

Beatriz Dias Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A influência do alelo épsilon 4 do gene da apolipoproteína E no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer” referentes à Unidade “Estágio Curricular”, sob a orientação do Dr. João Rodolfo Pereira Rocha Quaresma, Dra. Florbela Martins 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

Beatriz Dias Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A influência do alelo épsilon 4 do gene da apolipoproteína E no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer” referentes à Unidade “Estágio Curricular”, sob a orientação do Dr. João Rodolfo Pereira Rocha Quaresma, Dr.[†] Florbela Martins 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, Beatriz Dias Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013145879, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A influência do alelo épsilon 4 do gene da apolipoproteína E no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 5 de setembro de 2018.

Beatriz Dias Ferreira

(Beatriz Dias Ferreira)

AGRADECIMENTOS

O presente documento representa o findar de um ciclo importantíssimo da minha vida. Não podia deixar de expressar a minha gratidão a todos os que tornaram possível a sua conclusão e a todos os que, de alguma forma, contribuíram ao longo destes 5 anos para o traçar do meu percurso. Particularmente:

À Professora Doutora Armanda Santos por todo o apoio, visão crítica e orientação na elaboração da monografia, bem como por toda a disponibilidade demonstrada.

Ao Dr. João Rocha Quaresma pela orientação, compreensão e partilha de conhecimentos. A toda a equipa da Farmácia Paiva pela simpatia e carinho com que me receberam e pela oportunidade de aprender, crescer e conviver convosco. Guardo a vossa amizade e boa disposição.

À Florbela Martins por todo o apoio, orientação, ensinamentos e compreensão ao longo dos meses de estágio, e à restante equipa do departamento de Garantia da Qualidade pela ajuda e disponibilidade demonstrada.

Às amigas de Jardinagem e às amigas que fizeram da residência o meu lar. A vós agradeço pela amizade e camaradagem e por toda a força e apoio.

Aos amigos de sempre pelo constante apoio e amizade e por serem um exemplo e um suporte ao longo destes anos.

À minha família por acreditar em mim e por todo o orgulho que sempre demonstrou.

O maior agradecimento é direcionado ao meu exemplo de força e dedicação, a minha mãe, e ao manito. Um profundo obrigado pelo vosso apoio, preocupação e por não me deixarem desistir. São os meus pilares.

A Coimbra.

O meu sincero obrigada!

ÍNDICE

I. RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
RESUMO E PALAVRAS-CHAVE	9
ABSTRACT AND KEY-WORDS	9
1. INTRODUÇÃO	10
2. FARMÁCIA PAIVA	11
3. ANÁLISE SWOT	12
3.1 PONTOS FORTES	12
3.1.1 EQUIPA TÉCNICA	12
3.1.2 FILOSOFIA KAIZEN	12
3.1.3 MANIPULADOS E PREPARAÇÕES EXTEMPORÂNEAS	13
3.1.4 FIDELIZAÇÃO DE CLIENTES	14
3.1.5 DINAMIZAÇÃO DA FARMÁCIA	14
3.1.6 RECEÇÃO DE ENCOMENDAS E ARMAZENAMENTO	15
3.1.7 OBSERVAÇÃO DO ATENDIMENTO	15
3.1.8 PLANO DE ESTUDOS MICF	16
3.1.9 SERVIÇOS FARMACÊUTICOS	16
3.2 PONTOS FRACOS	17
3.2.1 RECEITAS MANUAIS E ELECTRÓNICAS COM PAPEL	17
3.2.2 RECEITUÁRIO	17
3.2.3 HOMOGENEIDADE DE UTENTES	17
3.2.4 CARACTERÍSTICAS PESSOAIS	18
3.3 OPORTUNIDADES	18
3.3.1 ESTÁGIO EXTRACURRICULAR	18
3.3.2 FORMAÇÕES	18
3.3.3 PROJETO VALORMED	19
3.3.4 BANCO FARMACÊUTICO	19
3.3.5 DERMOCOSMÉTICA	20
3.4 AMEAÇAS	20
3.4.1 GRANDES SUPERFÍCIES COMERCIAIS	20
3.4.2 MEDICAMENTOS RATEADOS E ESGOTADOS	20
3.4.3 RECEITAS MANUAIS	21
3.4.4 ALTERAÇÃO DE PREÇOS E COMPARTICIPAÇÕES	21
3.4.5 DIVERSIDADE DE PRODUTOS	21

3.4.6 ESTACIONAMENTO	22
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
II. RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM GARANTIA DA QUALIDADE	24
LISTA DE ABREVIATURAS	25
RESUMO E PALAVRAS-CHAVE	26
ABSTRACT AND KEY-WORDS	26
1. INTRODUÇÃO	27
2. PHAGECON	28
3. ANÁLISE SWOT	29
3.1 PONTOS FORTES	29
3.1.1 ENQUADRAMENTO INICIAL	29
3.1.2 CONTATO COM A REALIDADE PROFISSIONAL	29
3.1.3 MELHORAMENTO DOS CONHECIMENTOS DE LÍNGUA INGLESA	31
3.1.4 APRESENTAÇÃO RELATIVA AO NOVO REGULAMENTO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS	31
3.1.5 UNIDADES CURRICULARES	32
3.2 PONTOS FRACOS	32
3.2.1 CONTATO REDUZIDO COM A PRÁTICA PROFISSIONAL DO QAD	32
3.2.2 CARACTERÍSTICAS PESSOAIS	32
3.3 OPORTUNIDADES	33
3.3.1 FORMAÇÃO INTERNA	33
3.3.2 CRESCIMENTO DA ÁREA DOS DISPOSITIVOS MÉDICOS	33
3.4 AMEAÇAS	34
3.4.1 INEXISTÊNCIA DE RESPOSTA DA AUTORIDADE COMPETENTE	34
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
III. A INFLUÊNCIA DO ALELO ÉPSILON 4 DO GENE DA APOLIPOPROTEÍNA E NO RISCO DE DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	36
LISTA DE ABREVIATURAS	37
RESUMO E PALAVRAS-CHAVE	39
ABSTRACT AND KEY-WORDS	40
1. INTRODUÇÃO	41
2. DEMÊNCIA	42
3. DOENÇA DE ALZHEIMER	43
3.1 ENQUADRAMENTO HISTÓRICO	43
3.2 FASES DA DOENÇA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	43

3.3 EPIDEMIOLOGIA	45
3.4 ETIOLOGIA E FORMAS DA DOENÇA	46
4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	47
4.1 PATOLOGIA AMILOIDE	47
4.2 PATOLOGIA DA TAU	50
5. DIAGNÓSTICO	51
6. ALELO $\epsilon 4$ DO GENE DA APOLIPOPROTEÍNA E COMO FATOR DE RISCO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	52
6.1 ESTRUTURA E PROPRIEDADES BIOQUÍMICAS DA APOE	52
6.2 O ALELO $\epsilon 4$ DA APOLIPOPROTEÍNA E COMO FATOR DE RISCO	54
6.3 MECANISMOS DA APOE4 NA DOENÇA DE ALZHEIMER	55
6.3.1 APOE4 E O METABOLISMO DO PEPTÍDEO A β	55
6.3.2 APOE4 E A PATOLOGIA TAU	60
7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA	62
8. CONCLUSÃO	64
9. BIBLIOGRAFIA	65
ANEXOS	71

I. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



LISTA DE ABREVIATURAS

EC – Estágio Curricular

FC – Farmácia Comunitária

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PDCA (*Plan, Do, Check, Act*) – Planear, Fazer, Confirmar, Agir

PVP – Preço de Venda ao Público

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças

UC – Unidade Curricular

RESUMO

O presente relatório de estágio tem como objetivo proceder à análise crítica e fundamentada do estágio curricular em Farmácia Comunitária realizado no âmbito do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Farmácia Paiva. Através de uma análise SWOT serão descritas as atividades experienciadas durante o período de estágio.

PALAVRAS-CHAVE: Relatório de Estágio; Estágio Curricular; Farmácia Paiva; Análise SWOT.

ABSTRACT

The present internship report aims to critically and reasonably analyze the curricular internship in community pharmacy carried out within the framework of the study program of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences at Farmacia Paiva. Through a SWOT analysis it will be described the activities experienced during the internship period.

