inibidores da agregação da Tau

Em condições normais a Tau é uma proteína bastante solúvel não formando agregados. No entanto, quando hiperfosforilada, esta tem tendência para agregar, formando oligómeros e fibrilas que posteriormente se acumulam sob a forma de NFTs insolúveis. Posto isto, e face às recentes evidências de que as formas tóxicas de Tau correspondem aos seus intermediários oligoméricos, a inibição da agregação da Tau é um possível alvo terapêutico interessante nas tauopatias (que incluem a DA) (50 e 53).

O azul de metileno é um inibidor da agregação da Tau, tendo demonstrado num estudo de fase II, após 50 semanas de tratamento em doentes com formas ligeiras e moderadas de DA, estabilizar a progressão da doença. Mais recentemente e tendo por base o azul de metileno, surgiu um novo fármaco mais estável, com maior biodisponibilidade e menos tóxico, o LMTX. Este foi submetido a ensaios de fase II e III tendo em vista a avaliação da sua efetividade terapêutica na DA e na demência fronto-temporal. Os primeiros resultados de um estudo de fase III foram conhecidos no ano passado. Nesse mesmo estudo o LMTX não atingiu os seus endpoints primários devido ao facto de não apresentar melhorias em doentes com terapêutica combinada (com IChE ou Memantina). No entanto, em monoterapia, este mostrou-se capaz de diminuir a progressão da DA em doentes com formas ligeiras e moderadas da doença, apresentando melhorias em testes cognitivos e funcionais. Para além disso, verificou-se que indivíduos tratados em monoterapia com LMTX apresentaram um menor grau de atrofia cerebral (-38%). Face a estes resultados encorajadores, há já estudos a decorrer com o objetivo de avaliar a eficácia do LMTX em monoterapia (53 e 54).

4.4.3. Estabilizadores dos microtúbulos

De entre as principais funções biológicas da Tau, a estabilização dos microtúbulos é, muito provavelmente, a de maior relevo. Assim, fármacos que ajudem na estabilização dos microtúbulos, melhorando por consequência o transporte axonal e a função sináptica, são estratégias terapêuticas interessantes no tratamento da DA (55).

O paclitaxel, um fármaco frequentemente utilizado em situações tumorais, foi o 1º agente estabilizador dos microtúbulos a ser estudado. Em modelos animais com disfunção da Tau, este demonstrou ser capaz de restaurar o transporte axonal rápido, contudo face à dificuldade que este tem em atravessar a BHE, a investigação sobre o seu uso nesta área terapêutica acabou por não ser prosseguida (50 e 55).

Outro fármaco que se enquadra neste tipo de terapêutica é o davunetide. Trata-se de peptídeo de 8 aa com propriedades neuroprotetoras, atuando através da estabilização dos microtúbulos. Além disso, o davunetide é também um inibidor da GSK-3, tendo sido bem tolerado e apresentado efeitos positivos a nível cognitivo num estudo em indivíduos com MCI. No entanto, o falhanço numa investigação posterior relativa à sua eficácia em situações de Paralisia Supranuclear Progressiva, levou à suspensão do seu desenvolvimento (22 e 49).

4.4.4. Diminuição dos níveis de Tau

Outra estratégia terapêutica a abordar tendo em conta que, na DA se verifica um aumento dos níveis de Tau intracelular, é a diminuição dos seus níveis. Existem indícios que apontam que o mRNA da Tau se encontra aumentado na DA, surgindo desde logo a hipótese de recorrer à regulação da expressão de genes como opção terapêutica. Porém, apesar de teoricamente exequível, esta é ainda uma abordagem pouco explorada. Outro alvo terapêutico interessante na DA é a *Heat Shock Protein 90* (HSP90), uma chaperona fundamental nos processos de regulação da Tau. Já foi demonstrado que a inibição da HSP90 conduz a um aumento da degradação da Tau, contudo vários efeitos secundários foram registados. De facto, sabe-se hoje que a HSP90 está envolvida em diversos processos biológicos importantes, estando a investigação nesta área focada nos inibidores das suas co-chaperonas (56).

