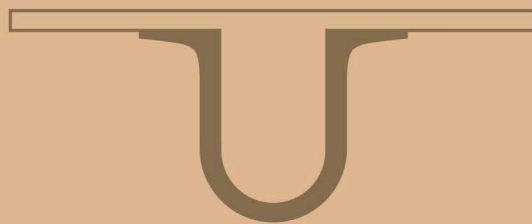




UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



Ana Teresa Reis Martins

RELATÓRIO DE ESTÁGIO E MONOGRAFIA INTITULADA  
"A RESPOSTA IMUNOLÓGICA INATA NA DOENÇA DE ALZHEIMER"

REFERENTES À UNIDADE CURRICULAR "ESTÁGIO",  
SOB A ORIENTAÇÃO DA DRA. CILÉSIA SARAIVA  
E MONOGRAFIA ORIENTADA PELA PROFESSORA DOUTORA ARMANDA EMANUELA CASTRO E SANTOS,  
APRESENTADOS À FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Setembro de 2018

Ana Teresa Reis Martins

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Resposta Imunológica Inata na Doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Cilésia Saraiva e da Professora Doutora Armanda Emanuela Castro e Santos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Ana Teresa Reis Martins, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011154318, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “A Resposta Imunológica Inata na Doença de Alzheimer” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este 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, 5 de setembro de 2018

Ana Teresa Reis Martins

(Ana Teresa Reis Martins)

## **AGRADECIMENTOS**

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, por todo o conhecimento que me foi fornecido ao longo do meu percurso académico.*

*À Professora Doutora Armanda Santos, por toda a disponibilidade, motivação, compreensão e por todas as sugestões fundamentais na excelente orientação da minha monografia.*

*À Dr<sup>a</sup> Cilésia Saraiva e toda a equipa da Farmácia Tamargueira por toda a disponibilidade, amizade e ajuda.*

*Ao programa Erasmus+, por me ter permitido alargar a minha experiência no meu percurso académico.*

*Aos meus amigos de sempre pela fiel presença em todos os momentos, tanto nos bons como nos maus.*

*Aos amigos que conheci ao longo deste percurso académico, por toda a amizade e companheirismo.*

*Aos meus avós, por todos os ensinamentos que me deram.*

*Aos meus pais, os pilares fundamentais do meu sucesso que tornaram possível a realização deste sonho.*

*A vós, um grande e sincero obrigada!*

# ÍNDICE

<b>PARTE I</b> .....	<b>7</b>
<b>RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA</b> .....	<b>7</b>
Abreviaturas .....	8
1- Introdução .....	9
2- Apresentação da Farmácia da Tamargueira .....	10
3 - Análise SWOT .....	11
3.1- Pontos Fortes .....	11
3.1.1- Formações Internas e Externas.....	11
3.1.2- Competências Pessoais.....	11
3.1.3- Formação multidisciplinar do MICEF .....	12
3.1.4- Processamento de encomendas, devoluções e regularizações.....	12
3.1.5- Organização do plano de estágio.....	12
3.1.6- Estágio de verão .....	13
3.2- Pontos Fracos .....	13
3.2.1- Relação DCI/ Medicamentos de Referência / Dosagem/ Posologia.....	13
3.2.2- Preparação de Medicamentos Manipulados .....	13
3.2.3- Organismos de Participação .....	14
3.2.5- Competências Pessoais .....	14
3.2.6- Redução e Rutura de Stocks .....	14
3.3- Ameaças .....	14
3.3.1- Perfil do consumidor .....	14
3.3.2- Falhas nos Sistema Tecnológico e Erros de Prescrição.....	15
3.3.3- Venda de MNSRM em locais adjacentes .....	15
3.3.4- Dispensa de MSRM .....	16
3.3.5- Variação nos preços .....	16

3.3.6- Receituário Manual .....	16
3.4- Oportunidades.....	17
3.4.1- Aconselhamento e Intervenção Farmacêutica.....	17
3.4.2- Cartão Saúde.....	17
3.4.3- Implementação da consulta farmacêutica .....	18
3.4.5- Implementação de acordos entre a farmácia e lares.....	18
4-Casos Clínicos .....	19
5-Conclusão .....	22
<b>PARTE II .....</b>	<b>23</b>
<b>A RESPOSTA IMUNOLÓGICA INATA NA DOENÇA DE ALZHEIMER .....</b>	<b>23</b>
Abreviaturas.....	24
RESUMO.....	27
ABSTRACT .....	28
1- Introdução.....	29
2-Doença de Alzheimer .....	30
2.1- Epidemiologia da Doença de Alzheimer .....	32
2.2-Fisiopatologia da DA.....	33
2.2.1- Papel da A $\beta$ na DA.....	33
2.2.2- Papel da Proteína Tau na DA .....	35
3- Resposta imunológica inata na DA .....	40
3.1- Papel central da imunidade inata na DA .....	40
3.2. Neuroinflamação .....	41
3.2.1- Principais células envolvidas.....	42
3.2.1.1 – Microglia.....	42
3.2.1.2- Astrócitos .....	48
3.2.2.- Mediadores e moduladores da neuroinflamação .....	49
3.2.2.1- Citocinas .....	50

3.2.2.1.2- Quimiocinas .....	50
3.3-Principais factores de risco .....	51
4 – Alvos terapêuticos na DA.....	52
5 - Conclusão.....	54
Referências Bibliográficas .....	55

## **PARTE I**

### **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**



## **Abreviaturas**

COE – Contraceção Oral de Emergência

DCI – Denominação Comum Internacional

FT – Farmácia Tamargueira

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças)

## **I- Introdução**

O plano curricular do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) prevê a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária, que optei por fazer na Farmácia Tamargueira (FT), na Figueira da Foz. O estágio curricular é, sem dúvida, uma tarefa desafiante e de elevada responsabilidade, visto que permite ter uma experiência em contexto real, colocando em prática todos os conhecimentos teóricos, técnicos e científicos adquiridos ao longo do MICF, permitindo-nos igualmente crescer a nível pessoal.

O farmacêutico é um agente de saúde pública, cujo papel é fulcral para a saúde e bem-estar do doente. Sendo um profissional de saúde especializado no medicamento, é responsável por todas as fases do seu circuito, incluindo a sua produção e garantia de qualidade e posterior dispensa. Assim, considerando o farmacêutico o elo doente-medicamento, é imperativo que se zele pelo uso racional do mesmo e pela adesão à terapêutica por parte do doente. É importante também manter uma relação de confiança com os utentes, de modo a fazê-los recorrer à farmácia para um primeiro contato perante um problema de saúde (Farmacêuticos, [2016]).

Atualmente o setor farmacêutico atravessa várias ameaças, principalmente a nível económico tendo em conta a crise que o país tem vindo a atravessar nos últimos anos, que provocou descidas abruptas nas margens dos medicamentos, que levam à diminuição dos lucros das farmácias, podendo até ditar o seu encerramento.

O presente relatório pretende descrever, recorrendo a uma análise SWOT, o estágio curricular realizado na Farmácia da Tamargueira sob a orientação da Dr<sup>a</sup> Cilésia Saraiva, diretora técnica e proprietária da farmácia, tendo sido realizado de 23 de abril a 20 de julho de 2018 com uma duração total de 657 horas.

## **2- Apresentação da Farmácia da Tamargueira**

A Farmácia da Tamargueira situa-se na Rua Das Tamargueiras nº5, no centro de Buarcos, Figueira da Foz. A equipa é formada por três farmacêuticos, entre os quais a diretora técnica e por três técnicos de farmácia, sendo assim uma equipa bastante competente e profissional que procura exercer a profissão da melhor forma. É uma farmácia localizada perto da praia, sendo muito influenciada pelos movimentos sazonais.

O horário de funcionamento da FT é de segunda a sábado das 9:00h às 20:00h, encerrando aos domingos e feriados, prestando serviço permanente quando assim é estipulado.

A FT tem quatro postos de atendimento, na área principal, dispondo ainda de um gabinete onde se realiza a medição de diversos parâmetros, como por exemplo, a glicémia, tensão arterial, administração de medicamentos e vacinas e onde se prestam outros serviços farmacêuticos que requerem alguma privacidade.

A população abrangida pelos seus serviços é heterogénea, tanto a nível socioeconómico como a nível etário. O estágio permitiu-me observar que a maior parte dos utentes depositam confiança na equipa da farmácia, tornando-se, assim, fidelizados, dada a elevada disponibilidade e competência da equipa.

### **3 - Análise SWOT**

As letras do acrónimo SWOT referem-se a **Strengths** (pontos fortes), **Weaknesses** (pontos fracos), **Opportunities** (oportunidades) e **Threats** (ameaças). É uma ferramenta útil para a reflexão, permitindo, neste caso, fazer um estudo interno da farmácia, bem como da minha prestação enquanto estagiária, através da avaliação de pontos fortes e fracos. Além disso, este tipo de análise permite ainda, através da avaliação de oportunidades e ameaças, equacionar factores externos à farmácia que influenciam o seu quotidiano.

#### **3.1- Pontos Fortes**

##### **3.1.1- Formações Internas e Externas**

Sempre que a oportunidade surgiu, ao longo do meu estágio participei em todas as formações externas e internas e concluo que adquiri bastantes conhecimentos tanto sobre dermocosmética (solares, cremes para utilização por adultos e bebés assim como para peles acneicas), área pela qual apresentava maior insegurança, como de outros produtos de saúde vendidos em farmácias.

Na minha opinião, a frequência de formações é bastante positiva, pois permite um aperfeiçoamento da prática farmacêutica no geral, levando a um aconselhamento mais avisado aos utentes, o que me deixou bastante mais confiante no atendimento.

##### **3.1.2- Competências Pessoais**

A experiência de estágio deu-me oportunidade de desenvolver conhecimentos na área farmacêutica mas também de moldar vários aspetos respeitantes à minha personalidade. Surpreendeu-me o facto de conseguir facilmente comunicar com os utentes, visto que uma boa relação e comunicação é a base da confiança para com o farmacêutico. Consegui de igual modo inserir-me no ambiente profissional e contribuir para uma boa comunicação entre todos, ajudando na consolidação de uma boa imagem da farmácia. Dada a excelente equipa da FT senti-me perfeitamente integrada no ambiente profissional, tendo aprendido bastante através da observação do trabalho desenvolvido pelos colegas. Nestes meses na FT também ofereci sempre a minha ajuda para com novos estagiários, tirando todas as dúvidas que eu mesma coloquei ao longo do estágio. Com o passar do tempo, fui-me sentindo cada vez mais

confiante do meu trabalho, conseguindo cada vez aconselhar melhor os utentes graças à ajuda prestada pela equipa da farmácia.

Concluo que a minha capacidade de autonomia, entusiasmo, motivação e gosto pela profissão foram os grandes pilares que me levaram a tirar o máximo partido do estágio e que ter feito parte de uma equipa profissional bem estruturada, caracterizada pela humanidade das relações e pela entreaajuda entre colegas me fez ser uma boa profissional.

### **3.1.3- Formação multidisciplinar do MICF**

Através da formação interdisciplinar que experienciei no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas adquiri uma excelente base teórica para o meu estágio. No MICF temos uma panóplia de disciplinas, tanto a nível de deontologia, legislação e gestão farmacêutica como a nível do conhecimento de doenças, do medicamento e de como o aconselhar perante determinadas doenças que se revela como uma mais-valia para a prática farmacêutica, já que a sua aplicabilidade se revela em contexto profissional.

### **3.1.4- Processamento de encomendas, devoluções e regularizações**

Um *stock* de medicamentos adequado é fundamental para o bom funcionamento da farmácia. Ao longo do estágio tive oportunidade de participar no processamento de encomendas, tanto instantâneas como diárias, de forma a manter o *stock* e satisfazer todas as necessidades dos utentes, em casos em que o medicamento não se encontrava na farmácia. Também tive oportunidade de acompanhar processos de devoluções, quando a encomenda vinha com produtos que não tinham sido pedidos ou até em mau estado e também o procedimento de regularizações das devoluções. Foi uma mais-valia ter participado nesta parte de *back office*, pois é outra vertente da farmácia de elevada importância, já que uma boa capacidade de gestão é uma boa forma de manter a viabilidade da farmácia.

### **3.1.5- Organização do plano de estágio**

A boa organização do estágio foi um ponto extremamente forte na minha experiência. No início do estágio foi-me explicado todo o percurso do medicamento no que diz respeito à farmácia e comecei por dar entrada de todas as encomendas de modo a familiarizar-me com os medicamentos e associar o nome comercial à denominação comum internacional (DCI) e às respetivas cartonagens. Posteriormente arrumava nos locais adequados para que soubesse onde cada medicamento se encontrava, o que facilitava o momento do atendimento. Ao mesmo tempo acompanhava os atendimentos da equipa da

farmácia, tendo posteriormente começado a atender acompanhada. Quando me senti mais confiante, passei a atender autonomamente, tendo sido esta adaptação progressiva fulcral para ganhar confiança no meu atendimento.

Ao longo do estágio também participei no controlo dos prazos de validade de todos os produtos da farmácia e respeitei sempre o princípio de *first expire, first out* durante o armazenamento, para que os produtos com menor prazo de validade fossem os primeiros a sair.

### **3.1.6- Estágio de verão**

Ter realizado um estágio de verão em julho de 2014 nesta mesma farmácia foi um ponto bastante positivo, embora a equipa não fosse a mesma. Foi-me mais fácil a integração no estágio, pois lembrei conceitos que já tinha aprendido ao longo do estágio de verão e consegui assimilar mais facilmente toda a informação.

## **3.2- Pontos Fracos**

### **3.2.1- Relação DCI/ Medicamentos de Referência / Dosagem/ Posologia**

No início do estágio senti alguma dificuldade no atendimento devido à designação dos medicamentos de referência e à difícil associação entre estes e os diferentes princípios ativos, dosagens e consequente posologia. Porém, foi fácil conseguir ultrapassar esta lacuna com a ajuda da equipa e com diversas estratégias pessoais aquando de contactos com situações semelhantes ou até mesmo quando procedia à entrada de medicamentos e a arrumação destes nos armários.

### **3.2.2- Preparação de Medicamentos Manipulados**

Atualmente, cada vez mais a indústria farmacêutica tenta satisfazer todas as necessidades dos utentes com diversas alternativas e inovações. Assim, as preparações de medicamentos manipulados vão diminuindo de dia para dia. A FT opta por não proceder à realização de medicamentos manipulados, por não haver muita solicitação dos mesmos pelos utentes, pelo que, quando solicitados, a farmácia requisita a preparação a uma farmácia contratada. Ao longo do meu estágio apenas acompanhei a reconstituição de soluções extemporâneas, como, antibióticos orais.

### **3.2.3- Organismos de Participação**

Uma das dificuldades com que me deparei no estágio foi o reconhecimento dos organismos de participação, devido à grande diversidade que existe e a nunca ter tido contacto com esta realidade. Contudo, ao longo do tempo de estágio fui-me familiarizando com os diversos organismos, através da observação da organização da faturação feita no final do mês.