KEY-WORDS: Internship report; Curricular internship; Farmácia Paiva; SWOT analysis.

I. INTRODUÇÃO

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra integra a Unidade Curricular (UC) denominada de Estágio Curricular (EC). O presente relatório de estágio é realizado no âmbito desta UC onde se insere o estágio curricular obrigatório em Farmácia Comunitária. A realização do EC em Farmácia Comunitária permite não só a aplicação como também a consolidação dos conhecimentos teóricos, teórico-práticos e prático-laboratoriais adquiridos ao longo do percurso académico. Constitui uma fase de transição entre a aprendizagem num estabelecimento de ensino enquanto aluno e a realidade prática e profissional de um farmacêutico comunitário.

O farmacêutico comunitário assume um papel ativo na sociedade. No exercício da sua atividade deve promover junto do doente a utilização segura, eficaz e racional do medicamento. O farmacêutico comunitário representa o elo de ligação entre o medicamento e o utente. É na Farmácia Comunitária que “o utente reconhece a proximidade, disponibilidade, confiança e, acima de tudo, dedicação e competência profissional”¹. Atualmente, assistimos a uma mudança de paradigma do papel do farmacêutico comunitário. Pretende-se que o farmacêutico participe ativamente na educação da população para a saúde transmitindo um conjunto de valores, conhecimentos e habilidades aos utentes que lhes permita a adoção de hábitos saudáveis, desde a alimentação à atividade física. O atual paradigma preza por uma atitude essencialmente preventiva, com o intuito de reduzir os fatores de risco associados à doença ou de impedir a sua rápida progressão. A farmácia representa, portanto, uma instituição de confiança onde o utente pode procurar o suporte e acompanhamento necessários à melhoria da sua qualidade de vida.

O EC realizado na Farmácia Paiva, sob orientação do Dr. João Rodolfo Pereira Rocha Quaresma – Diretor Técnico da farmácia, teve início a 8 de janeiro de 2018 e terminou a 24 de abril de 2018. Localiza-se no centro da cidade de Pombal, no Largo do Cardal. O respetivo relatório de estágio pretende expor e descrever a experiência vivenciada assim como os conhecimentos adquiridos ao longo da mesma e adequação do plano MICF às exigências profissionais.

A redação do presente relatório tem por base uma análise SWOT fundamentada que contempla os Pontos Fortes (*Strengths*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), as Ameaças (*Threats*) e Oportunidades (*Opportunities*) intrínsecos ao período de estágio.

2. FARMÁCIA PAIVA

A Farmácia Paiva localiza-se no centro da cidade de Pombal, na Praceta Aníbal Blanc Paiva no Largo do Cardal, sendo a farmácia mais antiga da cidade. O seu horário de funcionamento é das 9h às 19:30h de segunda a sexta-feira e das 9h às 13h ao sábado. Adicionalmente, a Farmácia Paiva integra a escala de serviço permanente do centro da cidade de Pombal. No total, são quatro as farmácias que, seguindo uma rotatividade previamente planeada, colmatam as necessidades da população 24 horas por dia.

A Farmácia Paiva é propriedade do Dr. António Fortunato Rocha Quaresma, sendo a direção técnica assumida pelo seu filho, Dr. João Rodolfo Pereira Rocha Quaresma. A restante equipa técnica da Farmácia Paiva é constituída por três farmacêuticas – Dr.^a Elisabete Paquim, Dr.^a Lília Gonçalves e Dr.^a Ana Jordão –, por dois técnicos de farmácia – Sr. Paulo Saraiva e Sr.^a Anabela Mendes- e por uma técnica auxiliar de farmácia – Sr.^a Sílvia Quaresma. Desta equipa multifacetada fazem também parte a Sr.^a Helena Carvalho com funções administrativas e a Sr.^a Olinda Santos, Conselheira em Dermocosmética.

É, sem dúvida, uma farmácia reconhecida e acarinhada pela população que, ao longo do seu século de existência, foi criando laços com os seus utentes. Foi com enorme satisfação que escolhi a Farmácia Paiva como o local que me viria a proporcionar o primeiro contacto com a realidade profissional do farmacêutico no âmbito de farmácia comunitária. A equipa revelou-se um exemplo de dedicação e profissionalismo junto do seu foco, o utente, estabelecendo uma relação de simpatia e amizade para com ele. A sua experiência, o gosto pela profissão e os seus conhecimentos permitem à equipa uma resposta de qualidade na resolução das diversas situações apresentadas no seu dia-a-dia.

A Farmácia Paiva encontra-se equipada com 5 postos de atendimento individuais, sendo um deles destinado ao aconselhamento em dermocosmética. Todos eles são providos de um computador com o *software* Sifarma 2000[®]. A zona interior da farmácia acessível ao público encontra-se bem iluminada e devidamente organizada contemplando uma pequena zona destinada às crianças. Dispõe ainda de um gabinete de atendimento personalizado onde se prestam alguns dos serviços farmacêuticos garantindo assim a privacidade do utente. É um espaço acolhedor que permite a livre circulação dos utentes pelas diferentes zonas, com condições apropriadas que visam o fácil acesso dos cidadãos portadores de deficiência às suas instalações. Nesta área existem ainda cadeiras para promover a comodidade dos utentes enquanto aguardam a sua vez. A zona acessível ao público subdivide-se em diferentes espaços destinados às distintas categorias de produtos. Estes encontram-se expostos em

lineares e em duas gôndolas centrais promovendo uma melhor organização e apresentação de atividades promocionais e sazonais.

3. ANÁLISE SWOT

3.1 PONTOS FORTES

3.1.1 EQUIPA TÉCNICA

A equipa da Farmácia Paiva é constituída por dez elementos. Dez profissionais que, no seu conjunto, representam uma equipa multidisciplinar de excelência. Reflete uma elevada organização na distribuição das funções que compete a cada elemento, através de um plano de tarefas semanal. São, igualmente, definidas quaisquer outras funções adicionais no quadro PDCA (Planear, Fazer, Confirmar, Agir) afixado no *back office*. São o exemplo de profissionalismo e empenho tendo como foco principal o utente e as suas necessidades através de um atendimento personalizado, transmitindo sempre uma imagem de qualidade no serviço prestado. O espírito de equipa e de entreatuda e o companheirismo que se verificam na equipa contribuem para o ambiente familiar da farmácia. Uma equipa apologista de iniciativas saudáveis, com a qual tive oportunidade de conviver. Treino de Padel e a participação numa corrida organizada pelos Bombeiros Voluntários de Pombal constituem dois exemplos dessas iniciativas (Anexo I, Figura 1). O sentimento de integração e de pertença permitiu-me não hesitar na exposição de quaisquer dúvidas que surgissem, bem como aumentar a minha confiança no atendimento. Uma equipa prestável, dinâmica e acolhedora que, ao longo do período de estágio, contribuiu para o desenvolvimento dos meus conhecimentos. Foram cruciais e, sem dúvida, um ponto forte deste primeiro contacto com a realidade profissional.

3.1.2 FILOSOFIA KAIZEN

Os serviços de consultoria e gestão em farmácia por parte da Glintt objetivam a melhoria dos procedimentos operacionais, de produtividade e eficiência nas diferentes farmácias ². Desenvolvido juntamente com o *The Kaizen Institute*, este serviço pretende diagnosticar eventuais problemas ou pontos suscetíveis de melhoria, definir um projeto cujo plano de ação assegure a resolução desses problemas ou o seu aperfeiçoamento e, por fim, garantir a melhoria contínua diariamente. A filosofia Kaizen (Kai=Mudar, Zen=Melhor) deve ser transversal a toda a equipa técnica proporcionando à farmácia o desenvolvimento de uma gestão saudável através da eliminação de desperdícios que não acrescentem valor à

farmácia e da maximização da rentabilidade e produtividade da mesma ^{3,4}. Na Farmácia Paiva são realizadas pequenas reuniões diariamente com todos os membros da equipa técnica, nas quais tive a oportunidade de participar de forma ativa. Nestas reuniões discutem-se valores de alguns indicadores, planeiam-se eventos ou campanhas futuras, distribuem-se tarefas seguindo o ciclo PDCA, verifica-se o cumprimento das responsabilidades ao encargo de cada membro da equipa e discutem-se sugestões (Anexo II, Figura 2). Considero esta estratégia um ponto forte na medida em que me permitiu contactar diretamente com a organização e planificação necessárias que visam a obtenção de melhores resultados diariamente.