4.4.5. Imunoterapia com alvo Tau

A imunoterapia ativa com base na disfunção da Tau teve a sua 1ª demonstração de eficácia num estudo animal, onde foi introduzido um peptídeo de Tau com 30 aa, induzindo a produção de anticorpos específicos, tendo-se posteriormente verificado melhorias cognitivas.

A 1ª destas vacinas utilizadas foi a AADvac-I, constituída por fragmentos peptídicos sintéticos de Tau disfuncional e um adjuvante, o hidróxido de alumínio. Esta vacina foi

testada em modelos animais transgênicos, tendo demonstrado ser capaz de diminuir os níveis de Tau disfuncional e de provocar melhorias cognitivas. Os primeiros resultados de um estudo de fase I testando o AADvac-I em doentes com formas ligeiras a moderadas de DA foram divulgados no início deste ano. Este mostrou excelente capacidade imunogénica e um bom perfil de segurança. Para além disso, os doentes tratados com esta vacina apresentaram índices cognitivos estáveis durante 6 meses. Face a estes resultados promissores, um maior número de estudos irão ser desenvolvidos a fim de comprovar a eficácia desta terapêutica (55 e 57).

A ACI-35 é uma vacina lipossomal imunogénica, sendo constituída por um peptídeo sintético de Tau com 16 aa (estando dois deles fosforilados) e pelo MPLA (um adjuvante que potencia a resposta imunitária). Resultados de estudos pré-clínicos indicam que este apresenta um bom perfil de segurança, estando já a decorrer ensaios de fase I para averiguar a viabilidade desta opção terapêutica (55).

Por outro lado, a imunização passiva com ação sobre a disfunção da Tau baseia-se no desenvolvimento de anticorpos contra espécies oligoméricas e fosforiladas de Tau. Foram já testados em animais anticorpos contra o epítipo PHD-I (resíduo serina 396 e serina 404 fosforilados), verificando-se uma diminuição da disfunção da Tau e do decaimento cognitivo associado. Um anticorpo que já foi testado em ensaios clínicos foi o RG7345, da farmacêutica suíça Roche, contudo em 2015 face a resultados negativos num estudo, a sua investigação foi descontinuada (58).

A imunoterapia anti-tau é uma estratégia terapêutica com potencial no tratamento não só da DA, mas também das restantes tauopatias. Já foram realizados alguns ensaios clínicos com este tipo de fármacos, verificando-se a existência de várias espécies tóxicas de Tau. Assim, o sucesso desta terapêutica está dependente do entendimento sobre o papel que as várias espécies de Tau têm na fisiopatologia destas doenças, apresentando-se os biomarcadores do LCR como indicadores fundamentais para avaliar a efetividade desta terapêutica (58).

4.5. Outras opções terapêuticas

Atualmente, os únicos fármacos aprovados para o tratamento da DA são os IACHÉ e a memantina. Contudo, para além dos progressos feitos para a obtenção de novas estratégias terapêuticas baseadas quer no peptídeo A β , quer na disfunção da proteína Tau, têm também sido investigados um leque alternativo de fármacos. Estes, que pretendem fazer

frente a alguns dos mecanismos neurotóxicos da doença, incluem a vitamina E, o extrato de Ginkgo Biloba, a terapia hormonal de substituição e a insulina nasal.

Tendo em conta o papel importante que o stress oxidativo tem na patogénese da DA, o recurso a terapêuticas antioxidantes tem sido averiguado. A vitamina E (α -tocoferol) é um potente antioxidante que possui algumas evidências de atrasar a progressão da DA. No entanto, para além das limitações dos estudos que indicaram este possível efeito benéfico na cognição, existem ainda outros que obtiveram resultados negativos. Assim, tendo em conta estes dados manifestamente insuficientes, mais estudos adequadamente conduzidos são necessários para avaliar a viabilidade deste tipo de terapêutica (59 e 60).

O extrato de Ginkgo Biloba (EGb 761) é outra alternativa terapêutica, que para além de propriedades antioxidantes, possui ainda um efeito vasodilatador e fluidificante sanguíneo. Trata-se de um dos medicamentos mais prescritos para situações de demência ligeira, estando inclusivamente aprovado para o tratamento da DA na Alemanha. Esta terapêutica é potencialmente benéfica para a melhoria quer das capacidades cognitivas, quer das capacidades funcionais, sendo que, apesar disso, é necessária mais investigação para comprovar a eficácia e segurança desta terapêutica (59 e 61).