### **3.2.5- Competências Pessoais**

No início do estágio, por ser uma pessoa reservada e algo tímida, estava um pouco relutante relativamente ao utente. Todavia, ao longo do tempo, fui ultrapassando esta dificuldade, tendo melhorado bastante esta vertente: no final do estágio sentia-me já completamente familiarizada com o atendimento, graças, à ajuda da equipa da farmácia, que me acompanhou nos primeiros atendimentos.

### **3.2.6- Redução e Rutura de Stocks**

A FT opta por ter um *stock* reduzido de cada produto, o que, por vezes, conduz a roturas, situação que ocorria principalmente em produtos de baixa rotação, esgotados ou rateados nos armazéns. Quando nos deparávamos com uma situação em que não havia *stock* do produto, procedíamos à encomenda, de modo a satisfazer o pedido do utente. Na maior parte das vezes conseguíamos responder ao pedido no próprio dia ou no dia seguinte, embora esta situação contribuísse, não raro, para a insatisfação do utente e para uma situação desconfortável para o farmacêutico. A quantidade de medicamentos que se encontram esgotados é uma realidade bastante complicada para a farmácia, pois a tentativa de contacto com os armazenistas a fim de obter um *stock* satisfatório para os utentes é um procedimento que consome algum tempo, sendo um fator de perturbação especialmente em alturas de maior afluência à farmácia.

## **3.3- Ameaças**

### **3.3.1- Perfil do consumidor**

O facto de o consumidor atual ser cada vez mais exigente, impaciente e autónomo nas pesquisas feitas na internet, a fim de se automedicar, é uma grande dificuldade na prática farmacêutica.

Apercebi-me, ao longo do estágio, que os utentes, quando vêm solicitar aconselhamento farmacêutico, já vêm com uma opinião previamente formada, através de publicidade e de pesquisas feitas em sites, incluindo os não fidedignos. Assim, a maior parte das opiniões dos utentes relativamente à medicação de que necessitam não está correta. Além disso, é de salientar a impaciência e precipitação notada nos doentes, tanto relativamente ao tempo de espera para serem atendidos como ao tempo necessário para um aconselhamento adequado.

Atualmente, visto que a prescrição é feita por DCI, o utente tem a possibilidade de escolher entre medicamento de referência ou genérico. Quando a receita não se encontra trancada, observei a falta de confiança por parte do consumidor para com os medicamentos genéricos. Este é um aspeto em que o papel do farmacêutico é fulcral, já que, na altura da dispensa, este deve fornecer uma explicação concisa e esclarecedora acerca das diferenças entre medicamentos de referência e genéricos, com o intuito de desmitificar os medicamentos genéricos.

Na minha opinião, a prática farmacêutica deve adotar medidas para criar um novo perfil de consumidor, no sentido de garantir a continuidade do acompanhamento e aconselhamento, e de fortalecer a posição do farmacêutico na sociedade, de modo a que os utentes tenham plena confiança em profissionais, sendo o primeiro contacto para qualquer aconselhamento farmacêutico.

### **3.3.2- Falhas nos Sistema Tecnológico e Erros de Prescrição**

A implementação de receitas eletrónicas foi uma mais-valia, por ter garantido menor número de erros e maior fiabilidade. Um ponto negativo nesta vertente são as recorrentes falhas no sistema, que impossibilitam o atendimento nas farmácias.

Relativamente aos erros de prescrição, é bastante comum encontrá-los, o que dificulta a dispensa de medicação, visto que muitas vezes vêm prescritas caixas grandes em vez de pequenas ou vice-versa, ou até dosagens mal prescritas, não sendo a medicação habitual que o utente faz tornando-se impossível a dispensa do medicamento.

### **3.3.3- Venda de MNSRM em locais adjacentes**

Perto da FT há um local de venda de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), tornando-se um fator competitivo para a farmácia. Na minha opinião a venda de



MNSRM está banalizada, sendo muitas vezes vendida sem qualquer tipo de aconselhamento e provocando uma irresponsabilidade na automedicação. Também me apercebi de que os utentes recorrem primeiro à opinião de um farmacêutico na farmácia acerca de medicação e dermocosméticos para depois procederem à compra nestes estabelecimentos, provocando uma certa frustração ao farmacêutico.

### **3.3.4- Dispensa de MSRM**

Várias vezes ao longo do meu estágio fui abordada por utentes para dispensar Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) sem receita. Esta situação reporta-se a, medicação crónica ou situações em que o utente se queria recusar a pagar uma consulta médica para adquirir receituário porque algumas medicações eram de valor inferior ao preço da consulta. Perante estas situações e ao recusar a dispensa da medicação os utentes não compreendiam a situação e não encaravam como uma boa prática profissional.

### **3.3.5- Variação nos preços**

A constante variação nos preços dos medicamentos e atualização dos planos de comparticipação é, na minha opinião, uma ameaça às farmácias, pois gera alguma desconfiança por parte dos utentes. A frase “Esta prescrição custa-lhe, no máximo, x €, a não ser que opte por um medicamento mais caro” gera algum conflito entre o farmacêutico e o utente, pelo que penso que a frase deveria ser reformulada. Uma reformulação possível seria “Esta prescrição custa-lhe, no mínimo, x€” ou até mesmo retirar a frase.

### **3.3.6- Receituário Manual**

Segundo o INFARMED, a prescrição de medicamentos deve ser feita por meios eletrónicos, podendo apenas ser feita via receita manual nos seguintes casos: a) falência do sistema informático; b) inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional; c) prescrição no domicílio; d) outras situações até um máximo de 40 receitas por mês (INFARMED, 2014).

Ao longo do estágio pude constatar que os médicos ainda prescrevem bastante através de receitas manuais, a maior parte com caligrafia quase impercetível, podendo originar uma interpretação errada e erros na dispensa. Assim, é fulcral quando de dúvidas na dispensa da medicação, contactar o médico prescriptor, tornando o processo mais moroso o que contribui para a insatisfação do utente. Esta falha poderia ser evitada através do seguimento da recomendação do INFARMED, isto é, da passagem de receitas electrónicas

ou, em caso de impossibilidade, havendo um esforço para a prescrição manual através de uma caligrafia perceptível.

### **3.4- Oportunidades**

#### **3.4.1- Aconselhamento e Intervenção Farmacêutica**

O diálogo entre o farmacêutico e o utente no momento do atendimento, aconselhamento e dispensa é uma grande oportunidade. O aconselhamento farmacêutico é um grande pilar da prática farmacêutica, pelo que é neste ponto que o farmacêutico se pode distinguir ao manter uma relação de compreensão, respeito e confiança para com o utente, de modo a ajudá-lo na resolução do problema que o levou à farmácia e para que este acorra à sua ajuda em primeiro lugar no que diz respeito a assuntos de saúde. É fulcral que o farmacêutico acompanhe todas as inovações no mundo farmacêutico, de modo a manter-se sempre informado de novos fármacos ou produtos de saúde e bem-estar para otimizar todo o aconselhamento, através de formações e investigação pessoal. No que diz respeito à intervenção farmacêutica, o farmacêutico pode influenciar ao nível da adesão à terapêutica, da utilização do medicamento no tempo certo, da otimização do uso dos antibióticos que cada vez se torna mais banal gerando multirresistências, da diminuição de erros de medicação e da gestão da toma simultânea de vários medicamentos. Estima-se que a nível mundial 50% da população não faça corretamente a sua medicação, sendo assim de elevada importância a intervenção farmacêutica (Farmacêuticos, 2012, 2016).

#### **3.4.2- Cartão Saúde**

O Cartão Saúde, anteriormente denominado Cartão das Farmácias Portuguesas, permite acumular pontos ao efetuar compras. Nos produtos de saúde e bem-estar e nos MNSRM, cada 1€ gasto corresponde a 1 ponto, enquanto que nos MSRM por cada compra diária apenas corresponde 1 ponto independentemente do valor da compra. Para proceder ao abate de pontos pode-se adotar por abatê-los em produtos que constem na revista Saúde ou convertê-los em vales que podem ser utilizados na farmácia, sendo que 50 pontos correspondem a um vale de 2€, 100 pontos a 4€ e assim sucessivamente. Na minha opinião, o facto da FT ter aderido ao Cartão Saúde foi uma boa estratégia para a fidelização dos utentes na farmácia, pois notei um certo cuidado da parte destes, quando do atendimento, de lembrar o facto de possuírem o cartão (Portuguesas, 2018).

### **3.4.3- Implementação da consulta farmacêutica**

Visto que estamos perante uma população polimedicada, a implementação de consultas de revisão e acompanhamento farmacoterapêutico ou de doenças crónicas é uma oportunidade no mundo farmacêutico. O farmacêutico, dado o seu elevado conhecimento na área da saúde, tem a capacidade de detetar sinais de alerta precocemente que poderiam evitar o aparecimento ou agravamento de problemas de saúde, e de rever a medicação dos utentes de modo a evitar interferências entre medicações, ou a toma de diversos medicamentos para o mesmo fim. O acompanhamento, por parte do farmacêutico, de doentes crónicos poderia ser uma medida positiva, pois não só seria uma grande ajuda ao nível do seu próprio desenvolvimento psicológico e do fornecimento de literacia médica, como também contribuiria para detetar não adesão à terapêutica ou terapêutica mal realizada.

A integração do serviço de preparação individualizada da medicação (PIM) seria também uma boa forma de evitar equívocos no momento da toma ou não adesão à terapêutica. O PIM é definido como o serviço através do qual o farmacêutico organiza a medicação do utente em formas farmacêuticas sólidas para uso oral, de acordo com a posologia prescrita em dispositivos de vários compartimentos, que são selados de forma estanque após organização da medicação e posteriormente descartados quando terminar a sua utilização (Farmacêuticos, 2018).

### **3.4.5- Implementação de acordos entre a farmácia e lares**

A implementação de acordos entre a farmácia e lares contribuiria para uma maior fidelização à farmácia. No que diz respeito à realidade nos lares, estamos perante utentes de idade mais avançada, muitas vezes polimedicados, assim, pelo que a instituição de consultas de acompanhamento e revisão da medicação e a dispensa dos medicamentos ser feita apenas através da farmácia que acompanha o lar poderiam ser mais-valias.

## 4-Casos Clínicos

### Caso I

FM, uma jovem de 22 anos, dirigiu-se à farmácia para adquirir a pílula do dia seguinte. Acompanhei a utente ao gabinete, de forma a proporcionar um ambiente de maior privacidade. Comecei por questionar há quanto tempo tinha ocorrido a relação sexual, tendo a utente respondido que tinha sido na noite anterior. De seguida, perguntei se tomava contraceptivos orais ou se usa outro método de contraceção, se tinha algum problema de saúde, se tomava algum tipo de medicação e se alguma vez tinha tomado contraceção oral de emergência (COE), tendo a utente respondido negativamente a todas as questões. Por fim, questionei a jovem relativamente à data da sua última menstruação, tendo a utente respondido que tinha ocorrido há duas semanas, o que levou a concluir que estaria, possivelmente, no período de ovulação.

Após este questionário, dei a conhecer duas hipóteses terapêuticas: a toma de Postinor® (1,5 mg de levonorgestrel), que pode ser feita até 72 após a relação sexual desprotegida ou a toma de ellaOne® (acetato de ulipristal), cuja eficácia está comprovada até 120h após relação sexual desprotegida.

Cedi a Postinor® e informei da sua toma única, aconselhando que fosse feita o mais rapidamente possível e, alertando para os possíveis efeitos secundários, como náuseas, dores de cabeça, dores abdominais, tonturas e perturbações na menstruação, podendo atrasar ou antecipar a menstruação seguinte. Alertei para o facto de que se houvesse vómitos nas três horas seguintes à toma, seria necessário tomar outro comprimido imediatamente e que após a toma de COE é recomendado um método contraceptivo de barreira, como o preservativo, até à menstruação seguinte. Salientei ainda que a COE não deve substituir um método contraceptivo de uso regular, devendo apenas ser utilizada como recurso, que não previne a transmissão de doenças sexualmente transmissíveis e também que atua inibindo ou atrasando a ovulação. Informei que caso o atraso na menstruação seguinte fosse superior a 5 dias, deveria realizar um teste de gravidez. Por fim, sugeri que consultasse um médico caso estivesse interessada na possibilidade de iniciar uma terapêutica de contraceção hormonal regular (PAULINO, E. , CASTEL-BRANCO e BARBOSA, 2015).

## **Caso II**

AF, uma senhora de 60 anos, dirige-se à farmácia para solicitar uma caixa de alprazolam 0,25 mg sem receita médica. Questionei a utente se era medicação habitual, o qual respondeu que não, explicando que há uma semana que andava com insónias, sentindo-se com bastante ansiedade e stress, e que uma conhecida fazia esta medicação para adormecer. Comecei por explicar que não lhe podia ceder a medicação porque era MSRM, e que havias outras opções, como suplementos, que poderiam ajudar a resolver a situação. Cedi o Stressil Noite (Melatonina + Valeriana + Passiflora) que tem a capacidade de promover e regularizar o sono e reduz a ansiedade, tendo explicado que deveria tomar uma cápsula 30 minutos antes de deitar. Aconselhei a utente a tomar algumas medidas higienodietéticas, como procurar deitar-se sempre à mesma hora, criar um ambiente tranquilo no quarto, não tomar bebidas com cafeína à noite, fazer refeições leves à noite, e definir uma rotina relaxante antes de se deitar, como ouvir música, tomar banho de água quente, ou beber uma bebida quente. Alertei para o facto de que, se a situação não melhorasse, deveria consultar um médico para melhor avaliação.

## **Caso III**

JM, um senhor de 49 anos, dirige-se à farmácia solicitando um produto que ajudasse na eliminação de um fungo que tinha na unha do pé. Foi-lhe solicitado que mostrasse a unha, tendo-se confirmado que estávamos perante um fungo, pois a unha tinha uma coloração castanho-amarelada e encontrava-se bastante endurecida. O utente acrescentou que o fungo já se encontrava ali alojado há algum tempo.

Dispensei a caneta antifúngica Excilor®, pois é de fácil aplicação devido à sua precisão, levando a uma boa adesão terapêutica, ou até ao restabelecimento total da unha, sendo um tratamento extenso (cerca de 3 a 4 meses). Expliquei que, neste tratamento, não é necessário limar a unha, mas sim apenas cortar ligeiramente a unha, sendo a aplicação bi-diária (de manhã e à noite), sendo necessário esperar um minuto até que o produto seque na unha. Este produto ajuda na reconstrução das unhas danificadas, melhorando o seu aspeto visual, reforçando a barreira contra infeções fúngicas, ao reduzir o pH no local, tornando desfavorável o crescimento de fungos (Excilor, [s.d.]).

## Caso IV

DG, uma senhora de 35 anos, dirige-se à farmácia apresentando queixas de obstipação, que se prologam há 4 dias. Questionei se fazia algum tipo de medicação, o qual a utente respondeu negativamente. Quando questionei acerca do seu estilo de vida e se tinha uma alimentação equilibrada, respondeu-me que tinha um estilo de vida sedentário, e que na maior parte das vezes não tinha cuidado com a alimentação.