3.1.3 MANIPULADOS E PREPARAÇÕES EXTEMPORÂNEAS

Medicamento Manipulado é qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico ⁵. A industrialização do processo de fabrico dos medicamentos levou a um decaimento acentuado no número de prescrições de medicamentos manipulados e, por conseguinte, a uma redução da sua preparação em farmácias comunitárias. Apesar de ser uma prática cada vez menos usual, na Farmácia Paiva a preparação de medicamentos Manipulados é ainda uma realidade, a meu ver positiva, com a qual tive oportunidade de contactar.

Os medicamentos manipulados são preparados de acordo com o Formulário Galénico Português devendo o farmacêutico assegurar a qualidade deste processo e a segurança do medicamento. O preenchimento da ficha de preparação, o cálculo do preço de venda ao público (PVP) do manipulado e a criação de um rótulo apropriado deverão ser efetuados de forma complementar. A Farmácia Paiva dispõe de um laboratório com o equipamento e matérias-primas necessárias que lhe permite dar resposta às prescrições que lhe chegam.

O farmacêutico comunitário surge aqui como alguém capaz de responder às necessidades individuais de cada doente, através da preparação do manipulado. Este último constitui uma alternativa terapêutica aos medicamentos produzidos industrialmente permitindo uma adequação da terapêutica a um doente específico. No decorrer do estágio procedi ainda à realização de preparações extemporâneas dispensando-as com o devido aconselhamento. A possibilidade de ter uma participação ativa quer na preparação de manipulados quer nas preparações extemporâneas constitui um ponto forte do presente estágio. Revelou-se uma fonte de aprendizagem e um meio de pôr em prática os conhecimentos e técnicas de manipulação de medicamentos adquiridos previamente na unidade curricular de Farmácia Galénica.

3.1.4 FIDELIZAÇÃO DE CLIENTES

A Farmácia Paiva, localizada em pleno centro de Pombal, é provida de uma grande bagagem histórica. Ao longo dos seus mais de 100 anos de existência foi acumulando utentes que, com todo o gosto, continuam a fazer da Farmácia Paiva o local onde procuram um bom aconselhamento farmacêutico e cosmético. Considero que a boa fidelização dos utentes constitui um ponto forte de acordo com as duas perspetivas seguintes. Do ponto de vista de estagiária, a possibilidade de interagir com utentes habituais da farmácia e a compreensão por parte dos mesmos permitiu-me um maior à vontade no atendimento. Por outro lado, facilita o processo de atendimento. Os utentes fidelizados possuem, por norma, uma ficha de utente no *software* Sifarma2000®, devidamente preenchida com os seus dados. É inculcido a toda a equipa o objetivo de completar e atualizar as fichas de utentes o máximo possível. Desta forma, consegue-se aceder a uma lista de todos os produtos de saúde fornecidos ao utente anteriormente, o que permite a visualização das suas preferências relativas aos diferentes laboratórios ou a marcas distintas dos medicamentos. Com a agilização do processo de identificação do utente e das suas escolhas obtêm-se uma melhor gestão do tempo de atendimento.

3.1.5 DINAMIZAÇÃO DA FARMÁCIA

Quer no âmbito de campanhas ou promoções, quer pela celebração de dias temáticos ou simplesmente pela promoção de estilos de vida saudáveis, várias são as atividades realizadas ao longo de cada mês na Farmácia Paiva. Estas ações pretendem não só motivar a fidelização do utente, como podem constituir um meio para o farmacêutico promover a saúde e hábitos de vida saudáveis junto da população. O auxílio prestado na realização de diversas tarefas incutiu-me um maior sentido de responsabilidade e de empenho. A participação nas atividades motivou ainda a aproximação ao utente e o consequente desenvolvimento das minhas capacidades comunicativas. A título de exemplo menciono as seguintes ações: demonstração das devidas porções de cada grupo alimentar da roda dos alimentos, a distribuição de um plano de exercício adequado às capacidades de cada utente (Anexo III, Figura 4), a promoção do exercício físico pelo uso de bicicleta (Anexo III, Figura 5), o sorteio de cabazes alusivo ao dia da mulher, a distribuição de folhetos relativos à incontinência urinária (Anexo III, Figura 6), a celebração do dia do doente coronário em simultâneo com o dia de São Valentim (Anexo III, Figura 7 a 9) e do dia ao contrário (Anexo III, Figura 10).

3.1.6 RECEPÇÃO DE ENCOMENDAS E ARMAZENAMENTO

A receção de encomendas e posterior armazenamento dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos de saúde foram as primeiras funções que desempenhei no estágio. Apesar de ser uma tarefa de *back office* e, por vezes, desvalorizada, representa uma enorme influência no bom funcionamento da farmácia e minimização de erros de *stock*. O processo de receção de encomendas é efetuado através do sistema informático Sifarma2000®. Estas são acompanhadas da respetiva fatura e o seu duplicado, o que permite conferir todos os dados e valores necessários, bem como efetuar notas de devolução sempre que necessário. Uma tarefa adicional na receção de encomendas consiste na verificação dos boletins de análise dos produtos ou matérias-primas armazenadas no laboratório. A poucos dias do término do estágio, foi implementada uma medida de controlo de *stocks* aquando a receção da encomenda. Esta medida visa minimizar e controlar a montante um potencial problema das farmácias (Anexo II, Figura 3). O posterior armazenamento dos mais diversos produtos é finalizado em função da sua forma farmacêutica, consoante é um medicamento genérico ou original, se é suplemento, produto de dermocosmética ou de puericultura. A equipa prontamente me prestou auxílio no esclarecimento de todas as minhas dúvidas. Este procedimento da farmácia reveste-se de grande importância na medida em que qualquer erro nesta etapa poderá ter um impacto negativo no ato de dispensa. De igual forma, um correto armazenamento terá um impacto positivo. É, portanto, uma tarefa que exige bastante rigor e que, no decorrer do estágio, me proporcionou a familiarização com os produtos da farmácia e os respetivos nomes comerciais, mas também o seu local de armazenamento. Tal facto agilizou tarefas realizadas posteriormente.

3.1.7 OBSERVAÇÃO DO ATENDIMENTO

Numa etapa posterior, e em simultâneo à receção e auxílio no armazenamento das encomendas iniciei a observação de alguns atendimentos ao público, o que contribuiu para uma transição gradual entre o *back office* e o *front office*. Esta etapa revelou-se uma fase crucial do presente estágio, comecei por observar e, posteriormente, auxiliar o atendimento. Desta forma, foi possível a familiarização com o sistema informático e a aprendizagem de técnicas de interação com o utente de acordo com a abordagem necessária. A observação de atendimentos, antes de dar início à realização dos mesmos, consciencializou-me da responsabilidade do farmacêutico em estabelecer uma relação de confiança com o utente.

3.1.8 PLANO DE ESTUDOS MICF

No âmbito do plano de estudos do MICF considero a importância de algumas unidades curriculares para o presente estágio. É um plano bastante abrangente que nos transmite conhecimentos e competências aplicáveis às diferentes atividades farmacêuticas. Realço como ponto forte, a possibilidade de aplicar e consolidar saberes e capacidades assimilados das seguintes UC: Farmácia Galénica, Intervenção Farmacêutica em Autocuidados de Saúde e Fitoterapia, Farmacoterapia, Farmácia Clínica, Farmacologia I e II. Como exemplo da aplicação de conhecimentos refiro uma situação de aconselhamento prestado no ato de dispensa da pomada retal Scheriproct®. Primeiramente, certifiquei-me de que o utente percebeu o modo de aplicação da pomada. De seguida, registei as indicações médicas na embalagem de forma legível e acessível ao utente. Para além disso, transmiti um conjunto de medidas não farmacológicas que o utente deve seguir. Nomeadamente, aumentar a ingestão de líquidos e de fibras por forma a manter as fezes moles evitando um esforço acrescido ao defecar. Realcei ainda a necessidade de uma limpeza cuidadosa da região após cada ato defecatório e antes da aplicação da pomada, e a realização de banhos de assento em água morna.