Diabetes tipo III é um conceito relativamente recente que defende que a DA se trata de uma forma de diabetes a nível cerebral, verificando-se uma diminuição dos níveis de insulina e um aumento da insulinoresistência. Assim, a administração de insulina por via intra-nasal tem sido investigada no tratamento da DA. Num estudo recente foi demonstrado que a insulina provoca melhorias ao nível da memória em indivíduos com MCI ou DA. Nesse mesmo estudo, a insulina apresentou um bom perfil de segurança, tendo-se verificado uma manutenção do volume de zonas cerebrais afetadas pela DA e uma melhoria no metabolismo cerebral da glucose. Assim, esta apresenta-se como uma opção terapêutica muito promissora no tratamento da DA, sendo necessária mais pesquisa para validar estes resultados (62).

Para além destas acima mencionadas, outras opções terapêuticas têm sido testadas quer no tratamento, quer na prevenção da DA. Dentro destas incluem-se os suplementos ricos em ácidos gordos ómega 3, as estatinas (amplamente utilizadas na hipercolesterolemia), os AINEs, a melatonina e diversos medicamentos utilizados em casos de hipertensão arterial. Contudo, os resultados apresentados são manifestamente insuficientes, não tendo nenhuma delas apresentado eficácia comprovada para situações de DA.

5. Conclusão

A DA é a causa mais comum de demência, tendo sofrido ao longo dos últimos anos um aumento substancial da sua prevalência, apresentando-se nos dias de hoje como um grave problema de saúde pública à escala mundial.

Os mecanismos fisiopatológicos que estão na base da DA ainda não estão completamente esclarecidos. Durante décadas, a teoria da cascata β -amiloide foi amplamente aceite pela comunidade científica, no entanto de acordo com as várias lacunas da mesma, alguns mecanismos alternativos que explicam os fenómenos neurotóxicos da doença têm surgido. Não descuidando a importância do peptídeo $A\beta$, a crescente importância da disfunção da proteína Tau, do stress oxidativo, do estado inflamatório crónico e da deficiente metabolização cerebral de glucose tem sido essencial para a obtenção de uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença.

A terapêutica farmacológica da DA é, nos dias de hoje, ainda bastante limitada, atuando as alternativas terapêuticas disponíveis apenas na sintomatologia da doença. Contudo, o campo da investigação da terapêutica farmacológica da DA tem crescido muito ao longo dos últimos anos, tendo mais de 200 moléculas atingido ensaios clínicos de fase II. Apesar de a maior parte delas terem falhado devido a problemas de eficácia terapêutica ou a efeitos secundários provenientes da sua administração, as boas notícias são que algumas têm apresentado resultados muito promissores, o que nos leva a acreditar que a investigação está no caminho certo

Em suma, enquanto futuro farmacêutico, esta monografia permitiu-me compreender de forma aprofundada as principais características da DA, com foco especial na terapêutica farmacológica disponível e nos vários agentes modificadores da doença que estão a ser desenvolvidos. De facto, a descoberta de terapêuticas que transformem a DA numa doença tratável e curável, é ainda um grande desafio para a comunidade científica. Desta forma, a investigação na área da DA tem um papel fundamental, para que, num futuro próximo, seja possível evitar a progressão da doença.