Indiquei algumas medidas não farmacológicas, como tentar fazer as refeições à mesma hora diariamente, fazer uma dieta rica em fibra, não ignorar o reflexo de defecação, ingerir líquidos e praticar exercício regularmente. Cedi ao utente um laxante expansor do volume fecal, Agiolax®, indicando que deveria tomar uma duas colheres de granulado após jantar, sem mastigar, bebendo de seguida um a dois copos de água. Alertei que só deveria recorrer a esta terapêutica por períodos de curta duração e que se os sintomas não melhorassem deveria consultar um médico.

## **5-Conclusão**

Analisando toda a experiência do estágio na FT, concluo que este se revelou bastante enriquecedor, tanto a nível pessoal como profissional, acrescentando ainda a vantagem de ter estagiado na minha cidade natal, o que me deixou mais confiante ao longo de toda a experiência.

Na minha opinião, é fulcral a consolidação de todos os conhecimentos teóricos através da aplicação em contexto real, para poder assim compreender melhor o contexto atual das farmácias comunitárias, devido ao contacto com utentes, situações e produtos que advém da farmácia. Assim, a oportunidade de realizar um estágio curricular no 5º ano do MICF revela-se uma mais-valia para a preparação de futuros farmacêuticos.

No início do estágio, estava bastante insegura relativamente ao contacto com os utentes, devido ao receio de falhar. Porém, rapidamente ultrapassei estas inseguranças com a ajuda de toda a equipa que sempre se mostrou apta a ajudar-me em qualquer situação. Deste modo, considero que foi uma fase da minha vida bastante desafiante, já que me permitiu colocar-me à prova.

Fazendo uma reflexão relativa ao futuro, penso que os farmacêuticos têm de se preparar para novos desafios, de modo a acompanhar todos os progressos técnico-científicos. Assim, é fulcral assegurar um desenvolvimento profissional diário e contínuo de modo a dar a melhor resposta às necessidades dos utentes e do país em geral.

O mais gratificante desta experiência foi ter feito parte de uma equipa tão disposta a ajudar, e sentir que o meu trabalho foi reconhecido, tanto pelos meus colegas como pelos utentes.

## **PARTE II**

### **A RESPOSTA IMUNOLÓGICA INATA NA DOENÇA DE ALZHEIMER**



## Abreviaturas

A $\beta$  -  $\beta$ -Amilóide

AICD - Domínio intracelular da APP

AINES - Anti-inflamatórios Não Esteróides

APOE - Apolipoproteína E

APP - Proteína Percursora Amilóide

ASC - *Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD - caspase activation and recruitment domains*

BHE - Barreira Hemato-Encefálica

BACE 1 - Enzima de clivagem proteolítica da APP no sítio  $\beta$

CAA - Angiopatia Amilóide Cerebral

Cdk5 - Cinase 5 dependente de ciclina

CSF - Fluido Cerebroespinal

COX-2 - Cicloxigenase 2

CpGs - Oligodesoxinucleótidos

CRI - Recetor I do Complemento

DA - Doença de Alzheimer

DAMP - Padrões Moleculares Associados a Danos

FAD - Forma familiar da Doença de Alzheimer

GSK-3 $\beta$  - Glicogénio sintase cinase 3 $\beta$

HO-1 - Heme Oxigenase I

HMGB1 - *High mobility group box 1* - quadro 1 do grupo de alta mobilidade

IDE - Enzima que degrada a Insulina

IL-1 $\beta$  - Interleucina 1 $\beta$

IL-4 - Interleucina 4

IL-6 - Interleucina 6

IL-10 - Interleucina 10

IL-12 - Interleucina 12

IL-13 - Interleucina 13

IL-18 - Interleucina 18

IL-23 - Interleucina 23

iNOS - Óxido Nítrico Sintase Indutível

LDLR- Recetor lipoproteínas baixa densidade

LRP1 - *Low density lipoprotein receptor-related protein 1*

MAP- Proteínas associadas a Microtúbulos

M-CSF - Fator Estimulador de Colónias de Macrófagos

MCI - Défice Cognitivo Ligeiro

MMP-9 - Enzima Metaloproteinase de Matriz 9

MT- Microtúbulos

MYD88 - Proteína de resposta primária de diferenciação mielóide 88

NLR - Recetor do tipo NOD (*Nucleotide-Binding Oligomerization Domain*)

NFTs - Tranças Neurofibrilares

NF- $\kappa$ B - Fator Nuclear Kappa B

NO - Óxido Nítrico

NMDA - N-metil-D-aspartato

PAMP - Padrões Moleculares Associados a Patogéneos

PS1 - Presenilina 1

PS2 - Presenilina 2

PRR - Recetores de Reconhecimento de Padrão

p38 MAPK - Proteína cinase ativada por mitogénios p38

ROS - Espécies Reativas de Oxigénio

sAPP  $\alpha$  - Forma Secretada da APP  $\alpha$

sAPP  $\beta$  - Forma Secretada da APP $\beta$

SCARA-I - Recetores Scavenger A-I

SNC - Sistema Nervoso Central

Th1 - Célula *helper* T1

Th17 - Célula *helper* T17

TLR - Recetores *Toll-like*

TREM2 - *Triggering receptor expressed on myeloid cells*

TNF  $\alpha$ - Fator de Necrose Tumoral  $\alpha$

## RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa irreversível, verificando-se uma deterioração crónica e progressiva das funções cognitivas, resultando numa incapacidade de realização de tarefas diárias. Esta demência tem como características neuropatológicas a presença de agregados extracelulares de  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ), formando as placas senis nos cérebros dos doentes, e de agregados intracelulares de Tau hiperfosforilada, formando tranças fibrilares (NFTs), bem como a ocorrência de disfunções sinápticas e perda neuronal com conseqüente atrofia cerebral. O nosso sistema imunológico inato está apto a reconhecer os agregados que se encontram em níveis elevados e considerados anormais havendo uma resposta imunológica mediada pelas microglias e pelos astrócitos, que leva à produção de intermediários inflamatórios. Quando estes agregados não são completamente eliminados, por exemplo devido a uma falha na sua clearance, provocam uma neuroinflamação constante devido a uma resposta imunológica exacerbada que contribui para a neurodegeneração e progressão da Doença de Alzheimer. Uma vez que na Doença de Alzheimer ocorre uma neuroinflamação crónica, é crucial que se desenvolvam novas estratégias terapêuticas tendo como base as moléculas envolvidas neste processo.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer,  $\beta$ -Amilóide, Tau hiperfosforilada, Microglia, Neuroinflamação, Neurodegeneração

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is an irreversible neurodegenerative disorder, with a chronic and progressive deterioration of cognitive functions resulting in an inability to perform daily tasks. This dementia is characterized by the presence in the patient brain of extracellular aggregates of amyloid- $\beta$  ( $A\beta$ ) forming senile plaques, the presence of neurofibrillary tangles (NFTs) composed of intracellular aggregates of hyperphosphorylated Tau, along with synaptic dysfunctions and neuronal loss with consequent cerebral atrophy. Our innate immune system is capable of recognizing the aggregates that are at high levels and are considered abnormal having an immune response mediated by microglia and astrocytes leading to the production of inflammatory intermediates. When these aggregates are not completely eliminated, for example due to a failure in their clearance, they cause sustained neuroinflammation due to an exacerbated immune response that contributes to the neurodegeneration and progression of Alzheimer's Disease. Since Alzheimer's disease is associated to chronic neuroinflammation, it is crucial that new therapeutic strategies are developed based on the molecules involved in this process.

Keywords: Alzheimer's disease, Amyloid- $\beta$ , Hyperphosphorylated Tau, Microglia, Neuroinflammation, Neurodegeneration

## I - Introdução

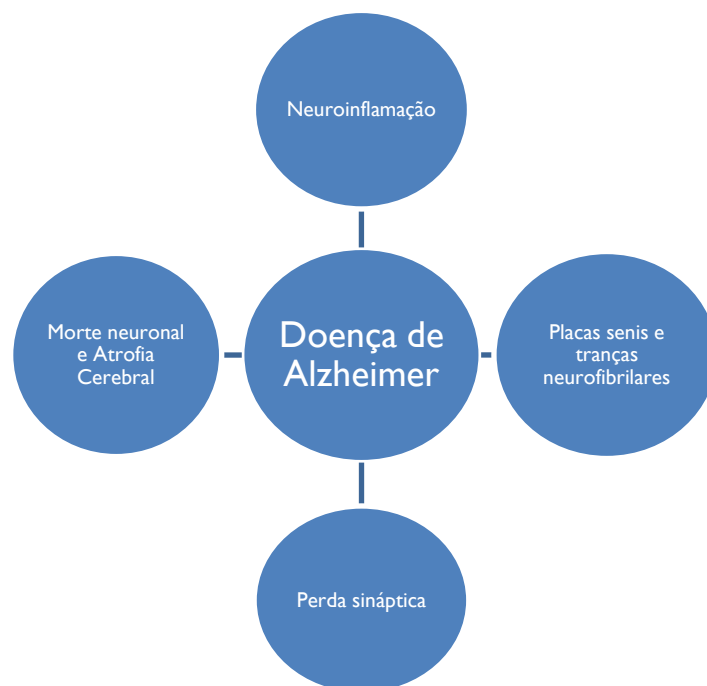
A doença de Alzheimer (DA) é considerada o tipo mais comum de demência nos idosos, tendo vindo a aumentar a sua prevalência a nível mundial. No entanto, carece tanto de biomarcadores confiáveis para um diagnóstico precoce como de intervenções preventivas e de tratamentos eficazes, não tendo atualmente cura. Assim, uma melhor compreensão da etiologia da DA poderá contribuir para o desenvolvimento de melhores técnicas de diagnóstico e de estratégias terapêuticas, sendo este um grande desafio da atualidade. De facto, é uma doença que tem um grande impacto não só nos portadores da doença e nos cuidadores, mas também a nível social e económico, daí ser de enorme importância alertar a população mundial sobre esta doença (Masters *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2017).

Foi no ano de 1906 que a DA foi descrita pela primeira vez por Alois Alzheimer após o exame ao cérebro de uma mulher de 51 anos que faleceu com demência de início precoce. Este médico identificou dois marcadores neuropatológicos que ainda hoje são a base do diagnóstico da doença, nomeadamente a acumulação intracelular de agregados insolúveis de proteína Tau hiperfosforilada, formando tranças neurofibrilares (NFTs), e a acumulação de placas amilóides extracelulares (agregados de péptidos de A $\beta$ ). No entanto, só passados 70 anos estas observações tiveram grande destaque, sendo a DA reconhecida como uma demência que se encontra entre as principais causas de morte na atualidade (Dorey *et al.*, 2014).

A DA é um distúrbio neurodegenerativo do sistema nervoso central (SNC), onde ocorre uma progressiva perda sináptica e morte neuronal, manifestando-se inicialmente por perda de memória recente, havendo, com o avanço da doença, uma perda gradual e progressiva da capacidade cognitiva, como por exemplo o raciocínio, a memória e a percepção visuo-espacial, o que pode conduzir a distúrbios comportamentais como a depressão e a agressividade, que comprometem a qualidade de vida do doente. Consequentemente, o doente acaba por morrer de complicações inerentes a esta doença, que levam a um estado de maior debilidade (Dorey *et al.*, 2014).

## 2 - Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível que afeta várias áreas responsáveis pelas funções cognitivas, nomeadamente o córtex cerebral e o hipocampo. As anomalias da patologia amilóide iniciam-se no córtex, mais precisamente nos lobos frontal e temporal e vão progredindo para o hipocampo, enquanto a patologia da tau se inicia em regiões límbicas e se propaga para o córtex. A doença é caracterizada pela acumulação extracelular de formas insolúveis de A $\beta$  que formam as placas senis, pela formação de tranças neurofibrilares, neuroinflamação, disfunções sinápticas e perda neuronal com consequente atrofia cerebral (Figura 1) (Masters *et al.*, 2015).



**Figura 1-** Eventos patológicos na Doença de Alzheimer. A acumulação extracelular de formas insolúveis de A $\beta$  provoca a formação das placas senis enquanto a acumulação intracelular da proteína Tau hiperfosforilada nos neurónios origina as NFTs. Quando estes agregados, considerados anormais, devido a uma falha na sua clearance, não são completamente eliminados, geram uma neuroinflamação constante devido a uma resposta imunológica exacerbada, contribuindo para a neurodegeneração e progressão da DA. O depósito extracelular de fibrilas de A $\beta$  insolúvel em conjunto

com a formação de NFTs gera alterações no funcionamento normal dos neurónios. A acumulação extracelular de oligómeros de A $\beta$  provoca a morte neuronal e perda sináptica que se correlaciona com alterações cognitivas. A hiperfosforilação da Tau tem um impacto ao nível da estabilidade dos microtúbulos, alterando consequentemente o transporte axonal e comprometendo a viabilidade neuronal.

Nos cérebros de portadores da DA o córtex cerebral e o hipocampo sofrem degenerescência, enquanto os ventrículos aumentam de tamanho ao encherem-se com líquido cerebrospinal (CSF). O hipocampo é responsável pela formação de novas memórias, ficando estas comprometidas quando a sua função diminui. A redução de volume do córtex é responsável pela perda das suas funções normais, comprometendo áreas responsáveis pela memória, percepção e fala. O estado pré-clínico da DA é assintomático e pode-se prolongar durante cerca de vinte anos, enquanto que na fase prodromal há a presença de sintomas ligeiros como os que se observam no Déficit Cognitivo Ligeiro (MCI) (Barage e Sonawane, 2015; Masters *et al.*, 2015).

O Déficit Cognitivo Ligeiro representa um período de transição entre o envelhecimento normal e a DA podendo os indivíduos exibir vários sintomas de estágios iniciais da DA. No entanto, o MCI não implica obrigatoriamente que a DA se desenvolva, embora esses indivíduos tenham uma maior probabilidade de a vir a desenvolver (Yamasaki *et al.*, 2012).

Existem dois subtipos da DA: a forma familiar (FAD), com incidência anual de 1-5%, que surge em idades mais precoces – cerca dos 45 anos (<65 anos) –, manifestando-se uma sobreprodução de A $\beta$  resultante de mutações genéticas em genes que codificam a proteína precursora amilóide (APP), a presenilina 1 (PS1) e a presenilina 2 (PS2); e a forma esporádica (não hereditária), com incidência anual de >95%, considerando-se o subtipo mais comum da doença. A forma esporádica da doença aparece em idades mais avançadas, entre os 80 e os 90 anos (>65 anos), sendo a falha na eliminação de A $\beta$  um dos principais fatores para o desenvolvimento da DA. O diagnóstico é, muitas vezes, dificultado pela presença concomitante de diversas co-morbilidades (Masters *et al.*, 2015; Reitz e Mayeux, 2014).



## 2.1- Epidemiologia da Doença de Alzheimer

Em 2015, a prevalência de pessoas com demência à escala mundial era de 46 milhões e estima-se que este número irá aumentar para 74,7 milhões em 2030 e para 131,5 milhões em 2050 (Prince *et al.*, 2015).