3.1.9 SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

A medição de parâmetros bioquímicos nas farmácias comunitárias representa a possibilidade de autovigilância e controlo da efetividade terapêutica ou de uma possível descompensação por parte do utente. Esta medição é efetuada no gabinete de atendimento ao utente. A administração de vacinas e medicamentos injetáveis é efetuada neste mesmo local. A medição dos parâmetros antropométricos como a altura, peso e índice de massa corporal e a medição da pressão arterial e da frequência cardíaca pode ser realizada numa balança multifuncional presente no espaço aberto ao público. Apesar de não ter sido de forma regular, pude contactar com estas práticas no decorrer do presente estágio. Destaco ainda a possibilidade de proceder à observação da administração de medicamentos injetáveis. A prestação destes serviços consciencializou-me para a importância de estabelecer um diálogo com o utente e permitiu-me a familiarização com estas práticas.

3.2 PONTOS FRACOS

3.2.1 RECEITAS MANUAIS E ELECTRÓNICAS COM PAPEL

A prescrição eletrónica desmaterializada via receita sem papel adquiriu carácter obrigatório a 1 de Abril de 2016 para todas as entidades do Sistema Nacional de Saúde (SNS) ⁶. De acordo com as devidas exceções, a utilização dos modelos de receita médica materializada da prescrição por via eletrónica e o modelo de receita médica manual é ainda permitida. São modelos que requerem maior atenção e rigor no que respeita à confirmação detalhada dos vários campos de preenchimento. Face à menor afluência à farmácia destes modelos de receita médica tornou-se difícil para mim a consolidação dos conhecimentos e competências necessários durante o atendimento. No entanto, o constante auxílio da equipa perante as questões por mim colocadas permitiram-me o esclarecimento no momento.

3.2.2 RECEITUÁRIO

A tarefa de validação e loteamento do receituário encontra-se a cargo da administrativa da equipa técnica da Farmácia Paiva, tendo sido uma prática com a qual não tive qualquer contacto e, como tal, considero como um ponto fraco do presente estágio. Penso ser uma tarefa que me traria um acréscimo de à vontade no que toca à verificação das receitas manuais e receitas com papel dispensadas eletronicamente efetuada no atendimento.

3.2.3 HOMOGENEIDADE DE UTENTES

À Farmácia Paiva afluem diariamente utentes de diversas faixas etárias, estratos económicos e sociais. Porém, a população idosa constitui a grande percentagem dos mesmos. O que é compreensível, uma vez que, na sua maioria, são indivíduos polimedicados face às suas co-morbilidades. Por conseguinte, a maior parte dos atendimentos por mim realizados resultou na dispensa de MSRM juntamente com o devido aconselhamento. Desta forma, senti falta de prática em situações menos comuns ou que exigissem por parte do farmacêutico a aplicação de competências de diferentes matérias. Nos atendimentos em que o utente não se fazia acompanhar de receita senti bastante insegurança e a necessidade de auxílio por parte da equipa. O esclarecimento das minhas dúvidas e a transmissão de conhecimentos foram cruciais na finalização desses atendimentos com maior segurança. A equipa técnica revelou-se essencial nesta etapa de estágio, estando prontamente disposta a

ajudar. A homogeneidade dos utentes pode, adicionalmente, constituir um entrave à farmácia na aceitação e valorização de novas iniciativas.

3.2.4 CARATERÍSTICAS PESSOAIS

O farmacêutico desempenha um papel ativo na saúde e bem-estar do utente, sendo uma profissão revestida de grande responsabilidade. A insegurança e, por vezes, a falta de confiança revelaram-se como um ponto fraco do presente estágio. O receio de errar e não saber, ou o medo de transmitir informações erradas ao utente levaram à necessidade de recorrer ao auxílio da equipa para esclarecimento de dúvidas e confirmação das tarefas concedidas. Desta forma garanti que as minhas ações eram desempenhadas o mais correto possível.

3.3 OPORTUNIDADES

3.3.1 ESTÁGIO EXTRACURRICULAR

A realização prévia de um estágio extracurricular na Farmácia Paiva no ano de 2016 revelou-se uma oportunidade de conhecer alguns dos procedimentos internos da farmácia, bem como a familiarização com a equipa. O contacto direto com algumas das funções exercidas na farmácia foi uma mais-valia para a agilização da aprendizagem no presente estágio curricular.

3.3.2 FORMAÇÕES

A formação contínua representa um ponto fulcral para o farmacêutico comunitário, constituindo uma oportunidade de se diferenciar no meio. “O farmacêutico tem o dever de manter atualizadas as suas capacidades técnicas e científicas para melhorar e aperfeiçoar constantemente a sua atividade”⁷. Para manter o título profissional e poder exercer a sua função tem de revalidar a sua carteira profissional a cada 5 anos, com um número mínimo de créditos em ações de formação e outras atividades. As formações permitem ao farmacêutico a consolidação dos conhecimentos já adquiridos bem como o desenvolvimento dos mesmos e, conjuntamente, proporcionam a aquisição de novos saberes e capacidades. Ao longo do meu período de estágio foi-me dada a oportunidade de participar em formações internas e externas. Na farmácia pude contactar com delegados de informação médica com o propósito de apresentar novos produtos e transmitir qualquer informação relevante, inclusive as respetivas indicações. Destacam-se os produtos Flabien® (Krka), Flonaze® e Vibrocil® (GlaxoSmithKline), ellaOne® e Mental Action® (Omega pharma) e Bepanthene®

Sensiderm (Bayer). No final do estágio, a Farmácia Paiva desenvolveu um fórum de discussões, em que cada elemento da equipa é responsável pela pesquisa e discussão de um tema previamente escolhido. Esta iniciativa reflete uma oportunidade de transmissão de conhecimentos entre as diversas matérias. Um dos temas incidiu sobre a ostomia. Adicionalmente presenciei formações externas da Academia Leopharma, Pierre Fabre e GlaxoSmithKline. Através das formações é garantida a constante atualização do farmacêutico, o que possibilita um aconselhamento mais pormenorizado.

3.3.3 PROJETO VALORMED

A Farmácia Paiva aderiu a uma campanha em conjunto com as escolas para a sensibilização e alerta da necessidade de ser um cidadão ativo na preservação do ambiente. Consistiu na recolha de embalagens e medicamentos fora de uso ou prazo nas escolas. O seu objetivo principal foi sensibilizar não só as crianças e os jovens, mas também chegar às suas famílias. Deste modo, as crianças podem desde cedo criar valores, iniciar bons hábitos e aprender a respeitar o ambiente. Uma outra iniciativa da Valormed é a distribuição nas farmácias aderentes de caixas em cartão ou sacos com o intuito de serem os ecopontos domésticos para os resíduos medicamentosos. Neste sentido, o farmacêutico atua como intermediário nesta missão, pretendendo que um maior número de cidadãos dê um destino melhor e mais apropriado a este tipo de resíduos. Por outro lado, estas ações demonstram que a Farmácia Paiva encoraja a proteção do meio ambiente participando de forma ativa e oportuna na educação da população⁸.

3.3.4 BANCO FARMACÊUTICO

O Banco Farmacêutico é uma iniciativa de cariz solidário que surgiu na cidade de Milão, sendo que o primeiro evento decorreu no ano de 2000. Em Portugal, apenas em 2009 o Banco Farmacêutico se tornou uma realidade. O Banco Farmacêutico visa, tirando partido da sua componente educativa, ajudar as pessoas mais carenciadas. Esta ajuda consiste na Recolha de Medicamentos nas Farmácias e posterior entrega numa Instituição de Solidariedade Social local, que irá fazer uso dos donativos em prol da saúde e bem-estar dos seus utentes. Apenas são passíveis de ser doados medicamentos não sujeitos a receita médica e outros produtos de saúde que colmatem as necessidades expressas pela Instituição. A X Jornada de Recolha de Medicamentos do Banco Farmacêutico decorreu este ano a 17 de fevereiro. A participação nesta ação foi uma mais-valia quer a nível pessoal quer profissional (Anexo IV, Figura 11). Pretendemos a consciencialização da população para

a necessidade de ter uma participação ativa na construção do bem coletivo, como sendo parte de uma sociedade, mas também sensibilizar e transmitir valores de partilha. Foi, sem dúvida, admirável a forma como vi os utentes a quererem participar positivamente nesta iniciativa⁹.