6. Bibliografia

1. KOROLEV IO. **Alzheimer's Disease: A Clinical and Basis Science Review.** Medical Student Research Journal. 2014; 04: 24-33.
2. ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **2016 Alzheimer's Disease Fact and Figures.** Alzheimer's & Dementia 2016. 12: 1-80.
3. MASTERS CL, BATEMAN R, BLENNOW K, ROWE CC, SPERLING RA, CUMMINGS J. **Alzheimer's Disease.** Nature Reviews Disease Primers. 2016; 1 15056: 1-18.
4. HUANG Y, MUCKE L. **Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies –** Cell. 2012; 148: 1204-1222.
5. HIPPIUS H, NEUNDORFER G. **The Discovery of Alzheimer's Disease.** Dialogues in Clinical Neuroscience. 2003; 5: 101-108.
6. FRANCIS PT. **The Interplay of Neurotransmitters in Alzheimer's Disease.** CNS Spectrums. 2005; 10: 6-9.
7. ZHOU X, LI Y, SHI X, MA C. **An overview on therapeutics attenuating amyloid B level in Alzheimer's disease: targeting neurotransmission, inflammation, oxidative stress and enhanced cholesterol levels.** American Journal of Translational Research. 2016; 8: 246-269.
8. SHANKAR GM, LI S, MEHTA TH, MUNOZ AG, SHEPARDSON NE, SMITH I, BRETT FM, FARELL MA, ROWAN MJ, LEMERE CA, REGAN CM, WALSH DM, SABATINI BL, SELKOE DJ. **Amyloid-b protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory.** Nature Medicine. 2008; 14: 837-842.
9. WESTMARK CJ. - **What's happening at synapses? The role of amyloid β -protein precursor and β -amyloid in neurological disorders.** Molecular Psychiatry. 2013; 18: 425-434.
10. PRILLER C, BAUER T, MITTEREGGER G, KREBS B, KRETZSCHMAR HA, HERMS J. **Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein.** The Journal of Neuroscience. 2006; 26: 7212-7221.
11. ZHENG H, KOO EH. **Biology and pathophysiology of the amyloid precursor protein.** Molecular Neurodegeneration. 2011: 6:27.

12. LAFERLA FM, GREEN KN, ODDO S. **Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease -Nature Reviews**. 2007; 8: 499-509.
13. KRISHNASWAMY S, VERDILE G, GROTH D, KANYEND L, MARTINS RN. **The structure and function of Alzheimer's gamma secretase enzyme complex**. Critical Reviews in Clinical Laboratory Science. 2009; 46: 282-301.
14. KUMAR A, SINGH A, EKAVALI. **A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update**. Pharmacological Reports. 2015; 67: 195-203.
15. JOSHI P, BENUSSI L, FURLAN R, GHIDONI R, VERDERIO C. **Extracellular vesicles in Alzheimer's disease: Friends or Foes? Focus on A β – vesicle interaction**. International Journal of Molecular Science. 2015; 16: 4800-4813.
16. MURPHY MP, LEVINE H. **Alzheimer's disease and the amyloid-b peptide**. Journal of Alzheimer's Disease. 2010; 19: 311-323.
17. VISWANATHAN A, GREENBERG SM. **Cerebral Amyloid Angiopathy in the Elderly**. Annals of Neurology. 2011;70: 871-880.
18. YAMADA M. **Cerebral Amyloid Angiopathy: Emerging Concepts**. Journal of Stroke. 2015; 17: 17-30.
19. IQBAL K, LIU P, GONG CX, IQBAL IG. **Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies - Current Alzheimer Research**. 2010; 7: 656-664.
20. SIMIC G, LEKO MB, WRAY S, HARRINGTON C, DELALLE L, MILOSEVIC NJ, BAZADONA D, BUEE L, SILVA R, GIOVANNI G, WISCHIK C, HOF PR. **Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies**. Biomolecules. 2016; 6: 6.
21. GIACOBINI E, GOLD G. **Alzheimer disease therapy – moving from amyloid b to tau**. Nature Reviews Neurology. 2013; 9: 677-686.
22. MEDINA M, AVILA J. **New perspectives on the role of tau in Alzheimer' disease. Implications for therapy**. Biochemical Pharmacology. 2014: 1-32.
23. SHAFIEI SS, MUNOZ MJG, CARRANZA DLC. **Tau Oligomers: Cytotoxicity, Propagation, and Mitochondrial Damage**. Frontiers in Aging Neuroscience. 2017; 9:1-9.