A demência é considerada, em todo o mundo, uma das principais causas de incapacidade e dependência nas pessoas de idade mais avançada, afetando não só o portador da doença como também a sua família ou os seus cuidadores, devido ao facto de ser uma doença que necessita de cuidados particulares, tendo também um grande impacto socio-económico. Estima-se também que há cerca de 10 milhões de novos casos de demência por ano e que a DA ocupa um lugar significativo na proporção de pessoas com demência, mais precisamente cerca de 60 a 70 % dos casos (WHO, 2017).

Os custos económicos da DA são bastante elevados, incluindo gastos da família, da sociedade e do estado, que resultam não só do tratamento médico mas também dos cuidados e apoio prestados ao doente, que fica incapaz de se cuidar autonomamente.

Há estudos que comprovam que o sexo feminino tem maior prevalência da DA e de todas as formas de demência do que o sexo masculino e que, em idades superiores a 65 anos, a prevalência da DA é de 10-30%, sendo a incidência de 1-3%. Pode-se considerar que a incidência e a prevalência da DA duplicam aproximadamente a cada 5 anos após os 60 anos. Após os 90 anos de idade, a prevalência estimada é de 38,6%, e acima dos 95 anos de idade estima-se que aumente para cerca de 48% na DA e entre 58% a 74% para todos os tipos de demência. De facto, a idade é o principal fator de risco para a DA. Para além da idade, a baixa escolarização é um fator que se relaciona com o aparecimento da demência (Masters *et al.*, 2015; Nunes, 2005).

Em 2012 efetuou-se um estudo epidemiológico sobre a situação em Portugal relativamente à prevalência da DA, com uma estimativa de cerca de 182 mil pessoas, aceitando como premissa o facto de ser um país envelhecido (Alzheimer Europe, 2014).

Posteriormente, a Organização para Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) publicou o relatório “Health at a Glance 2017”, que coloca Portugal na 4ª posição da escala dos países com mais casos de demência, estimando-se que sejam 19.9 casos por cada mil habitantes. Assim, o número de casos de indivíduos com demência sobe para cerca de 205 mil pessoas e até 2037 estima-se que aumentará para 322 mil casos (Portugal, 2017).

## 2.2-Fisiopatologia da DA

Considera-se que a acumulação de peptídeo A $\beta$  e de agregados da proteína Tau hiperfosforilada estão implicados na patogénese da DA levando a défices na neurotransmissão e à perda neuronal. O diagnóstico definitivo da doença apenas é conseguido *post mortem* após estudo neuropatológico do tecido cerebral de doentes de Alzheimer, onde são identificados os indicadores da DA, ou seja, as placas senis e as NFTs (Masters *et al.*, 2015).

A perda precoce de neurónios colinérgicos é outra característica existente na DA, tendo sido descoberta em meados dos anos 70, através da existência de um défice da enzima colina-acetiltransferase no cérebro de doentes de Alzheimer. A transmissão colinérgica está intimamente relacionada com processos de aprendizagem e memória, sendo que a perda da função colinérgica pronuncia-se na atrofia ou morte de neurónios colinérgicos no núcleo septal e basal de Meynert (Paula I. Moreira; Catarina Resende Oliveira, 2012).

### 2.2.1- Papel da A $\beta$ na DA

A hipótese da cascata amilóide pressupõe que a neurodegeneração na DA é causada pela anormal acumulação de peptídeos de A $\beta$  insolúveis em várias zonas do parênquima do cérebro. Assim, esta formação cumulativa é considerada a causa primária da doença ao induzir uma série de acontecimentos resultando em lesão neurítica e na formação de NFTs de proteína Tau, provocando disfunção neuronal e morte celular e o consequente aparecimento de demência. Existem evidências de que as placas senis poderão funcionar como reservatórios que vão libertando espécies solúveis de pequenos oligómeros de A $\beta$ , estes últimos capazes de induzir toxicidade nas neurites de neurónios adjacentes, levando consequentemente à alteração na fosforilação da Tau (Barage e Sonawane, 2015).

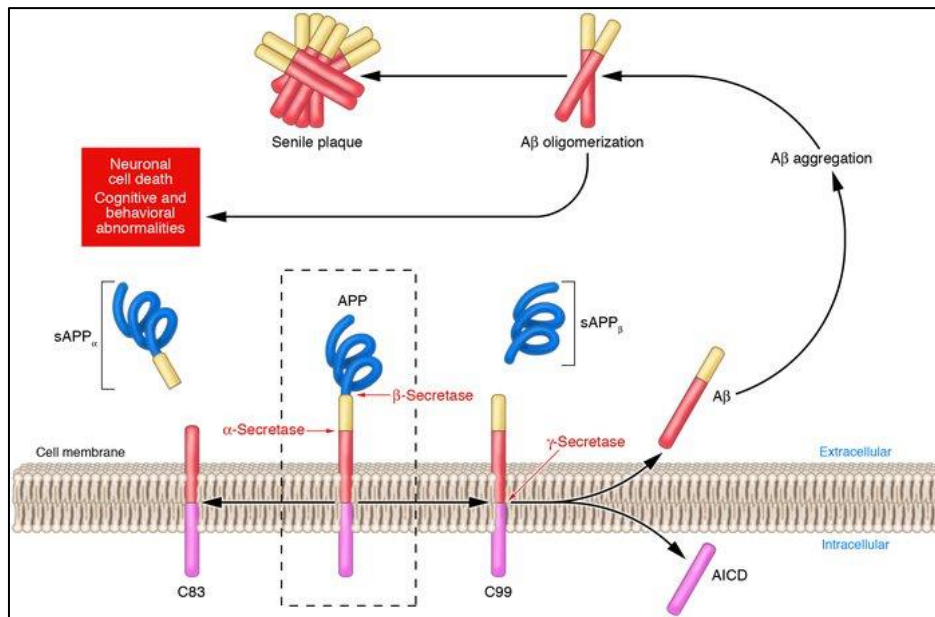
Os péptidos de A $\beta$  são compostos normalmente por 39 a 43 aminoácidos e resultam da clivagem sequencial da APP transmembranar através da ação de duas aspartil proteases, a  $\beta$ -secretase e a  $\gamma$ -secretase, respetivamente, podendo adotar várias conformações como monómeros, dímeros, oligómeros e polímeros, sendo estes últimos os responsáveis pela formação das fibrilas amilóides. As placas senis (ou neuríticas) têm como constituinte maioritário péptidos de 40 a 42 aminoácidos, sendo o último constituinte o mais neurotóxico, já que apresenta a característica de se agregar mais rapidamente que a conformação de 40 aminoácidos (Barage e Sonawane, 2015; Wang *et al.*, 2017).

A APP é uma glicoproteína transmembranar tipo I e o seu processamento pode ocorrer por duas vias proteolíticas distintas: via amiloidogénica e a via não amiloidogénica. Na via não amiloidogénica, a APP é clivada sequencialmente pelas  $\alpha$ - e  $\gamma$ -secretases resultando na libertação da proteína APP $\alpha$  solúvel (sAPP $\alpha$ ) e na formação de um pequeno fragmento hidrofóbico e do domínio intracelular da APP (AICD), compostos que têm propriedades neuroprotetoras e atuam em processos reparadores dos neurónios. Através desta via não há formação de A $\beta$  e, conseqüentemente, não há produção de agregados amilóides (Figura 2) (Barage e Sonawane, 2015; Paula I. Moreira; Catarina Resende Oliveira, 2012).

Na via amiloidogénica a APP é clivada pela  $\beta$ -secretase (BACE1) na região do terminal amínico do peptídeo A $\beta$ , formando o substrato C99, que é clivado posteriormente pela  $\gamma$ -secretase no terminal carboxílico do peptídeo A $\beta$ , levando à produção de péptidos de A $\beta$  que sofrem posterior agregação formando as placas senis. Assim, através desta via, há produção de A $\beta$ , peptídeo AICD e proteína APP $\beta$  solúvel (sAPP $\beta$ ) (Figura 2) (Barage e Sonawane, 2015; Gandy, 2005; Paula I. Moreira; Catarina Resende Oliveira, 2012).

As principais formas de clearance de A $\beta$  incluem o *uptake* mediado por recetores presentes em neurónios e nas células da glia, drenagem pelo fluído intersticial ou pela barreira hemato encefálica (BHE) e degradação proteolítica pela enzima que degrada a insulina (IDE) e pela neprililina. Quando a clearance de A $\beta$  diminui, provoca acumulação desta nas paredes dos vasos sanguíneos, resultando em angiopatia amilóide cerebral (CAA), presente em 90% dos doentes com DA, provocando uma degeneração progressiva dos vasos cerebrais e hemorragia intracerebral (Liu *et al.*, 2013; Yoon e Jo, 2012).

Nos casos da forma familiar da DA, o principal fator responsável pela acumulação de A $\beta$  é o aumento da sua produção, enquanto nos casos de forma esporádica ocorre essencialmente uma diminuição da clearance dos peptídeos A $\beta$  e sendo estes hidrofóbicos têm tendência para formar agregados amilóides (Reitz e Mayeux, 2014).



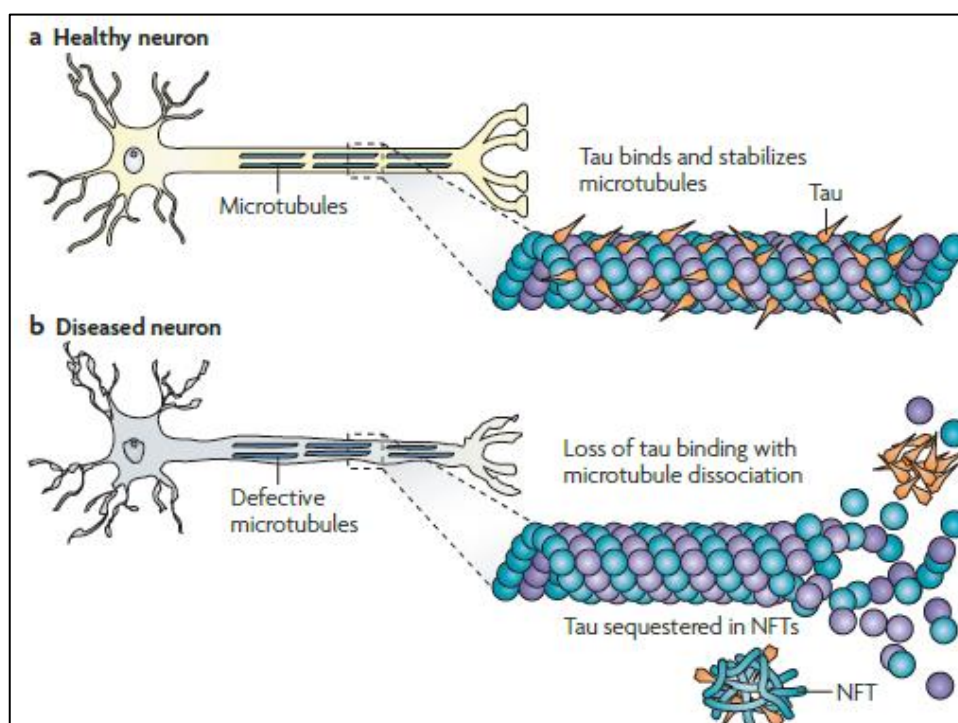
**Figura 2** – Clivagem da APP pelas duas vias: amiloidogénica e não amiloidogénica. Na via amiloidogénica a APP é clivada primeiramente pela β-secretase e posteriormente pela γ-secretase resultando na formação de peptídeos de Aβ que se agregam formando oligómeros e, posteriormente, as placas senis. Na via não amiloidogénica a APP é clivada pelas α- e γ-secretases resultando na libertação da proteína sAPP<sub>α</sub> e na formação de um fragmento hidrofóbico e domínio intracelular da APP (AICD) não havendo formação de peptídeos de Aβ (Gandy, 2015).

### 2.2.2- Papel da Proteína Tau na DA

Nos axónios, a proteína Tau, a maior MAP (Proteína Associada a Microtúbulos) do cérebro, quando se encontra pouco fosforilada, liga-se à tubulina e, conjuntamente, são responsáveis pela associação e estabilização dos microtúbulos (MT), componentes do citoesqueleto que estão incumbidos do transporte axonal e tráfego intracelular entre o corpo celular e os diversos compartimentos subcelulares. Na DA há um comprometimento do transporte axonal pois os MT ficam instáveis, devido ao facto de a proteína Tau se dissociar dos microtúbulos quando se encontra hiperfosforilada. A fosforilação da Tau pode ocorrer devido à ação de diversas cinases, tais como, cinase 5 dependente de ciclina (cdk5), e glicogénio sintase cinase 3β (GSK-3β). Por outro lado, formam-se tranças neurofibrilares intracelulares devido à acumulação de agregados de proteína Tau hiperfosforilada. A proteína Tau hiperfosforilada pode ser libertada e captada por neurónios vizinhos saudáveis,

levando a um fenómeno de toxicidade. Havendo impedimento no transporte axonal, ocorrem alterações funcionais das sinapses, contribuindo para os défices cognitivos que caracterizam esta demência, concluindo-se que as formações neurofibrilares indicam alterações graves do citoesqueleto e que a proteína Tau apresenta um grande interesse como indicador de mecanismos da DA (Figura 3) (Brunden, Trojanowski e Lee, 2009; Mandelkow, 2012; Masters *et al.*, 2015; Paula I. Moreira; Catarina Resende Oliveira, 2012; Pimplikar, 2014; Wang *et al.*, 2017).

A proteína Tau normalmente é abundante nos axónios, tornando-se mais abundante nas dendrites com a progressão da DA, perdendo as suas funções fisiológicas e ganhando funções tóxicas (Ittner e Götz, 2011).



**Figura 3** – Hiperfosforilação da Tau. A Proteína Tau no seu estado normal liga-se aos MT estabilizando-o. Quando a Tau sofre hiperfosforilação pela glicogénio sintase cinase 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) e pela cinase 5 dependente da ciclina (cdk5) torna-se insolúvel e dissocia-se dos MT, o que resulta na sua destabilização e consequente prejuízo no transporte axonal. A Tau fosforilada agrega-se em filamentos helicoidais que originam as tranças neurofibrilares (Brunden, Trojanowski e Lee, 2009).

### 2.3- A importância da Genética na DA

Vários estudos genéticos demonstram a importância de diversas mutações genéticas relacionadas com o desenvolvimento da forma familiar da DA, particularmente as mutações autossomais dominantes nos genes da APP, da PS1 e da PS2. O gene de APP localiza-se no cromossoma 21, logo, os indivíduos com Síndrome de Down, por apresentarem uma cópia extra deste cromossoma, têm mais propensão a desenvolver demência, devido a uma maior produção de A $\beta$  e conseqüente formação de placas senis (Karran, Mercken e Strooper, 2011).

Por outro lado, a mutação A673T, recentemente identificada no gene da APP, diminui a afinidade da APP para a  $\beta$ -secretase, tendo-se observado que diminui o risco de desenvolver a DA e que protege contra o normal declínio cognitivo associado à idade, tendo assim efeito protetor e indiciando a possibilidade de que a redução da clivagem da APP proteja contra a doença (Jonsson *et al.*, 2012).