3.3.5 DERMOCOSMÉTICA

A Farmácia Paiva integra na sua equipa técnica uma Conselheira em Dermocosmética, o que representa uma oportunidade para a farmácia. Esta dispõe de um espaço próprio destinado ao aconselhamento dermocosmético proporcionando a privacidade adequada. A existência de um profissional com formação direcionada a esta matéria, prontamente disponível e conhecedora das diversas gamas e marcas, permite um aconselhamento adequado e atualizado, contribuindo para a fidelização de utentes. Permite ainda uma melhor gestão a nível do *stock* destes produtos.

3.4 AMEAÇAS

3.4.1 GRANDES SUPERFÍCIES COMERCIAIS

A permissão de venda de MNSRM fora do local da farmácia comunitária constitui uma das principais ameaças ao sector e ao papel do farmacêutico. As grandes superfícies comerciais e outros estabelecimentos de venda de MNSRM representam uma forte concorrência às farmácias, relativamente aos MNSRM, suplementos, e outros produtos de puericultura e dermocosmética. O elevado poder de compra destes estabelecimentos permite-lhes a aquisição de produtos em grande quantidade e, por conseguinte, a venda dos mesmos a preços mais baixos e a realização de promoções que muitas vezes as farmácias não conseguem igualar. Para além da possível diferença relativa ao PVP, estes estabelecimentos estão localizados em locais estratégicos e levam a uma compra quase que impulsiva destes produtos. Considero esta, uma situação que propicia a automedicação desprovida de qualquer aconselhamento farmacêutico.

3.4.2 MEDICAMENTOS RATEADOS E ESGOTADOS

A existência de medicamentos rateados ou esgotados a nível dos armazenistas ou dos próprios laboratórios gera situações de descontentamento por parte dos utentes. Estes desconhecem as etapas do ciclo de vida do medicamento e as condições inerentes às mesmas. A não compreensão de toda a conjuntura leva a um sentimento de desconfiança junto do farmacêutico, constituindo uma ameaça à farmácia. O esgotamento ou rateamento

dos medicamentos pode inviabilizar a satisfação das necessidades do utente podendo acarretar repercussões quando não é possível uma alternativa terapêutica. Neste caso, ameaçando a saúde e bem-estar do utente.

3.4.3 RECEITAS MANUAIS

O modelo de receita manual pode atualmente ser utilizado em caso de falência informática, inadaptação do prescriptor, em situação de prescrição ao domicílio e se o número de receitas por mês for menor ou igual a 40¹⁰. Consiste num modelo de receita médica que requer um maior rigor e cuidado por parte do farmacêutico. Durante o período de estágio deparei-me com receitas manuais com caligrafia pouco perceptível, o que pode promover uma interpretação errada por parte do farmacêutico originando erros no ato de dispensa de medicamentos (Anexo V, Figura 12). A implementação da obrigatoriedade das receitas desmaterializadas, restringindo o uso das receitas manuais, constitui uma oportunidade de prevenir a ocorrência de erros e de contornar as suas limitações. A receita sem papel apresenta a vantagem de incluir numa única receita os vários produtos de saúde, independentemente da sua tipologia, e a opção do utente poder optar pelos produtos que pretende adquirir⁶.

3.4.4 ALTERAÇÃO DE PREÇOS E COMPARTICIPAÇÕES

A constante alteração de preços e comparticipações dos medicamentos ou outros produtos de saúde traduz-se numa ameaça para as farmácias. Esta situação veicula uma desconfiança e confusão por parte do utente fragilizando a interação entre este e o farmacêutico. Eventualmente, o utente considera que estas alterações são o resultado de alterações internas da farmácia. No decorrer do estágio foram várias as situações com que me deparei, sendo, para mim, difícil esclarecer os utentes relativamente à origem dessas alterações. A constante alteração dos preços compromete de igual forma a estabilidade financeira da farmácia.

3.4.5 DIVERSIDADE DE PRODUTOS

Verificamos na atualidade um acréscimo na variedade de medicamentos e outros produtos de saúde. Esta diversidade nem sempre se traduz num aspeto positivo. Por vezes, constitui um entrave no âmbito da farmácia comunitária. Para uma gestão sustentável da farmácia não é viável a existência em *stock* de toda a multiplicidade de produtos. Quando o utente chega à farmácia com uma ideia predefinida, a inexistência do produto que pretende

gera o seu descontentamento. Contudo, a Farmácia Paiva consegue contornar esta situação explorando os produtos alternativos ou procedendo à reserva do produto em questão, satisfazendo assim a vontade e a necessidade do utente. O mesmo sucede quando nos deparamos com o elevado número de laboratórios farmacêuticos para produção de medicamentos genéricos. Foram vários os atendimentos em que o utente transparecia o sentimento de confusão quando confrontado com a questão: “Tem preferência por medicamentos genéricos ou por medicamentos de marca?”. Denotei alguma descrença no medicamento genérico em virtude da discrepância entre o seu PVP e o PVP do medicamento original. Por outro lado, qualquer alteração da cartonagem do medicamento ou o seu esgotamento leva à insegurança e desconfiança do utente na utilização de um outro laboratório ou do mesmo laboratório mas com uma imagem diferente. No seu conjunto, representam situações que exigem do farmacêutico, enquanto profissional de saúde, uma boa postura e compreensão na transmissão de informação objetivando o esclarecimento do utente.

3.4.6 ESTACIONAMENTO

Atualmente, a Farmácia Paiva possui apenas um lugar de estacionamento reservado para os seus utentes estando limitado a um período máximo de 10 minutos. Está localizada num largo cuja circulação é essencialmente pedonal sendo que na sua proximidade os poucos estacionamentos existentes estão sujeitos a parquímetro. Esta condição pode, a meu ver, levar a uma diminuição do afluxo de utentes à farmácia comprometendo a fidelização dos mesmos e impedindo a fidelização de novos utentes.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

“A primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral. Deve privilegiar o bem dos utentes em detrimento dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento de qualidade, eficácia e segurança” ⁷.

O presente estágio curricular realizado na Farmácia Paiva representa uma experiência fundamental, para a perceção dos deveres acima descritos, e bastante positiva no culminar do meu percurso académico, permitindo o meu crescimento pessoal e profissional. Possibilitou-me a perceção do contexto real da atividade profissional de um farmacêutico comunitário, bem como a consolidação de conhecimentos e competências adquiridos ao longo dos 5 anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

A noção de que o farmacêutico é mais do que um agente de saúde, é algo que retiro desta experiência. O farmacêutico comunitário desempenha um papel bastante relevante na sociedade face à sua proximidade para com a população estabelecendo uma relação de segurança e confiança com o utente.

A oportunidade de integrar uma equipa de trabalho experiente permitiu-me o desenvolvimento de capacidades, do sentido de responsabilidade e organização. Destaco ainda o valor que toda a equipa teve neste processo de aprendizagem, pelo seu carinho, disponibilidade, compreensão, simpatia e amizade.

II. Relatório de Estágio em Garantia da Qualidade



PHAGECON

PHARMACEUTICAL SERVICES AND CONSULTING

LISTA DE ABREVIATURAS

BPD – Boas Práticas de Distribuição

BPF – Boas Práticas Farmacêuticas

BPL – Boas Práticas Laboratoriais

DM – Dispositivo Médico

EC – Estágio Curricular

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MUH – Medicamentos de Uso Humano

PQR (*Product Quality Review*) – Revisão da Qualidade do Produto

QAD (*Quality Assurance Department*) – Departamento de Garantia da Qualidade

SDIV – Sistema de Registo *on-line* para notificação de Dispositivos Médicos e Dispositivos Médicos de Diagnóstico In Vitro pelos distribuidores

SGQ – Sistema de Gestão da Qualidade

SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades, Ameaças

UC – Unidade Curricular

RESUMO

O presente relatório de estágio tem como objetivo proceder à análise crítica e fundamentada do estágio curricular em Consultoria Farmacêutica realizado no âmbito do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na PHAGECON. Através de uma análise SWOT serão descritas as atividades experienciadas durante o período de estágio.