24. NISBET RM, POLANCO JC, ITNNER LM, GOTZ J. **Tau aggregation and its interplay with amyloid- β** - Acta Neuropathologica. 2015; 129: 207-220.
25. CRAIGA LA, HONG NS, McDONALD RJ. **Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease.** Neuroscience and Biobehavioral Reviews 2011; 35: 1397-1409.
26. KULLIJEWICZ NM, SYKOVA E, CHVATAL A, VERKHRATSKY A, RODRIGUEZ JJ. **Astrocytes and glutamate homeostasis in Alzheimer's disease: a decrease in glutamine synthetase, but not in glutamate transporter-1, in the prefrontal cortex.** ASN NEURO 2013; 5: 273-282.
27. MARTORANA A, BULATI M, BUFFA S, PELLICANO M, CARUSO C, CANDORE G, ROMANO GC - **Immunosenescence, inflammation and Alzheimer's disease.** - Longev Healthspan. 2012; 1: 1-10.
28. CORAY TW, ROGERS J. **Inflammation in Alzheimer Disease—A Brief Review of the Basic Science and Clinical Literature.** Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012; 2: 1-24.
29. WANG X, WANG W, LI L, PERRY G, LEE H, ZHU X. **Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease.** Biochimica et Biophysica Acta. 2014; 1842: 1240-1247.
30. DE LA MONTE SM, WANDS JR. **Alzheimer's Disease is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed.** Journal Diabetes Science and Technology. 2008; 2: 1101-1113.
31. ALBERDI A, AZTIRIA A, BASARAB A. **On the early diagnosis of Alzheimer's Disease from multimodal signals: A survey.** Artificial Intelligence in Medicine. 2016; 71: 1-29.
32. LU H, ZHU X, JIANQ T, YU J, TAN L. **Body fluid biomarkers in Alzheimer's disease .** Annals of Translational Medicine. 2015; 3: 1-15.
33. ENGELHARDT E, BRUCKI SMT, CAVALCANTI JLS, FORLENZA OV, LAKS J, VALE FAC. **Tratamento da Doença de Alzheimer.** Arquivos de Neuropsiquiatria. 2005; 63: 1104-1112.

34. MEHTA M, ADEM A, SABBAGH M. **New Acetylcholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease.** International Journal of Alzheimer's Disease. 2012; 2012: 8 pages.
35. MARUM RJV. **Update on the use of memantine in Alzheimer's disease.** Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2009; 5: 237-247.
36. IMBIMBO BP, GEARDINA GA. **γ -secretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer's disease: disappointments and hopes.** Current Topics in Medical Chemistry. 2011; 11: 1555-1570.
37. IMBIMBO BP. **Why Did Tarenflurbil Fail in Alzheimer's Disease?** Journal of Alzheimer's Disease. 2009; 17: 757-760.
38. YAN R. **Stepping closer to treating Alzheimer's disease patients with BACE1 inhibitor drugs.** Yan Translational Neurodegeneration. 2016: 1-13.
39. VASSAR R. **BACE1 inhibition as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease.** Journal of Sport and Health Science. 2016; 5: 388-390.
40. HUNG S, FU W. **Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease.** Journal of Biomedical Science. 2017; 24: 1-12.
41. MACLEOD R, HILLERT E, CAMERON R, BAILLIE G. **The role and therapeutic targeting of α -, β - and γ -secretase in Alzheimer's disease.** Future Science OA. 2015; 1: 1-16.
42. FERREIRA S, MASSANO J. **Terapêutica Farmacológica na Doença de Alzheimer: progressos e esperanças futuras.** Arquivos de Medicina. 2013; 27: 65-86.
43. GRILL J, CUMMINGS J. **Novel targets for Alzheimer's disease treatment.** Expert Review of Neurotherapeutics. 2010 ; 10: 711-728.
44. WINDABL B, GRAF A, RIVIERE ME, ANDREASEN N, RYAN JM. **Active immunotherapy options for Alzheimer's disease. Alzheimer's research & therapy .**2014; 6: 1-12.
45. WASHINGTON DL, ROSENBERG NM. **Advances in the Development of Vaccines for Alzheimer's Disease.** Discovery Medicine. 2013; 15: 319-326.
46. WINBLAD B, GRAF A, RIVIERE ME, ANDREASEN N, RYAN JM. **Active immunotherapy options for Alzheimer's disease.** Alzheimer's Research & Therapy. 2014; 6: 1-12.