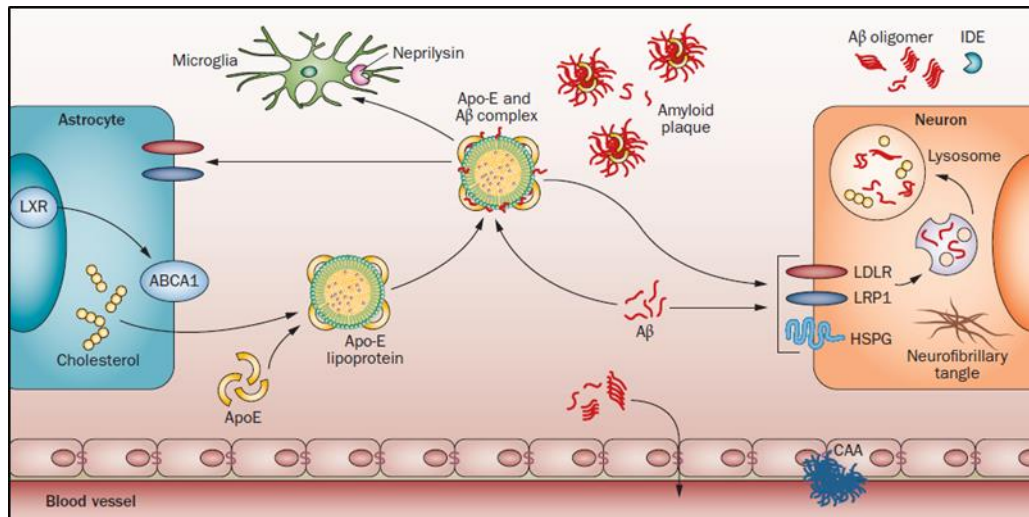
Os genes das presenilinas 1 e 2 localizam-se nos cromossomas 14 e 1 respetivamente, e os mecanismos patogénicos derivados das mutações nestes genes são responsáveis pelo aumento de péptidos de A $\beta$  com maior número de aminoácidos, logo, mais propensos a agregar. As presenilinas disponibilizam resíduos de aspartato na zona ativa requerida para a clivagem catalítica da  $\gamma$ -secretase e mutações, principalmente na PS1, alteram a clivagem pela  $\gamma$ -secretase, resultando numa maior relação A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 (Karran, Mercken e Strooper, 2011; Masters *et al.*, 2015).

A APOE (Apolipoproteína E) é uma das maiores apolipoproteínas humanas, composta por 299 aminoácidos, codificada pelo gene APOE presente no cromossoma 19, e apresenta três alelos principais, designados como  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 e  $\epsilon$ 4, que correspondem à nomenclatura APOE2, APOE3 E APOE4. A APOE é sintetizada predominantemente no fígado, sendo também produzida pelas células da glia no cérebro, e tem um papel importante no metabolismo dos lípidos, direcionando o seu transporte, entrega e distribuição entre diferentes tecidos e tipos de células, através dos recetores de APOE e de proteínas associadas. Para mais, tem um papel importante na agregação e clearance de A $\beta$  e em funções sinápticas no cérebro. A APOE é crucial tanto para o transporte de colesterol aos locais de regeneração da membrana neuronal e remielinização, assim como na regulação da resposta imune e na modulação do crescimento e diferenciação celular. Na maioria da população (cerca 50-90%) o alelo predominante é o  $\epsilon$ 3, enquanto os alelos  $\epsilon$ 4 e  $\epsilon$ 2 estão

presentes em apenas 5-35% e 1-5% da população respetivamente. O alelo  $\epsilon 2$  é o menos frequente e está associado a um grau de neuroproteção contra a DA ao contrário do alelo  $\epsilon 4$ , que está associado a um maior risco de desenvolvimento da doença, enquanto o alelo  $\epsilon 3$  se considera neutro relativamente ao risco de desenvolver a DA (Barage e Sonawane, 2015; Dorey *et al.*, 2014; Karran, Mercken e Strooper, 2011).

O modo como a APOE está implicada no desenvolvimento da DA não está completamente esclarecido, mas pensa-se que envolve a eliminação de A $\beta$  do cérebro, permitindo manter o peptídeo amilóide em baixa quantidade, sendo o alelo  $\epsilon 4$  mais ineficaz nesta acção. O alelo  $\epsilon 4$  inibe a eliminação de A $\beta$  através da inibição do transportador nas células endoteliais LRPI, do inglês *Low density lipoprotein receptor-related protein 1*, assim a A $\beta$  não é eliminada do parênquima cerebral resultando na sua acumulação. Outro mecanismo pela qual o alelo  $\epsilon 4$  é responsável é o aumento da transcrição do gene de APP e consequente aumento da produção de A $\beta$ , visto que este alelo tem maior capacidade do que os restantes alelos para estimular a via de sinalização que envolve a fosforilação dos fatores de transcrição do gene de APP. Assim, o alelo  $\epsilon 4$  de APOE representa um fator de risco genético para o desenvolvimento da forma esporádica da DA (Barage e Sonawane, 2015; Karran, Mercken e Strooper, 2011).

A APOE após sofrer lipidação pelo transportador ABCA1, liga-se à A $\beta$  solúvel e facilita a sua captação pelos transportadores LRPI. A APOE4 liga-se com menos afinidade a A $\beta$  do que a APOE3, dificultando a sua clearance. Existem igualmente evidências de que a APOE impede o *uptake* de A $\beta$  através da BHE através da sua isoforma (APOE4>APOE3>APOE2) e de que a isoforma APOE3 promove mais facilmente a degradação enzimática de A $\beta$  do que a APOE4 (Figura 4) (Liu *et al.*, 2013).



**Figura 4** - APOE e o metabolismo de Aβ no cérebro. A clearance de Aβ envolve o *uptake* através de recetores presentes nas células da glia ou nos neurónios, passagem pela BHE e degradação proteolítica pela neprisilina e pela IDE. A acumulação perivascular de Aβ origina angiopatia amilóide cerebral (CAA). A APOE é primeiramente sintetizada por astrócitos e pela microglia, sendo posteriormente sujeita a lipidação pelo transportador ABCA1, formando lipoproteínas. A APOE após processo de lipidação liga-se a Aβ solúvel, facilitando o uptake via recetores de superfície, incluindo LRP1 e LDLR (Recetores de lipoproteínas baixa densidade) (Liu *et al.*, 2013).



### 3- Resposta imunológica inata na DA

#### 3.1- Papel central da imunidade inata na DA

A resposta imunológica inata ou natural consiste na ação combinada de diversos tipos de células, sistemas de sinalização, recetores e mecanismos efetores que têm o papel de nos proteger contra a invasão de agentes patogénicos externos. É considerada a primeira linha de defesa do organismo contra infecções, tendo uma especificidade de largo espectro, ao contrário da imunidade adquirida, que apresenta uma especificidade restrita. A sua ativação excessiva pode levar ao desenvolvimento de doenças inflamatórias, provocando diversas complicações, tanto a nível de inflamações locais como sistémicas. Assim, estudos têm provado que a ativação do Sistema Imune Inato tem um papel crucial como fator promotor da DA (Francisco C.Pacheco; Elsa M.Cardoso, 2012; Labzin, Heneka e Latz, 2018).

O sistema imunológico tem a capacidade de resposta perante dois tipos de sinais: os padrões moleculares associados a patogénicos (PAMPs), e os padrões moleculares associados a danos (DAMPs), através da ligação a recetores de reconhecimento de padrão (PRRs) e de vias de sinalização apropriadas. Algumas das DAMPs envolvidas na DA são a A $\beta$ , o quadro I do grupo de alta mobilidade (HMGB1, do inglês *high-mobility group box 1*) e alguns membros da família das proteínas S100, como a MRP8 (S100A9) e a MRPI4 (S100A8). As DAMP ativam Recetores *Toll-like* (TLRs) e os seus co-recetores criando um ambiente oxidativo e neuroinflamatório através de uma produção e libertação excessiva de citocinas, espécies reativas de oxigénio (ROS) e óxido nítrico (NO). Os heterodímeros MRP8 e MRPI4 atuam como DAMPs através da ativação do recetor TLR4, e o seu estímulo inflamatório é responsável pelo aumento da clivagem pela BACE1 (Heneka, Golenbock e Latz, 2015; Venegas e Heneka, 2017).

As microglias são células com funções do sistema imunológico inato no cérebro e estão envolvidas no desenvolvimento, homeostase e maturação do cérebro. Apresentam-se distribuídas por diversas áreas do cérebro. Assim, dependendo da sua localização, apresentam um fenótipo compacto ou ramificado, sendo que o último facilita o seu movimento e interação com vasos sanguíneos, neurónios e astrócitos. O seu fenótipo pode ser alterado tanto durante a neurodegeneração como durante o envelhecimento devido à sua ativação excessiva e ao decréscimo da sua função, ao nível da clearance de espécies

aberrantes, resultando numa inflamação que contribui para o aparecimento e/ou a progressão de doenças neurodegenerativas (Labzin, Heneka e Latz, 2018).

Vários recetores que integram a imunidade inata reconhecem oligómeros e agregados de peptídeos de A $\beta$  mediando assim a sua endocitose e fagocitose. A toxicidade dos agregados de A $\beta$  pode ser mediada via citocinas pró-inflamatórias que derivam da activação da microglia, sendo que alguns mediadores inflamatórios auxiliam na função do cérebro e na clearance das formas patogénicas de A $\beta$  e outros atuam de forma negativa, comprometendo a função neuronal e a neurogénesse. A inflamação provocada pela resposta imunológica não é resolvida devido ao aumento contínuo de agregados de A $\beta$  e falha na sua eliminação, pelo facto da contínua ativação não só da microglia, mas também de outras células imunitárias, como macrófagos e monócitos do sistema nervoso periférico que se infiltram no cérebro e se deslocam para as zonas onde está a ocorrer a degeneração como resposta à acumulação de A $\beta$  patogénica, provocando a formação de placas senis, o que resulta numa reacção crónica do sistema imune. Uma característica importante na DA é a acumulação de fagócitos mononucleares tais como monócitos, macrófagos, microglias e também astrócitos em zonas do cérebro onde estão presentes agregados de A $\beta$  (Gold e Khoury, El, 2015).

A neuroinflamação crónica é considerada um dos principais mecanismos patogénicos da doença de Alzheimer, provocando alterações a nível do cérebro que contribuem para a degeneração de neurónios e conseqüente declínio da função cerebral. Alguns mediadores imunológicos da resposta inflamatória estão elevados no cérebro e no CSF de doentes com Alzheimer, como por exemplo, eicosanóides, fatores do complemento, citocinas e quimiocinas indicando que na DA ocorre um processo inflamatório (Heneka, Golenbock e Latz, 2015).

### **3.2. Neuroinflamação**

A neuroinflamação é uma das principais conseqüências da agregação de A $\beta$  e da formação das placas senis, ocorrendo no cérebro de doentes de Alzheimer devido à ação de astrócitos reativos e da microglia que rodeiam os depósitos de A $\beta$ , tendo um papel fundamental na doença (Dorey *et al.*, 2014; Guillot-Sestier, Doty e Town, 2015).

Em resultado da interação entre os complexos de A $\beta$  e os recetores de reconhecimento presentes nas microglias e nos astrócitos há secreção de citocinas pró-

inflamatórias, quimiocinas, e formação de espécies reativas de oxigênio. Estes vários mediadores inflamatórios produzidos em excesso provocam uma resposta imunológica descontrolada e exacerbada, contribuindo para a neuroinflamação. O processo através do qual a resposta neuroinflamatória influencia a produção, agregação e clearance de A $\beta$  é uma área de estudo que pode revelar novos alvos terapêuticos que poderão retardar a progressão da doença (Minter, Taylor e Crack, 2016).

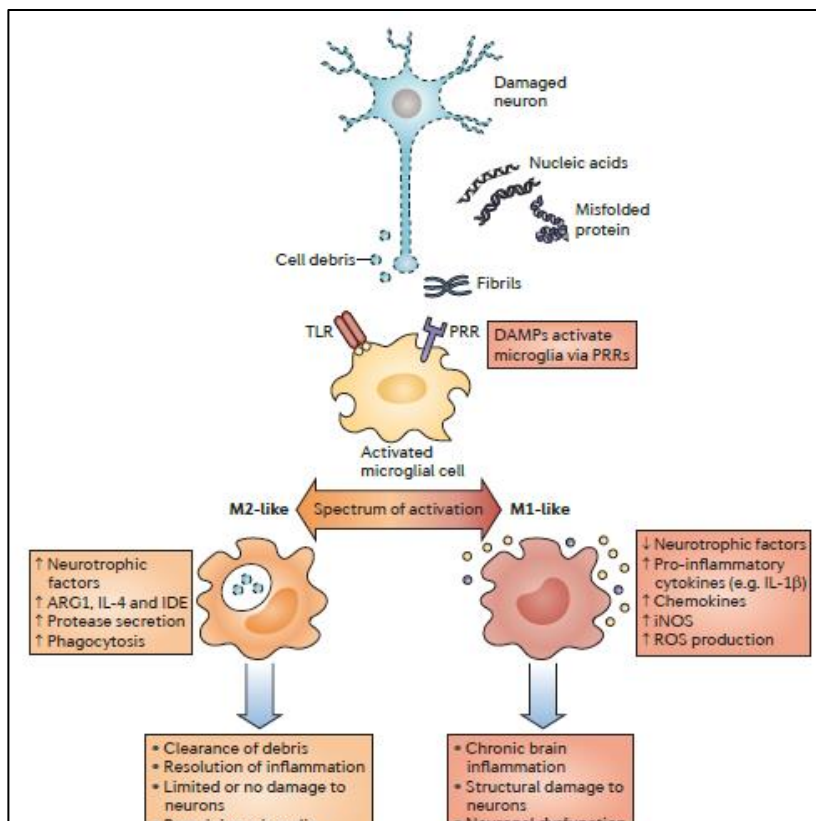
Apesar de não estar claramente esclarecido o mecanismo pelo qual A $\beta$  induz disfunção sináptica, declínio cognitivo e neurodegeneração, colocou-se a hipótese de a neuroinflamação contribuir para o agravamento da DA que se iniciaria com um estímulo inflamatório, neste caso, desencadeado pelos complexos de A $\beta$  que estimulam a ativação da microglia que produz diversas citocinas pró-inflamatórias, interleucinas 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucinas 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) e de quimiocinas que recrutam mais microglias e astrócitos, entre outras células, para o local da inflamação. Em situação normal, este processo é controlado, pois diversas células do sistema imunológico são recrutadas para o local da inflamação e contribuem para a remoção do estímulo inicial resolvendo-se assim o estado inflamatório. Na DA, por haver uma produção excessiva de A $\beta$  e de Tau hiperfosforilada e/ou uma desregulação na eliminação de A $\beta$ , apesar da microglia e dos astrócitos continuarem a ser recrutados, estes não eliminam eficientemente o peptídeo A $\beta$ , levando continuamente à produção excessiva de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (Minter, Taylor e Crack, 2016).