PALAVRAS-CHAVE: Relatório de Estágio; Estágio Curricular; PHAGECON; Análise SWOT.

ABSTRACT

The present internship report aims to critically and reasonably analyze the curricular internship in pharmaceutical consulting carried out within the framework of the study program of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences at PHAGECON. Through a SWOT analysis it will be described the activities experienced during the internship period.

KEY-WORDS: Internship report; Curricular internship; PHAGECON; SWOT analysis.

I. INTRODUÇÃO

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) integra a Unidade Curricular (UC) denominada de Estágio Curricular (EC). A FFUC viabiliza a realização de estágios curriculares nas diversas áreas da atividade farmacêutica. O presente relatório advém da realização do estágio curricular de carácter opcional na área da indústria farmacêutica, nomeadamente, em consultoria farmacêutica.

O MICF prima por uma vasta diversificação de unidades curriculares cujos conteúdos programáticos transmitem conhecimentos dos diversos setores de atividade farmacêutica. A realização do presente EC visa a aplicação dos saberes, teoricamente adquiridos ao longo do curso, no contexto da prática profissional numa área por mim inexplorada. O EC representa uma fase crucial na transição entre duas realidades tão distintas.

O EC realizado na Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica, sob orientação de Florbela Martins – responsável pelo departamento de Garantia da Qualidade, teve início a 2 de maio de 2018 e terminou a 31 de julho de 2018. O respetivo relatório de estágio pretende descrever e refletir a experiência vivenciada, a aprendizagem ao longo da mesma e a adequação do plano MICF às exigências profissionais.

A redação do presente relatório tem por base uma análise SWOT fundamentada que contempla os Pontos Fortes (*Strengths*), os Pontos Fracos (*Weaknesses*), as Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) intrínsecos ao período de estágio.

2. PHAGECON

A PHAGECON – Serviços e Consultoria Farmacêutica é uma das empresas que integra o grupo FHC. Este engloba empresas como: os Laboratórios Basi e a Paracélsia na área do fabrico de medicamentos, dispositivos médicos, cosméticos e suplementos alimentares; a Overpharma, Empifarma e FHC farmacêutica na área de distribuição e logística; a Phagecon como empresa prestadora de serviços e consultoria farmacêutica; a Zeone que concede serviços informáticos; e a Actradia que fornece suporte nas áreas de jurídico e controlo financeiro.

A PHAGECON é uma empresa portuguesa voltada para o setor farmacêutico, fundada em janeiro de 2006, na cidade de Coimbra. Mais tarde, em 2015, as suas instalações foram transferidas para Lisboa. Esta mudança permitiu a facilidade no estabelecimento de novos contactos com empresas sediadas na capital, bem como com clientes que operam no exterior de Portugal. É certificada segundo a Norma ISO 9001:2015, demonstrando assim a sua capacidade de providenciar serviços de acordo com os requisitos de forma consistente. A empresa dispõe de uma vasta gama de serviços especializados, pretendendo colmatar as necessidades dos seus clientes. Encontra-se, portanto, subdividida em quatro departamentos distintos: o departamento de Assuntos Regulamentares, de Farmacovigilância, de Garantia da Qualidade e o departamento de Assuntos Científicos¹¹.

A indústria farmacêutica revela-se como um dos sectores de atividade mais regulamentado do mercado, sendo reconhecida pelos seus padrões de qualidade elevados e rigorosos. Rege-se pelos requisitos obrigatórios impostos pelas leis internacionais ou nacionais e por *guidelines* orientadoras implementadas. A conformidade com estes requisitos por parte da indústria é essencial para a sua inserção no mercado.

A PHAGECON apoia estrategicamente as empresas nas suas atividades no mercado quer a nível nacional quer internacional. O seu Departamento de Garantia da Qualidade (QAD) é responsável pela elaboração, implementação, revisão e melhoramento do Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ); por providenciar o devido suporte em áreas como as Boas Práticas de Fabrico (BPF), Boas Práticas de Laboratório (BPL) e Boas Práticas de Distribuição (BPD); desenvolver serviços de auditoria, prestar auxílio na obtenção de certificações, entre outros¹².

O presente estágio curricular foi realizado no departamento de garantia da qualidade da PHAGECON. A equipa técnica é constituída pela responsável do departamento – Florbela Martins –, pelo *Quality Assurance Officer* – João Paulino - e pelas *Quality Assurance Junior Officer* – Joana Pontes e Catarina Barreiros. Todos os profissionais são farmacêuticos.

3. ANÁLISE SWOT

3.1 PONTOS FORTES

3.1.1 ENQUADRAMENTO INICIAL

Numa primeira etapa do presente estágio tive oportunidade de presenciar uma sessão de apresentação da empresa. Para este enquadramento inicial contribuiu, de igual forma, o contato com o Manual da Qualidade, documento principal do sistema de gestão de qualidade, e com alguns procedimentos escritos internos da empresa. Adicionalmente, foi-me proporcionado a familiarização com o endereço eletrónico da Direção Geral de Alimentação e Veterinária no que respeita à matéria dos suplementos alimentares, com as BPD por grosso de dispositivos médicos (DM) e de medicamentos de uso humano (MUH) e com a Norma ISO 9001:2015 referente aos requisitos do SGQ.

3.1.2 CONTATO COM A REALIDADE PROFISSIONAL

A área de consultoria farmacêutica representa uma área em ascensão, que até à realização deste estágio desconhecia. Por opção escolhi uma área voltada para o setor da indústria farmacêutica face à curiosidade em explorar novos contextos desta atividade profissional. A minha integração no QAD da PHAGECON proporcionou o contato com uma realidade diferente e um melhor enquadramento com esta prática profissional. Destaco o papel relevante e crucial da equipa técnica do QAD em todo o processo de aprendizagem subjacente ao presente estágio curricular. A equipa contribuiu para o correto desempenho das tarefas atribuídas através do esclarecimento de dúvidas e transmissão dos conhecimentos necessários, sempre com simpatia e compreensão. O bom funcionamento do QAD reflete a elevada organização e distribuição de funções e responsabilidades pelos diferentes profissionais. Deste modo, descrevo as principais tarefas desempenhadas durante o período de estágio:

REVISÃO DA QUALIDADE DO PRODUTO

De acordo com as *guidelines* da União Europeia para as Boas Práticas de Fabrico de medicamentos de uso humano ou veterinário, a Revisão da Qualidade do Produto (PQR) consiste na revisão periódica da qualidade de todos os medicamentos autorizados. O seu desenvolvimento tem o intuito de verificar a adequação das especificações quer das matérias-primas (ativos e excipientes) quer do produto acabado, bem como a consistência do processo de fabrico. Permite a avaliação da qualidade do produto e da conformidade de

cada lote com os requisitos e as especificações definidas. De igual forma, possibilita a identificação de tendências e a consequente necessidade de implementação de medidas que objetivem melhorias de processo e do produto. A redação do documento de PQR deve ter uma periodicidade anual e deve incluir dados de revisões anteriores¹³. O QAD presta serviços neste âmbito, auxiliando empresas na revisão de documentos de PQR através do preenchimento de uma *check list*. O preenchimento de *check lists* constitui um meio de averiguar que determinados pontos estão contemplados no documento de PQR procedendo a uma análise criteriosa dos respectivos dados. A percepção e compreensão das inúmeras variáveis implicadas no processo de revisão da qualidade do produto revelou-se uma fonte de aprendizagem do presente estágio, representando um ponto forte.

ELABORAÇÃO DO DOCUMENTO DE PQR

O departamento de garantia da qualidade presta também o serviço de elaboração do documento de PQR. No presente estágio foi-me dada a oportunidade de auxiliar na elaboração do documento de PQR de um MUH. É uma tarefa que envolve bastante documentação, desde as etapas mais primordiais, passando pelo controlo do processo até à libertação de lotes. Cabe ao farmacêutico assumir a responsabilidade de reunir todas as informações necessárias no desempenho desta tarefa e elaborar corretamente o documento.