47. LEMERE CA. **Immunotherapy for Alzheimer's disease: hoops and hurdles.** *Molecular Neurodegeneration*. 2013; 8: 1-6.
48. MORETH J, MAVOUNGOU C, SCHINDOWSKI K. **Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets?** *Immunity & Ageing*. 2013; 10: 1-9.
49. BOUTAJANGOUT A, SIGURDSSON EM, KRISHNAMURTHY PK. **Tau as a Therapeutic Target for Alzheimer's Disease.** *Current Alzheimer Research*. 2011; 8: 666-677.
50. GOTZ J, ITTNER A, ITTNER LM. **Tau-targeted treatment strategies in Alzheimer's disease.** *British Journal of Pharmacology*. 2012; 165: 1246-1259.
51. FORLENZA OV, DINIZ BS, RADANOVIC M, SANTOS FS, TALIB LL, GATTAZ WF. **Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial.** *The British Journal of Psychiatry*. 2011; 198: 351-356.
52. MALPAS CB, VIVASH L, SALING MM, DESMOND P, STEWARD C, HICKS RJ, CALLAHAN J, BRODTMANN A, COLLINS S, MACFARLANE S, CORCORAN NM, HOVENS CM, VELAKOULIS D, O'BRIEN TJ. **A Phase IIa Randomized Control Trial of VEL015 (Sodium Selenate) in MildModerate Alzheimer's Disease** - *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016; 54: 223-232.
53. WISCHIK CM, HARRINGTON CR, STOREY JM. **Tau-aggregation inhibitor therapy for Alzheimer's disease.** *Biochemical Pharmacology*. 2014; 88: 529-539.
54. TAURX PHARMACEUTICALS. **TauRx Reports First Phase 3 Results for LMTX®.** [consultado a 7 de agosto de 2017 às 14:23]. Disponível online em: <http://taurx.com/press-releases/>.
55. HUNG SY, FU WM. **Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease.** *Journal of Biomedical Science*. 2017; 24: 1-12.
56. BOUTAJANGOUT A, WISNIEWSKI T - **Tau-Based Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease – A Mini-Review** – *Gerontology*. 2014; 60: 381-385.

57. NOVAK P, SCHMIDT R, KONTSEKOVA E, ZILKA N, KOVACECH B, SKRABANA R, KAZMEROVA ZV, KATINA S, FIALOVA L, PRCINA M, PARRAK V, BIANCO PD, BRUNNER M, STAFF W, RAINER M, ONDRUS M, ROPELE S, SMISEK M, SIVAK R, WINBLAB B, NOVAK M. **Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial.** *The Lancet Neurology.* 2016; 2: 123-134.
58. PANZA F, SOLFRIZZI V, SERIPA D, IMBIMBO BP, LOZUPONE M, SANTAMATO A, TORTELLI R, GALIZIA L, PRETE C, DANIELE A, PILOTTO A, GRECO A, LOGROSCINO G. **Tau-based therapeutics for Alzheimer's disease: active and passive immunotherapy.** *Immunotherapy.* 2016; 8: 1119-1134.
59. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE FAMILIARES E AMIGOS DOS DOENTES DE ALZHEIMER. **Tratamento da Doença de Alzheimer e da Demência Vascular: A utilização de outras terapêuticas.** [consultado a 13 de agosto de 2017 às 10:19] Disponível na internet em: <http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-35-29-outras-terapeuticas>.
60. HERMANN DM. **Insufficient evidence for vitamin E in Alzheimer's disease -** *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions.* 2016; 2: 199-201.
61. YANG G, WANG Y, SUN J, ZHANG K, LIU J. **Ginkgo Biloba for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials –** *Current Topics in Medical Chemistry.* 2016; 16: 520-529.
62. CRAFT S, CLAXTON A, BAKER LD, HANSON AJ, CHOLERTON B, TRITTSCHUH EH, DAHL D, CAULDER E, NETH B, MONTINE TJ, JUNG Y, MALDJIAN J, WHITLOW C, FRIEDMAN S. **Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial.** *Journal of Alzheimer's Disease.* 2017; 57: 1325-1334.

Capa: LINNEA RUNDGREN. Eureka Prize: Neuron with Alzheimer disease. [consultado a 17 de agosto de 2017 às 16:39] Disponível na internet em: <Http://australianmuseum.net.au/image/neuron-with-alzheimer-disease>