### **3.2.1 - Principais células envolvidas**

#### **3.2.1.1 – Microglia**

A microglia tem um papel crucial na vigilância e resposta a alterações do SNC e é considerada o macrófago do cérebro, devido às suas capacidades fagocíticas, estando amplamente distribuída no parênquima cerebral. É responsável tanto pela manutenção do tecido cerebral e remoção de *debris* como pela plasticidade dos circuitos neuronais, contribuindo para a proteção e remodelação de sinapses, funções mediadas pela libertação de factores tróficos incluindo o fator neurotrófico derivado do cérebro. Este último está implicado tanto nos mecanismos moleculares subjacentes à memória, como na diferenciação e maturação de células estaminais neuronais. Após a sua ativação, devido à morte neuronal ou à formação de agregados de proteínas anormais, ocorrem alterações fenotípicas que incluem um aumento dos prolongamentos das microglias e a migração até ao sítio da lesão (Heneka *et al.*, 2015; Jevtic *et al.*, 2017; Minter, Taylor e Crack, 2016).

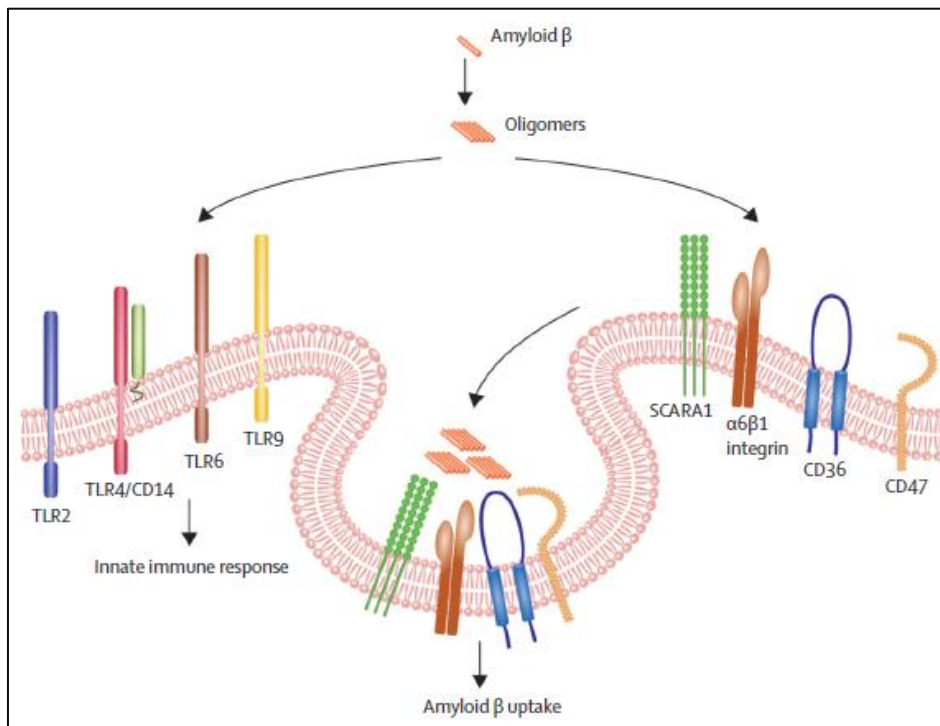
Dependendo da força do sinal, do local e do ambiente que o envolve, a microglia responde de forma a melhorar a remoção do estímulo ou através da secreção de mediadores inflamatórios. A microglia pode apresentar dois estados de activação: o M1, que se caracteriza por um estado pró-inflamatório no qual há um aumento da produção de IL-1 $\beta$ , IL-6, interleucinas 12 (IL-12), TNF $\alpha$ , óxido nítrico sintase induzível (iNOS), ROS e por uma diminuição da capacidade fagocítica e da secreção de factores neurotróficos; e M2, que se caracteriza pela secreção de citocinas anti-inflamatórias interleucinas-4 (IL-4), interleucinas-10 (IL-10) e interleucinas-13 (IL-13), e pelo aumento da expressão de IDE, da secreção de factores neurotróficos e da capacidade fagocítica sem produção de NO, que é tóxico. Estas diferentes respostas podem determinar se a atividade da microglia promove a remoção de debris e a resolução da inflamação, deixando a rede neuronal intacta, ou se causa uma neuroinflamação contínua e crónica causando disfunção e morte neuronal (Figura 5) (Heneka *et al.*, 2015; Heneka, Kummer e Latz, 2014; Sarlus e Heneka, 2017).



**Figura 5** – Funções da microglia no cérebro. Diversas DAMPS, como a A $\beta$ , ligam-se a recetores de reconhecimento de padrão (PRR), como os TLR que são expressos na superfície da microglia, promovendo a sua ativação. Dependendo do estímulo e do ambiente, a microglia ativa o estado M1 ou M2 (Heneka, Kummer e Latz, 2014).

Na DA as microglias são incapazes de regular uma resposta protectora suficiente sobretudo em estados avançados da demência. Com o envelhecimento há um défice nas respostas neuroprotetoras, ao mesmo tempo que as respostas neurotóxicas aumentam. A fagocitose de vários componentes como A $\beta$  e detritos celulares é afetada com o envelhecimento (Mosher e Wyss-Coray, 2014).

Um processo que se insere na resposta inflamatória associado à DA é quando os complexos de A $\beta$ , tanto os oligómeros como as placas ativam a microglia e esta expressa recetores imunológicos (Recetores *Toll-like*) como TLR2, TLR4 e TLR6, bem como os seus co-recetores CD36, CD14 e CD47, sendo que alguns dos recetores trabalham em conjunto, aumentando a resposta à exposição de A $\beta$ . Os recetores *scavenger* A-I (SCARA1) promovem a fagocitose tanto de A $\beta$  solúvel como fibrilar enquanto os co-recetores CD36, CD47 e a integrina  $\alpha 6 \beta 1$  são responsáveis pelo aumento de ROS e pela fagocitose de A $\beta$ . Através do reconhecimento de A $\beta$  por CD36 dá-se a formação do heterodímero TLR4-TLR6, resultando na ativação da via de sinalização, através do fator de transcrição nuclear Kappa B (NF-KB) e consequente transcrição de citocinas pró-inflamatórias, de óxido nítrico sintase e de cicloxigenase-2 (COX-2). A ativação microglial da proteína cinase ativada por mitogénios p38 (MAPK p38), a produção de espécies reativas de oxigénio e a fagocitose das fibrilas de A $\beta$  dependem da interação específica entre TLR2, TLR4 e CD14 pois quando se procede à sua neutralização de todos estes recetores com anticorpos há uma atenuação ou bloqueio das suas funções descritas anteriormente, ficando a capacidade fagocítica comprometida. Através do recetor TLR4 e co-recetor CD14 há a translocação do fator NF-KB para o núcleo, provocando consequentemente a libertação de mediadores pró-inflamatórios, sendo que o CD14 apenas interage com a A $\beta$  fibrilar. Os recetores TLR2 são responsáveis pela activação M1, ou seja, promovem um estado pró-inflamatório, aumentando também os níveis da enzima metaloproteinase de matrix 9 (MMP-9) que degrada a A $\beta$ . A ativação dos recetores TLR9 apresenta benefícios ao nível da DA, visto que experiências feitas em ratos, que foram injetados com A $\beta$ , concluíram que a ativação dos referidos recetores melhorou a fagocitose de A $\beta$  e aumentou os níveis de MMP-9. A ativação dos recetores TLR9, com oligodesoxinucleótidos (CpGs), diminui o nível de NFTs e aumenta a expressão na microglia de heme oxigenase-1 (HO-1), uma enzima antioxidante. Deste modo, estes receptores melhoram a clearance de A $\beta$ , reduzem o número de tranças neurofibrilares e o stress oxidativo (Figura 6) (Gold e Khoury, El, 2015; Heneka, Golenbock e Latz, 2015; Su *et al.*, 2016; Yu e Ye, 2014).



**Figura 6** – Várias formas de A $\beta$  interagem com vários receptores da microglia, ativando-a. Os recetores TLR2, TLR4, TLR6 e os seus co-recetores, após contacto com A $\beta$ , desencadeiam várias respostas imunológicas. Depois do reconhecimento de A $\beta$  por CD36 dá-se a formação do heterodímero TLR4-TLR6, resultando na activação da via de sinalização através do fator de transcrição NF- $\kappa$ B e consequente transcrição de citocinas pró-inflamatórias, de óxido nítrico sintase e de cicloxigenase-2. A interacção específica entre TLR2, TLR4 e CD14 origina a activação microglial da MAPK p38, a produção de espécies reativas de oxigénio e a fagocitose das fibrilas de A $\beta$ . Os receptores TLR2 são responsáveis pela activação MI. Os componentes SCARA1, CD36, CD47 e a integrina  $\alpha$ 6 $\beta$ 1 são responsáveis pela fagocitose, enquanto a activação dos recetores TLR9 apresentam benefícios ao nível da DA, melhorando a clearance de A $\beta$  e diminuindo o nível de NFTs e stress oxidativo (Heneka *et al.*, 2015).

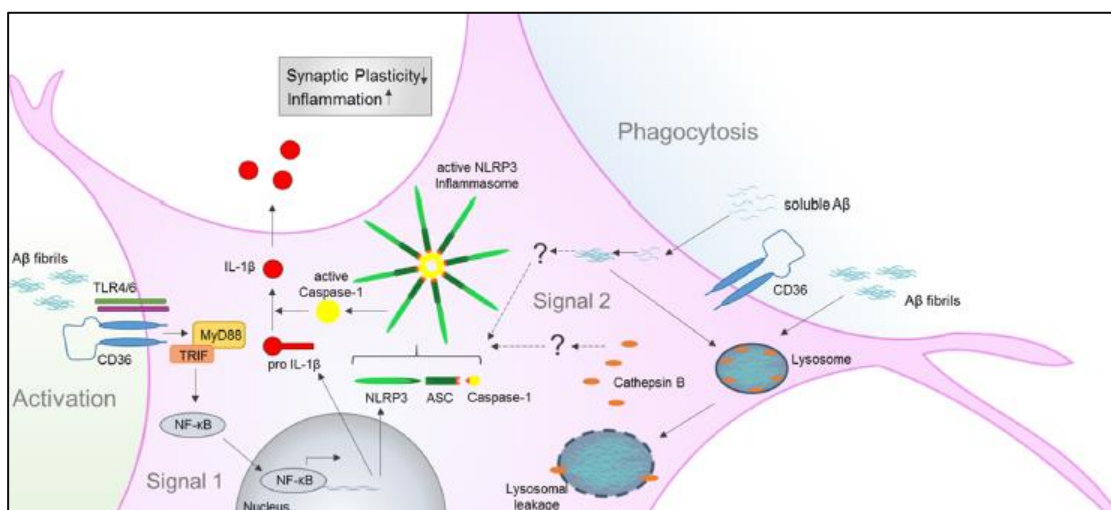
Após ligação das fibrilas de A $\beta$  ao recetor, a microglia fagocita-as pela via endolisossomal, enquanto os compostos solúveis de A $\beta$  podem ser degradados por várias proteases extracelulares como a neprilina (Heneka *et al.*, 2015).

A ativação da microglia provoca a libertação de ROS e NO, através da activação de NADPH oxidase, mieloperoxidase, e da iNOS. Na DA, os neurónios e as células da glia expressam iNOS em resposta às citocinas pró-inflamatórias. Assim, há evidências que o NO é responsável por danos axonais e sinápticos, inibição da respiração mitocondrial e indução de apoptose neuronal. A nitração do resíduo de tirosina na posição 10 do peptídeo A $\beta$  foi observada em portadores da DA, aumentando a capacidade de agregação do peptídeo e limitando a plasticidade sináptica (Heneka, Kummer e Latz, 2014).

Existem mutações em genes que codificam elementos do sistema imune responsáveis pelo aumento do risco de desenvolvimento da demência – mutações nos genes que codificam o recetor I do complemento (CRI), CD33 e TREM2, do inglês *triggering receptor expressed on myeloid cells* – sendo que todos estes recetores estão envolvidos direta ou indiretamente na resposta aos agregados de A $\beta$  por parte da microglia e estão altamente expressos na patologia amilóide. A inativação de CD33 potencia o uptake de A $\beta$ , o bloqueio do CRI inibe a activação microglial e, consequentemente, a fagocitose e o TREM2 que, sendo um recetor expresso na superfície da microglia, quando sofre mutações, vê alterada a sua capacidade de fagocitar os detritos neuronais, como por exemplo A $\beta$ . O TREM2 é uma proteína do tipo I com um ectodomínio que é clivado proteolicamente e posteriormente libertado no espaço extracelular como variante solúvel (sTREM2), podendo ser medido no fluído cerebrospinal, encontrando-se elevado na fase MCI podendo ser um biomarcador para deteção de risco de desenvolvimento de Alzheimer (Selkoe e Hardy, 2016; Suarez-Calvet *et al.*, 2016).

O sistema imune responde a agentes patogénicos através de uma cascata proteolítica que regula a formação de citocinas pró-inflamatórias. Estas citocinas incluem as interleucinas-1 $\beta$  e as interleucinas-18 (IL-18) e são expressas na forma inativa, carecendo da activação da caspase-1 para a sua activação proteolítica e passagem para o meio extracelular. A activação da caspase-1 é controlada por inflamassomas, que são oligómeros multiproteicos intracelulares compostos pela enzima caspase-1 ativa, adaptador ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD - caspase activation and recruitment domains*) e recetor do tipo NOD (NLR), sendo responsáveis pela activação de respostas inflamatórias, através da secreção e maturação de citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$  e IL-18. A formação do inflamassoma ocorre após reconhecimento, pela família de proteínas NLRP, de sinais inflamatórios, como por exemplo compostos virais ou bacterianos e alterações no ambiente iónico ou no meio extracelular. O inflamassoma NLRP3 é ativado após translocação de NF-KB para o núcleo

que induz a transcrição do NLRP3 e da pro IL-1 $\beta$ . O segundo passo da ativação do inflamassoma passa primeiramente pela oligomerização de NLRP3 e posterior associação com ASC e com a pró-caspase 1. As fibrilas de A $\beta$  localizadas no interior de lisossomas provocam a libertação da catepsina B para o citosol ao comprometer a integridade da membrana lisossomal. A catepsina é uma enzima proteolítica e provoca a ativação do NLRP3. Pensa-se que esta ativação, apesar de ser pouco clara, se deve à ação da catepsina no NLRP10, degradando-o, o que impossibilita a inibição da formação do NLRP3. A ativação do complexo CD36/TLR4/6, após contacto com as fibrilas de A $\beta$ , é responsável pela posterior passagem do NF- $\kappa$ B para o núcleo (Figura 7) (Gold e Khoury, El, 2015; Minter, Taylor e Crack, 2016).



**Figura 7** – Os compostos solúveis de A $\beta$  e as fibrilas de A $\beta$  ativam o inflamassoma NLRP3. A via de sinalização 1, que contribui para a ativação do inflamassoma, é ativada pelas fibrilas de A $\beta$ , através da proteína de resposta primária de diferenciação mielóide 88 (MYD88), levando à passagem de NF- $\kappa$ B do citosol para o núcleo, o que origina a transcrição de NLRP3 e de pró-IL-1 $\beta$ . A via de sinalização 2 pode ser ativada tanto por formas de A $\beta$  solúvel como pela ruptura do lisossoma que contem os agregados de A $\beta$  fagocitados. A Caspase-1, após ser ativada, cliva a forma inativa de IL-1 $\beta$  para a sua forma ativa, sendo posteriormente libertada no espaço extracelular, o que contribui para diminuir a plasticidade sináptica e aumentar a inflamação (Gold e Khoury, El, 2015).