REGISTO DE OCORRÊNCIAS

Define-se uma ocorrência como um desvio aos procedimentos ou uma não conformidade, podendo refletir-se na não satisfação dos requisitos definidos. Como tal, qualquer ocorrência deve ser registada e alvo de uma investigação, sendo-lhes atribuído um número sequencial. A investigação visa a identificação da(s) possível(veis) causa(s) da ocorrência e a verificação da existência de alguma tendência. O controlo de ocorrências através do seu registo e da avaliação do seu potencial impacto possibilita a instituição de um plano de ações corretivas ou preventivas necessárias à melhoria contínua do produto ou serviço, bem como a avaliação da eficácia das mesmas. De realçar que uma ocorrência não se traduz necessariamente numa não conformidade. Oportunamente, contatei com esta prática a nível da gestão interna da empresa.

QUALIFICAÇÃO DE CLIENTES DE UMA EMPRESA

Um dos requisitos das Boas Práticas de Distribuição de medicamentos de uso humano restringe a distribuição de MUH apenas a entidades que detenham uma autorização de distribuição por grosso ou sejam detentores de autorização para aquisição direta de medicamentos. A qualificação prévia de clientes de uma empresa constitui um dos objetivos da atividade da Garantia da Qualidade. “Este controlo pode incluir: a solicitação de cópias das autorizações dos clientes em conformidade com a legislação em vigor, a verificação do estatuto no sítio Web das autoridades, a solicitação de provas de qualificações ou habilitação de acordo com a legislação em vigor”¹⁴. Esta tarefa implica a verificação do número de autorização, do número de aquisição ou do alvará, e das respetivas validades. É um procedimento de extrema importância que deve ser efetuado periodicamente de acordo com as BPD, uma vez que, após a emissão de uma autorização válida por parte da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), esta pode ser suspensa ou revogada. O intervalo de tempo entre cada qualificação de clientes varia consoante os procedimentos internos da empresa. No presente estágio procedi à qualificação de clientes de uma empresa à qual o QAD presta serviços. A tarefa consistiu no preenchimento de diversos campos de um documento, com vista à verificação dos dados supracitados e, adicionalmente, da localização das instalações. No caso de qualquer deteção de padrões anómalos na distribuição de medicamentos, as autoridades competentes devem ser devidamente informadas.

3.1.3 MELHORAMENTO DOS CONHECIMENTOS DE LÍNGUA INGLESA

No presente estágio, o contato com documentos redigidos na língua inglesa e a elaboração de pequenos comentários permitiu o desenvolvimento de capacidades técnicas e científicas da língua. No entanto, não considero que se tenha revelado num obstáculo no decorrer do estágio. Como tal, encaro como um ponto forte, mas também como uma oportunidade de melhoria dos meus conhecimentos.

3.1.4 APRESENTAÇÃO RELATIVA AO NOVO REGULAMENTO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

No decorrer do estágio foi-me proposta a preparação de uma breve apresentação relativa ao novo Regulamento aplicável aos dispositivos médicos - o Regulamento (EU) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 - que revoga as Diretivas 90/385/CEE e 93/42/CEE do Conselho. A apresentação consistiu na transmissão

das principais alterações e melhorias legislativas face à legislação anteriormente em vigor. Foi uma experiência desafiante, que implicou bastante pesquisa e empenho, e que despoletou uma grande curiosidade face a esta matéria. Representa um ponto forte na medida em que permitiu o desenvolvimento de capacidades de pesquisa, responsabilidade, dedicação e das competências comunicativas. Porém, considero, de igual forma, uma oportunidade de adquirir novos conhecimentos e de familiarização com o Regulamento em vigor supracitado.

3.1.5 UNIDADES CURRICULARES

A aplicação de conhecimentos adquiridos no MICF representa um ponto forte do presente estágio curricular. O contato prévio com normas de qualidade, boas práticas farmacêuticas e outros conceitos regulamentares, facultado por unidades curriculares como Gestão e Garantia da Qualidade e Assuntos Regulamentares demonstraram ser fulcrais na transição da teoria para a prática profissional.

3.2 PONTOS FRACOS

3.2.1 CONTATO REDUZIDO COM A PRÁTICA PROFISSIONAL DO QAD

O presente estágio traduziu-se num meio de explorar um contexto distinto da atividade farmacêutica, possibilitando uma aprendizagem versátil e o desenvolvimento de competências. Considero, portanto, que os meus objetivos face ao EC foram alcançados. No entanto, não sinto que as minhas expectativas tenham sido atingidas. No decorrer do estágio desempenhei as tarefas acima descritas, sendo a revisão de documentos de PQR a função à qual dediquei um maior período de tempo. Não descorando os conhecimentos adquiridos, gostaria de ter estado envolvida na realização ou observação das demais tarefas, no sentido de ter uma noção prática mais abrangente da realidade profissional do QAD. Destaco a pequena dimensão da equipa técnica do QAD como fator que pode ter contribuído para a limitação do contato com os diversos serviços prestados pelo departamento. Por outro lado, a realização de muitos projetos, nomeadamente no que diz respeito a sistemas de gestão da qualidade, constitui uma tarefa que exige bastantes conhecimentos de fundo e, como tal, não é suscetível de ser realizada no âmbito de um estágio curricular.

3.2.2 CARATERÍSTICAS PESSOAIS

Considero que sou bastante exigente na realização das minhas funções, primando pelo rigor e correta realização das mesmas. Este conjunto de valores pode, por vezes, revelar-se num ponto fraco. A insegurança sentida no desempenhar de novas tarefas

aquando um processo de aprendizagem leva à necessidade de recorrer ao auxílio da equipa para esclarecimento de dúvidas e confirmação das tarefas concedidas.

3.3 OPORTUNIDADES

3.3.1 FORMAÇÃO INTERNA

A formação contínua representa um ponto fulcral no contexto profissional do farmacêutico. Permite a consolidação e a aquisição de novos conhecimentos, estando o profissional em permanente atualização. Durante o período de estágio na PHAGECON presenciei uma formação interna no âmbito das Boas Práticas de Distribuição de MUH e de DM, o que proporcionou a consolidação e expansão dos meus conhecimentos nestas matérias. Adicionalmente, presenciei uma breve apresentação relativa à Serialização Farmacêutica, uma temática bastante atual, que visa a autenticação de um medicamento através da atribuição de um código que permite uma identificação única, facilitando a rastreabilidade do mesmo.

3.3.2 CRESCIMENTO DA ÁREA DOS DISPOSITIVOS MÉDICOS

“A implementação de um novo Regulamento aplicável aos DM vem reforçar áreas relevantes como a investigação clínica, designação e supervisão das atividades dos organismos notificados, os procedimentos de avaliação de conformidade, a vigilância e fiscalização do mercado, assim como, introduzir novos requisitos dedicados à promoção da transparência e da rastreabilidade dos dispositivos médicos ao longo da cadeia de valor e sempre que necessário até ao utilizador e/ou doente. O Regulamento em vigor implica, portanto, um aumento das responsabilidades de todas as partes envolvidas no sistema”¹⁵.

Desta forma, considero a área dos DM uma oportunidade para o farmacêutico, visto ser uma área em pleno crescimento e de grande importância para a saúde. O investimento na sua formação específica para esta área, ainda em desenvolvimento, representa uma vantagem para o desempenho da sua atividade. Neste sentido, a integração obrigatória de conteúdos programáticos relativos aos DM no plano de estudos do MICEF, uma área transversal aos diferentes setores, revela-se uma oportunidade de adaptação do mesmo.

3.4 AMEAÇAS

3.4.1 INEXISTÊNCIA DE RESPOSTA DA AUTORIDADE COMPETENTE

A Indústria Farmacêutica é um dos sectores de atividade farmacêutica mais regulados e legislados do mercado. Como tal, são diversas as ações que carecem de autorização ou esclarecimentos por parte da autoridade competente nacional. Constatei, no decorrer do estágio, a morosidade ou, até mesmo, a ausência de resposta pelo INFARMED, I.P. A inexistência do parecer da entidade competente face às questões levantadas pode inviabilizar a posterior prestação de serviços e o cumprimento dos requisitos legais estabelecidos nas diretivas europeias e legislação nacional aplicável. Por outro lado, o acréscimo do tempo necessário para o cumprimento de todos os requisitos impostos, pode levar ao incumprimento de *deadlines* estabelecidos e, por conseguinte, à diminuição da credibilidade da empresa e à perda de relações de confiança com os clientes.