Estudos comprovam que a atividade de NLRP3 se apresenta elevada em doentes de Alzheimer e concluem que a ativação do referido inflamassoma induzida por A $\beta$  aumenta a progressão da DA devido a uma resposta inflamatória crónica, pois os mediadores inflamatórios resultantes desta ativação poderão estar envolvidos na disfunção sináptica, no desempenho cognitivo e na clearance por parte da microglia. Assim, uma terapêutica que bloqueie a atividade do inflamassoma ou a das citocinas que este ativa pode inibir o desenvolvimento e progressão da demência. A IL-1 $\beta$  aumenta a transmissão do glutamato sendo a sinalização glutamatérgica excessiva prejudicial para a sobrevivência neuronal, através de um processo denominado excitotoxicidade. Deste modo, a perda neuronal irá contribuir para um défice sináptico. A produção excessiva de IL-1 $\beta$  interrompe a formação das espículas dendríticas, que é promovida pelo fator neurotrófico derivado do cérebro, limitando assim a plasticidade sináptica e interferindo com processos de consolidação de memória. Existem evidências de que a produção de IL-1 $\beta$  pela microglia estimula a via p38 MAPK nos neurónios e astrócitos aumentando consideravelmente a fosforilação da Tau. A via p38 MAPK induzida pelos astrócitos acelera a neuroinflamação através da libertação de iNOS, COX-2 e TNF- $\alpha$  (Heneka *et al.*, 2013; Heneka, Kummer e Latz, 2014; Lee e Kim, 2017; Rossi *et al.*, 2014).

A caspase 1 e a IL-1 $\beta$  encontram-se em elevadas concentrações no cérebro dos doentes com DA e com MCI. A IL-1 $\beta$  encontra-se em elevadas quantidades, cercando as placas de A $\beta$ . Esta interleucina favorece a deposição de A $\beta$ , ao modular a expressão e proteólise de APP, pois aumenta a expressão de RNA mensageiro de APP e, conseqüentemente, a tradução e processamento, através da atividade aumentada da  $\gamma$ -secretase (Heneka *et al.*, 2015; Shaftel, Griffin e Kerry, 2008).

### **3.2.1.2- Astrócitos**

Os astrócitos são as células da glia mais abundantes no SNC e têm um papel fundamental na manutenção da estrutura e função do cérebro. A sua resposta a agentes patogénicos inclui uma astrogliose reativa, isto é, uma reação complexa e multifásica, caracterizada por hipertrofia de diversas células e proteína ácida fibrilar glial em níveis elevados, enquanto a renovação dos astrócitos ajuda na neuroproteção e na recuperação do tecido lesionado. O nível de astrogliose correlaciona-se com o nível de severidade de comprometimento cognitivo em doentes com DA. Assim como a microglia, os astrócitos reativos acumulam-se, rodeando as placas senis, sendo detetados no cérebro de doentes de Alzheimer *post-mortem*. Os astrócitos reativos provocam não só o aumento da expressão da

proteína ácida fibrilar glial como o comprometimento funcional da mesma. Em modelos animal com DA, a resposta imune inicial é marcada por atrofia da astroglia com impacto na conectividade sináptica e na neurotransmissão, sendo que os astrócitos têm um papel fundamental na manutenção da transmissão sináptica, o que contribui para os défices cognitivos. Estas células também são responsáveis pela libertação de citocinas, nomeadamente IL-6, NO, TNF- $\alpha$  e M-CSF (fator estimulador de colónias de macrófagos) após exposição aos oligómeros de A $\beta$ , aumentando assim a resposta neuroinflamatória. Tanto o TNF- $\alpha$  como o M-CSF libertados pelos astrócitos induzem a ativação e proliferação da microglia. As citocinas promovem ativação de astroglia e caspases, proteases intracelulares que medeiam a apoptose e inflamação, que se encontram mais distantes, contribuindo para a morte celular e estimulando igualmente a síntese de A $\beta$ , modulando o processo de APP, o que resulta numa maior produção de oligómeros. Assim, haverá uma constante ampliação da inflamação com aumento da quantidade de A $\beta$  e consequente aumento da resposta imune e inflamação com libertação de citocinas e morte neuronal (Dorey *et al.*, 2014; Heneka *et al.*, 2015; Minter, Taylor e Crack, 2016).

Os astrócitos também têm a capacidade de regular a expressão de proteases que degradam A $\beta$ , como a neprilina, a IDE, e metaloproteinase de matriz (MMP) depois de contactarem com depósitos de A $\beta$ . A redução da clearance proteolítica de A $\beta$  é causada pela função alterada e atrofia dos astrócitos. Os oligómeros de A $\beta$  que se encontram difusos no meio extracelular podem ser eliminados pela ação dos astrócitos através da BHE, pelo transportador LRPI. A APOE é essencial para a clearance de A $\beta$  através da ação de astrócitos, pois, após sofrer lipidação, fator que aumenta a capacidade de eliminação de A $\beta$ , liga-se à A $\beta$  solúvel e facilita a sua captação pelos transportadores LRPI presentes nas células da glia e neurónios (Heneka *et al.*, 2015; Masters *et al.*, 2015).

A manutenção de *tight junctions* que fazem parte da unidade neurovascular e da BHE é garantida com a ação de astrócitos. A exposição desregulada a citocinas produzidas pelos astrócitos na resposta inflamatória alteram a integridade e a composição da BHE, resultando em acumulação de compostos neurotóxicos no cérebro (Minter, Taylor e Crack, 2016).

### **3.2.2.- Mediadores e moduladores da neuroinflamação**

Existem diversos componentes que atuam na neuroinflamação e que, quando em excesso, podem ter acção deletérias. Entre eles, estão as citocinas, quimiocinas, caspases,

prostanoides I, o sistema do complemento, o NO e as ROS. A neuroprotectina DI também é formada, mas apresenta ação protetora.

### **3.2.2.1- Citocinas**

As maiores fontes de citocinas, um grande grupo de moléculas de sinalização e comunicação celular, na DA são a microglia e os astrócitos, contribuindo para os aspetos primários da neuroinflamação, incluindo processos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios e para a resposta da microglia aos depósitos de A $\beta$ , uma vez que a activação das microglias é modulada por citocinas. Após exposição da microglia a agregados de A $\beta$  dá-se um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a pró-interleucina 1 $\beta$ , interleucina 6, TNF $\alpha$  e M-CSF, estando a concentração do último bastante aumentada no sangue e no SNC de doentes com Alzheimer comparando com controlos de idade avançada saudáveis e de doentes com MCI. As interleucinas 12 e 23 também são estimuladas pela microglia em modelos de ratos com DA e a sua inibição reduz a demência. As interleucinas 12 induzem a diferenciação das células TCD4+ para células T *helper* 1 (Th1), enquanto as interleucinas 23 estimulam células T *helper* 17 (Th17), portanto, a ativação da microglia contribui tanto para a actividade inata como para a adaptativa (Heneka *et al.*, 2015; Rosa *et al.*, 2011; Saijo e Glass, 2011).

#### **3.2.2.1.2- Quimiocinas**

As quimiocinas são citocinas quimiotácticas de baixo peso molecular (8-12 kDa), sendo um mediador de elevada importância da imunidade inata, pois a sua presença promove a migração da microglia para as áreas de neuroinflamação, aumentando a inflamação local na DA. Os receptores das quimiocinas pertencem à superfamília dos recetores acoplados a proteínas G e encontram-se na membrana celular da célula alvo. O aumento do ligando CCL2, que é responsável pelo tráfego de monócitos, e dos receptores CCR3 e CCR5 na microglia reativa tem sido observado, enquanto o ligando CCL4, responsável pela migração de células *natural killer* (NK) e pela estimulação dos linfócitos T, tem sido detetado em astrócitos reativos perto das placas de A $\beta$ . Os receptores CCR5 e CCR2 modulam a evolução da doença através de efeitos na migração e função da microglia. As quimiocinas CCL2 e CCL4 (também conhecidas como beta-quimiocinas) fazem parte da subfamília CC, designação que deriva do facto de os resíduos de cisteína se encontrarem adjacentes (Guerreiro, Santos-Costa e Azevedo-Pereira, 2011; Heneka *et al.*, 2015; Minter, Taylor e Crack, 2016; Palomino e Marti, 2015).

### 3.3-Principais factores de risco

Os principais factores de risco para o desenvolvimento da DA são idade, inflamações e infecções sistémicas, obesidade, traumatismo craniano, periodontite crónica, estilo de vida sedentário, factores genéticos, ser portador de Diabetes tipo 2 e ser fumador. A maior parte destes factores envolve a ativação do sistema imune inato (Heneka, Golenbock e Latz, 2015; Reitz e Mayeux, 2014).

A periodontite crónica é uma doença periodontal bacteriana e resulta da progressão da gengivite, inflamação gengival, residindo a diferença no facto de a periodontite se estender aos tecidos que suportam os dentes, como o osso alveolar e o ligamento periodontal. A placa bacteriana acumula-se entre os dentes formando o tártaro que vai progressivamente inflamar as gengivas. Esta patologia oral resulta de uma acumulação local de moléculas pró inflamatórias que rodeiam as terminações do nervo trigémio, pelo que doentes que sofram desta patologia apresentam elevado risco de progressão de DA, uma vez que apresentam elevadas concentrações plasmáticas de TNF $\alpha$  (Kamer et al., 2008).

Alguns factores que atuam no desenvolvimento da demência podem, assim, exacerbar a neuroinflamação (por exemplo, uma inflamação sistémica, obesidade e traumatismo craniano). A obesidade é uma desordem em que há um excesso de gordura, tornando o paciente mais propício a infecções virais e bacterianas e provocando um aumento direto de inflamações sistémicas. O tecido adiposo tem uma elevada percentagem de macrófagos ativos que secretam várias adipocinas, entre elas a IL-6, TNF- $\alpha$  e leptina, provocando alterações na diferenciação dos macrófagos, disfunção dos leucócitos e desregulação da produção de citocinas, alterando e diminuindo a actividade do sistema imune. Visto que a obesidade se interliga com a falta de exercício físico, colesterol elevado e vida sedentária, que são outros factores de risco para a DA, também é considerada como tal. Após um traumatismo craniano, a microglia persiste ativa durante meses ou anos. Assim, a ativação persistente da microglia poderá provocar uma inflamação crónica e risco de desenvolvimento de Alzheimer. Algumas citocinas resultantes do traumatismo craniano aumentam as concentrações da BACE I provocando a clivagem de APP pela via amiloidogénica. A libertação crónica de citocinas também diminui a capacidade da microglia para fagocitar e degradar a A $\beta$  e pode afetar directamente as funções neuronais (Heneka et al., 2015; Huttunen e Syrjänen, 2013).

## 4 – Alvos terapêuticos na DA

Atualmente não existe cura para a doença do Alzheimer, mas dado o aumento exponencial de casos diagnosticados, é de elevada importância a descoberta de novos fármacos que melhorem a sintomatologia ou retardem a doença, tendo assim um papel neuroprotetor.

O grande foco da estratégia terapêutica para combater a DA tem sido a redução da produção cerebral de A $\beta$ , através de fármacos que inibam a  $\beta$ - ou a  $\gamma$ -secretase. Contudo, esta estratégia apresenta vários pontos negativos, sendo um deles o facto de as secretases clivarem outros substratos não relacionados com a DA, havendo assim falta de especificidade, levando a consequências graves, ao interferir com outros processos fisiológicos. A  $\gamma$ -secretase, além de clivar a APP, tem a capacidade de clivar outras substâncias como a E-caderina e a proteína Notch. A E-caderina é uma glicoproteína membranar responsável pela homeostasia do epitélio e da normal arquitetura da célula, pois promove a adesão célula-célula. Assim, se a sua função estiver comprometida, as células perdem a capacidade de adesão às células vizinhas, favorecendo a migração e invasão celular e processos de metastização, em situações de desenvolvimento tumoral. A proteína Notch tem um papel importante no desenvolvimento e na determinação do destino das células. Tendo em conta que na DA, se verifica perda colinérgica, uma das principais linhas terapêuticas atualmente em uso é a administração de inibidores da acetilcolinesterase, para aumentar os níveis de acetilcolina. Também já é utilizado na terapêutica um antagonista do recetor NMDA, de forma a bloquear os efeitos dos níveis elevados de glutamato, pois a neurotransmissão glutamatérgica encontra-se alterada (Zhang *et al.*, 2014).

Uma estratégia alternativa é atuar a nível da clearance de A $\beta$ , facilitando assim a sua remoção. Outra possibilidade é atuar ao nível das proteases que têm capacidade de degradar a A $\beta$ , como a neprilisina, administrando compostos que aumentem a sua actividade (como a somatostatina ou o estrogénio), ou terapia genética, através de vetores virais que aumentem a expressão da enzima. Outra possibilidade será aumentar a expressão do LRP1, de modo a aumentar a clearance de A $\beta$  (Yoon e Jo, 2012).

Os depósitos de A $\beta$  insolúveis e as tranças neurofibrilares estimulam uma neuroinflamação que vai, conseqüentemente, exacerbar a DA. Assim, se o foco da estratégia

terapêutica for a cascata inflamatória, vai ser possível reduzir os efeitos prejudiciais e promover a clearance dos agregados aberrantes (Karran, Mercken e Strooper, 2011).

Evidências epidemiológicas indicam que o tratamento prolongado com fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINES) reduz o risco de desenvolver AD. Foram feitos estudos *post mortem* ao tecido cerebral de doentes com demência, tendo-se verificado que o uso de AINES reduz a inflamação. O mecanismo de acção dos AINES, com interesse para o impedimento do desenvolvimento da DA, seria o bloqueio da isoforma COX-2 responsável por processos inflamatórios, cujo RNA mensageiro se encontra aumentado nas áreas afetadas pela demência. Estudos clínicos feitos em indivíduos com DA aos quais foram administrados fármacos inibidores da COX-2 não foram satisfatórios, pois não impediram a progressão da doença, não atuando no decaimento cognitivo de portadores com demência suave a moderada. Assim, a hipótese mais viável será o facto de a doença estar muito avançada para uma possível terapêutica farmacológica com AINES, que apenas teria sucesso se iniciado antes do aparecimento dos sintomas neuronais (Aisen, 2002; Pimplikar, 2014; Tuppo e Arias, 2005).

O inflamassoma NLRP3 também é um bom alvo terapêutico na DA, e várias hipóteses têm sido colocadas: por exemplo, o uso de moléculas de dopamina ou de inibidores específicos que atuam na inibição do NLRP3. A sua inibição induz a fagocitose microglial e o estado M2 de activação (Gold e Khoury, El, 2015; Mosher e Wyss-Coray, 2014).

Os complexos de A $\beta$  também se ligam a receptores TLR2 e há evidências de que a expressão do TLR2 e do seu co-recetor, CD14, está aumentada no tecido cerebral de doentes com DA. Estudos feitos em murganhos revelam que a inibição de TLR2 diminui a produção de citocinas induzidas pela A $\beta$  e que, nos macrófagos, aumenta a absorção de A $\beta$  por induzir a via M2. A inibição foi feita por anticorpos anti-TLR2 e resultou numa redução significativa de placas senis e diminuição na ativação da microglia e de astrócitos (McDonald *et al.*, 2016).

## 5 - Conclusão

A doença de Alzheimer é um processo bastante complexo que envolve tanto fatores genéticos como ambientais, havendo a previsão de que o número de doentes de Alzheimer venha a aumentar cada vez mais, ano após ano. Por isso, torna-se imprescindível a tentativa de uma melhor compreensão da doença, e descoberta de novas estratégias terapêuticas para uma possível cura ou para retardar o avanço da doença melhorando as condições de vida dos doentes. É de igual modo importante alertar e formar os cuidadores destes doentes, que são a chave no tratamento destas doenças: o seu papel é fundamental, pois são eles que orientam, vigiam e mantêm as necessidades básicas do doente e podem ter influência não só no evitar de crises de agitação e agressividade, mas também na melhoria do desempenho cognitivo do doente.

A neuroinflamação pode ser considerada uma causa ou consequência da DA. Dada a sua importância, as futuras estratégias terapêuticas poderão envolver componentes responsáveis por esta resposta do sistema imune inato. Outro aspeto a ter em consideração no futuro é que a intervenção farmacológica deve ser feita o mais precocemente possível, antes do aparecimento dos sintomas da doença, visto que a formação dos agregados amilóides antecede o aparecimento dos sintomas. Assim, também se torna crucial a identificação de biomarcadores e de melhores técnicas de diagnóstico da doença, de modo a que haja uma intervenção precoce. Na prevenção da DA também é importante, assim como em doenças cardiovasculares, ter um estilo de vida saudável, com uma dieta equilibrada e prática de exercício físico. Uma outra possibilidade na terapêutica da DA será o tratamento com uma combinação de fármacos, de forma a conseguir uma melhor resposta à terapêutica.

O farmacêutico pode ter um papel ativo, tanto em relação aos doentes, reconhecendo sintomatologias que constituem sinais de alarme para o desenvolvimento da demência, como aos cuidadores, alertando-os para as melhores técnicas e cuidados ao ter com os doentes.

## Referências Bibliográficas

AISEN, Paul S. - Reviews The potential of anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer ' s disease. 1:2002) 279–284.

ALZHEIMER EUROPE - **2013: The prevalence of dementia in Europe** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 5 jun. 2018]. Disponível em WWW:<URL:https://www.alzheimer-europe.org/Policy-in-Practice2/Country-comparisons/2013-The-prevalence-of-dementia-in-Europe/Portugal>.

BARAGE, Sagar H.; SONAWANE, Kailas D. - Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. **Neuropeptides**. 52:2015) 1–18. doi: 10.1016/j.npep.2015.06.008.

BRUNDEN, Kurt R.; TROJANOWSKI, John Q.; LEE, Virginia M. Y. - Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. **Nature Reviews Drug Discovery**. 8:2009) 783–793. doi: 10.1038/nrd2959.

DOREY, Evan *et al.* - Apolipoprotein E, amyloid-beta, and neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Neuroscience Bulletin**. 30:2014) 317–330. doi: 10.1007/s12264-013-1422-z.

EXCILOR - **Fungos nas unhas** [Em linha] [Consult. 12 ago. 2018]. Disponível em WWW:<URL:https://www.excilor.com/pt-pt/fungos-nas-unhas/fungos-nas-unhas-caneta/>.

FARMACÊUTICOS, Ordem Dos - **Uso Responsável do Medicamento** [Em linha], atual. 2012. [Consult. 15 ago. 2018]. Disponível em WWW:<URL:http://www.usoresponsaveldomedicamento.com/>.

FARMACÊUTICOS, Ordem Dos - **Farmacêutico, A Profissão** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 15 ago. 2018]. Disponível em WWW:<URL:http://www.valordofarmaceutico.com/#section2>.

FARMACÊUTICOS, Ordem Dos - **Uso Responsável do Medicamento** [Em linha], atual. 2016. [Consult. 13 ago. 2018]. Disponível em WWW:<URL:http://www.valordofarmaceutico.com/#section9>.

FARMACÊUTICOS, Ordem Dos - **Preparação Individualizada da Medicação (PIM)**



[Em linha], atual. 2018. [Consult. 15 ago. 2018]. Disponível em WWW:<URL:https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-norma-geral-sobre-preparacao-individualizada-da-medicacao/>.

FRANCISCO C.PACHECO; ELSA M.CARDOSO - Imunidade Inata e Inflamação. Em **Fundamentos de Imunologia**. ISBN 978-972-757-856-6. p. 57–101.

GANDY, Sam - The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. **The Journal of clinical investigation**. 115:2005) 1121–1129. doi: 10.1172/JCI25100.

GOLD, Maïke; KHOURY, Joseph EL -  $\beta$ -amyloid, microglia, and the inflammasome in Alzheimer's disease. **Seminars in Immunopathology**. 37:2015) 607–611. doi: 10.1007/s00281-015-0518-0.

GUERREIRO, Rita; SANTOS-COSTA, Quirina; AZEVEDO-PEREIRA, J. M. - As quimiocinas e os seus receptores: Características e funções fisiológicas. **Acta Medica Portuguesa**. 24:2011) 967–976.

GUILLOT-SESTIER, Marie Victoire; DOTY, Kevin R.; TOWN, Terrence - Innate Immunity Fights Alzheimer's Disease. **Trends in Neurosciences**. 38:2015) 674–681. doi: 10.1016/j.tins.2015.08.008.

HENEKA, Michael T. *et al.* - NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. **Nature**. 493:2013) 674–678. doi: 10.1038/nature11729.

HENEKA, Michael T. *et al.* - Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **The Lancet Neurology**. 14:2015) 388–405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.

HENEKA, Michael T.; GOLENBOCK, Douglas T.; LATZ, Eicke - Innate immunity in Alzheimer's disease. **Nature Immunology**. 16:2015) 229–236. doi: 10.1038/ni.3102.

HENEKA, Michael T.; KUMMER, Markus P.; LATZ, Eicke - Innate immune activation in neurodegenerative disease. **Nature Reviews Immunology**. 14:2014) 463–477. doi: 10.1038/nri3705.

HUTTUNEN, R.; SYRJÄNEN, J. - Obesity and the risk and outcome of infection.

**International Journal of Obesity.** 37:2013) 333–340. doi: 10.1038/ijo.2012.62.

INFARMED - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde** [Em linha], atual. 2014. [Consult. 13 ago. 2018]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\_Prescrição/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872>.

ITTNER, Lars M.; GÖTZ, Jürgen - Amyloid- $\beta$  and tau - A toxic pas de deux in Alzheimer's disease. **Nature Reviews Neuroscience.** 12:2011) 67–72. doi: 10.1038/nrn2967.

JEVTIC, Stefan *et al.* - The role of the immune system in Alzheimer disease: Etiology and treatment. **Ageing Research Reviews.** 40:2017) 84–94. doi: 10.1016/j.arr.2017.08.005.

JONSSON, Thorlakur *et al.* - A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. **Nature.** 488:2012) 96. doi: 10.1038/nature11283.

KAMER, Angela R. *et al.* - Inflammation and Alzheimer's disease: Possible role of periodontal diseases. **Alzheimer's and Dementia.** 4:2008) 242–250. doi: 10.1016/j.jalz.2007.08.004.

KARRAN, Eric; MERCKEN, Marc; STROOPER, Bart De - The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: An appraisal for the development of therapeutics. **Nature Reviews Drug Discovery.** 10:2011) 698–712. doi: 10.1038/nrd3505.

LABZIN, Larisa I.; HENEKA, Michael T.; LATZ, Eicke - Innate Immunity and Neurodegeneration. **Annual Review of Medicine.** 69:2018) annurev-med-050715-104343. doi: 10.1146/annurev-med-050715-104343.

LEE, Jong Kil; KIM, Nam-Jung - Recent Advances in the Inhibition of p38 MAPK as a Potential Strategy for the Treatment of Alzheimer's Disease. **Molecules.** 22:2017) 1287. doi: 10.3390/molecules22081287.

LIU, Chia Chan *et al.* - Apolipoprotein e and Alzheimer disease: Risk, mechanisms and therapy. **Nature Reviews Neurology.** 9:2013) 106–118. doi: 10.1038/nrneurol.2012.263.

MANDELKOW, Eva-Maria Mandelkow And Eckhard - Biochemistry and cell biology of tau protein in neurofibrillart degeneration. **Cold Spring Harb Perspect Med.** 2:2012) 1–25. doi: 10.1101/cshperspect.a006247.

MANUEL SANTOS ROSA; ANABELA MOTA PINTO; ANA TODO-BOM; HELENA OLIVEIRA SÁ - Citocinas. Em **Fundamentos de Imunologia**. ISBN 978-972-757-856-6. p. 301–319.

MASTERS, Colin L. *et al.* - Alzheimer's disease. **Nature Reviews Disease Primers**. 1:2015) 1–18. doi: 10.1038/nrdp.2015.56.

MCDONALD, Claire L. *et al.* - Inhibiting TLR2 activation attenuates amyloid accumulation and glial activation in a mouse model of Alzheimer's disease. **Brain, Behavior, and Immunity**. 58:2016) 191–200. doi: 10.1016/j.bbi.2016.07.143.

MINTER, Myles R.; TAYLOR, Juliet M.; CRACK, Peter J. - The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease. **Journal of Neurochemistry**. 136:2016) 457–474. doi: 10.1111/jnc.13411.

MOSHER, Kira Irving; WYSS-CORAY, Tony - Microglial dysfunction in brain aging and Alzheimer's disease. **Biochemical Pharmacology**. 88:2014) 594–604. doi: 10.1016/j.bcp.2014.01.008.

NUNES, Belina - A Demência em Números. Em **A Doença de Alzheimer e outras Demências em Portugal**. ISBN 978-972-757-359-2. p. 11–26.

PALOMINO, Diana Carolina Torres; MARTI, Luciana Cavalheiro - Chemokines and immunity. **Einstein (São Paulo)**. 13:2015) 469–473. doi: 10.1590/S1679-45082015RB3438.

PAULA I.MOREIRA; CATARINA RESENDE OLIVEIRA - Fisiopatologia da Doença de Alzheimer e de outras Demências. Em **A Doença de Alzheimer e outras Demências em Portugal**. ISBN 978-972-757-359-2. p. 41–57.

Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência. [Em linha] (15- 1–12. [Consult. 17 ago. 2018]. Disponível em WWW:<URL:[https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_especifica\\_sobre\\_a\\_intervencao\\_farmacutica\\_na\\_contracecao\\_de\\_emergencia\\_7929677925ab147ce85c39.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmacutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf)>.

PIMPLIKAR, Sanjay W. - Neuroinflammation in Alzheimer's disease: From pathogenesis to a therapeutic target. **Journal of Clinical Immunology**. 34:2014). doi: 10.1007/s10875-014-

0032-5.

PORTUGAL, Associação Alzheimer - **Prevalência da Demência** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 25 jul. 2018]. Disponível em WWW:<URL:http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-106-349-prevalencia-da-demencia>.

PORTUGUESAS, Farmácias - **Cartão Saúde** [Em linha], atual. 2018. [Consult. 14 ago. 2018]. Disponível em WWW:<URL:https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda>.

PRINCE, MARTIN; WIMO, ANDERS; GUERCHET, MAËLENN; ALI, GEMA-CLAIRE; WU, YU-TZU; PRINA, Matthew - World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia. **Alzheimer's Disease International (ADI)**. 2015) 1–88. doi: 10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x.

REITZ, Christiane; MAYEUX, Richard - Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochemical Pharmacology**. 88:2014) 640–651. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.024.

ROSSI, Silvia *et al.* - Interleukin-1 $\beta$  causes excitotoxic neurodegeneration and multiple sclerosis disease progression by activating the apoptotic protein p53. **Molecular neurodegeneration**. 9:2014) 56. doi: 10.1186/1750-1326-9-56.

SAIJO, Kaoru; GLASS, Christopher K. - Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. **Nature Reviews Immunology**. 11:2011) 775–787. doi: 10.1038/nri3086.

SARLUS, Heela; HENEKA, Michael T. - Microglia in Alzheimer ' s disease. **The Journal of Clinical Investigation**. 127:2017) 33–35. doi: 10.1172/JCI90606.

SELKOE, Dennis J.; HARDY, John - The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. **EMBO Molecular Medicine**. 8:2016) 595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210.

SHAFTEL, Solomon S.; GRIFFIN, W. Sue T.; KERRY, Kerry M. - The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: An evolving perspective. **Journal of Neuroinflammation**. 5:2008) 1–12. doi: 10.1186/1742-2094-5-7.

SU, Fan *et al.* - Microglial toll-like receptors and Alzheimer's disease. **Brain, Behavior, and Immunity**. 52:2016) 187–198. doi: 10.1016/j.bbi.2015.10.010.

SUAREZ-CALVET, Marc *et al.* - sTREM2 cerebrospinal fluid levels are a potential biomarker for microglia activity in early stage Alzheimer's disease and associate with neuronal injury markers. **EMBO Molecular Medicine**. 8:2016) 466–476. doi: 10.15252/emmm.201506123.

TUPPO, Ehab E.; ARIAS, Hugo R. - The role of inflammation in Alzheimer's disease. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**. 37:2005) 289–305. doi: 10.1016/j.biocel.2004.07.009.

VENEGAS, Carmen; HENEKA, Michael T. - Danger-associated molecular patterns in Alzheimer's disease. **Journal of Leukocyte Biology**. 101:2017) 87–98. doi: 10.1189/jlb.3MR0416-204R.

WANG, Jun *et al.* - A systemic view of Alzheimer disease - Insights from amyloid- $\beta$  metabolism beyond the brain. **Nature Reviews Neurology**. 13:2017) 612–623. doi: 10.1038/nrneurol.2017.111.

WHO - **Dementia** [Em linha], atual. 2017. [Consult. 4 jun. 2018]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>>.

YAMASAKI, Takao *et al.* - Understanding the pathophysiology of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A mini review on fMRI and ERP studies. **Neurology Research International**. 2012:2012). doi: 10.1155/2012/719056.

YOON, Sang Sun; JO, Sangmee Ahn - Mechanisms of amyloid- $\beta$  peptide clearance: Potential therapeutic targets for Alzheimer's disease. **Biomolecules and Therapeutics**. 20:2012) 245–255. doi: 10.4062/biomolther.2012.20.3.245.

YU, Yang; YE, Richard D. - Microglial A $\beta$  Receptors in Alzheimer's Disease. **Cellular and Molecular Neurobiology**. 35:2014) 71–83. doi: 10.1007/s10571-014-0101-6.

ZHANG, Xian *et al.* - The  $\gamma$ -secretase complex: from structure to function. **Frontiers in Cellular Neuroscience**. 8:2014) 1–10. doi: 10.3389/fncel.2014.00427.