O registo dos DM é realizado no âmbito da prestação de serviços do QAD. A inacessibilidade prolongada do Sistema de registo *on-line* para notificação de dispositivos médicos e dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* pelos distribuidores (SDIV) impossibilitou a realização desta tarefa por parte da equipa, criando um obstáculo ao meu contato com esta prática. Este tipo de situações reflete-se numa ameaça à empresa e, mais especificamente, ao QAD. Prejudica a organização e o planeamento por parte da equipa, podendo culminar no desrespeito dos prazos estabelecidos. Este incumprimento pode ser encarado pelos clientes, de forma errada, como resultado de uma má gestão e organização internas.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

“Nas diversas áreas de atividade na indústria farmacêutica, o farmacêutico deve cumprir e fazer cumprir as normas de boa fabricação e de distribuição e as boas práticas laboratoriais, clínicas e de registo que assegurem a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos e outros produtos de saúde” ⁷. O farmacêutico, enquanto profissional de saúde e especialista do medicamento, assume uma grande responsabilidade em todo o circuito do medicamento.

O presente estágio revelou-se essencial na percepção de que a garantia da qualidade é imprescindível a todas as fases do ciclo de vida do medicamento. Motivou, de igual forma, a noção de que o conceito de qualidade sofreu uma constante evolução ao longo dos anos, sendo, atualmente, transversal a todas as matérias. Face à competitividade deste meio, a qualidade deve estar presente em qualquer organização, em todas as suas políticas e processos, assegurando a melhoria contínua da organização e dos produtos e serviços por ela prestados.

A possibilidade de realização de um estágio curricular em consultoria farmacêutica no QAD da PHAGECON representa uma etapa revelante do meu percurso académico. O departamento de garantia da qualidade é envolto de responsabilidade e, como tal, é bastante rigoroso e exigente. O contato com a realidade prática farmacêutica neste contexto, até então um pouco abstrata, garantiu uma experiência curricular diversificada complementando a minha formação. Revelou-se uma fonte de aprendizagem e aquisição de novas competências facultando uma noção realista do papel do farmacêutico nesta área.

III. A influência do alelo épsilon 4 do gene da apolipoproteína E no risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer

LISTA DE ABREVIATURAS

a.a. – aminoácido

A β – Beta-Amiloide

ABCA1 (*ATP-binding cassette transporter*) – Transportador I de cassete de ligação de ATP

AICD – Domínio intracelular amiloide

apoE (2,3,4) – Apolipoproteína E (2,3,4)

apoE2 (ϵ 3, ϵ 4) – Alelo épsilon 2 (3, 4) da apoE

APP – Proteína precursora amiloide

BACE1 (*β -site APP cleaving enzyme 1*) – Enzima responsável pela clivagem da APP no local β

BHE – Barreira hematoencefálica

CA1 – Corno de Amon I

DA – Doença de Alzheimer

DEG (*Differentially expressed genes*) – Genes diferencialmente expressos

FAD – Forma familiar da doença de Alzheimer

HAE – Anticorpo anti apoE humana

HDL (*High density lipoprotein*) – Lipoproteínas de alta densidade

HSPG (*Heparin sulfate proteoglycans*) – Proteoglicanos de sulfato de heparina

IDE (*Insulin-degrading enzyme*) – Enzima de degradação da insulina

IL – Interleucina

iPSC – Células estaminais pluripotentes induzidas

IRF8 (*Interferon regulatory factor 8*) – Fator regulador de interferão 8

LCR – Líquido cefalorraquidiano

LDL (*Low density lipoprotein*) – Lipoproteínas de baixa densidade

LDLR (*Low density lipoprotein receptor*) – Recetor de lipoproteínas de baixa densidade

LOAD (*Late-onset of Alzheimer's disease*) – Forma esporádica da doença de Alzheimer

LRP (*Low density lipoprotein receptor related protein*) – Proteína relacionada com o recetor de lipoproteínas de baixa densidade

MAP cinase (*Mitogen Activated Protein kinases*) – Proteínas cinases ativadas por mitogénios

MCI (*Mild Cognitive Impairment*) – Défice Cognitivo Ligeiro

MMSE – Mini exame do estado mental

MRI – Imagiologia por Ressonância Magnética

NFT – Tranças neurofibrilares

PET – Tomografia por emissão de positrões

PiB – Composto B de Pittsburgh

PP2A (Protein phosphatase 2A) – Proteína fosfatase 2A

PS1 – Presinilina 1

PS2 – Presinilina 2

p-tau – Proteína tau fosforilada

sAPP α – Fragmento da proteína precursora amiloide - α solúvel

sAPP β – Fragmento da proteína precursora amiloide - β solúvel

SNPs (Single nucleotide polymorphism) – Polimorfismo de um único nucleótido

TE – Modelo animal com tauopatia que expressa apoE (*P301S/E mice*)

TNF α – Fator de necrose tumoral alfa

VLDL (Very low density lipoprotein) – Lipoproteínas de muito baixa densidade

VLDLR (Very low density lipoprotein receptor) – Recetor de lipoproteínas de muito baixa densidade

RESUMO

A doença de Alzheimer apresenta-se como sendo a maior causa de demência entre a população idosa. Caracterizada por ter uma etiologia complexa e, ainda, um pouco incógnita, afetará cerca de 150 milhões de pessoas em todo o mundo em 2050. Os principais mecanismos fisiopatológicos responsáveis por esta doença neurodegenerativa consistem na agregação e depósito do peptídeo A β , e na hiperfosforilação da proteína tau. Têm como consequência a formação de placas senis no meio extracelular e de tranças neurofibrilares no meio intracelular, respetivamente. Do ponto de vista clínico, caracteriza-se por uma perda progressiva da memória e de outras capacidades cognitivas. O alelo ϵ 4 do gene que codifica a apolipoproteína E revela-se como o maior fator de risco de cariz genético para a forma esporádica da doença de Alzheimer de entre as três formas polimórficas (ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4) do gene. Há evidências de que existe uma forte relação entre a apoE4 e a acumulação de A β no cérebro, observando-se um aumento desta última nos portadores do alelo ϵ 4. As diferenças estruturais verificadas entre as isoformas poderão estar na origem deste desenrolar de efeitos. Apesar das dificuldades inerentes à grande variabilidade dos fatores envolvidos, um contínuo esforço por parte dos investigadores tem sido feito com a finalidade de melhor compreender os mecanismos subjacentes à doença e, mais especificamente, os que são desencadeados pela presença do alelo ϵ 4 da apoE. Estudos recentes apontam para uma atuação terapêutica de prevenção numa fase precoce ao aparecimento dos primeiros sintomas da doença.

PALAVRAS-CHAVE: Demência, doença de Alzheimer, fator de risco, apoE4.

ABSTRACT

Alzheimer's disease appears to be the biggest cause of dementia among the elderly population. Characterized by its complex aetiology that still is somewhat unknown, it will affect around 15 million people around the world in 2050. The main pathophysiological mechanisms responsible for this neurodegenerative disease consist in the aggregation and deposition of the A β peptide and in the hyperphosphorylation of the tau protein, which result in the formation of extracellular senile plaques and intracellular neurofibrillary tangles, respectively. From a clinical stand point, it is characterized by the progressive loss of memory and other cognitive capabilities. The ϵ 4 allele of the gene that codifies the apolipoprotein E reveals itself as the major genetic risk factor for the sporadic form of Alzheimer's disease from among the three polymorphic forms (ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4) of the gene. There is evidence of a strong relationship between the apoE4 and the accumulation of A β in the brain, resulting in an increase of the latter in the carriers of the ϵ 4 allele. The structural differences observed between the isoforms could be the source of this unwinding of effects. Despite the inherent difficulties associated with the great variability of the involved factors, a continuous effort from investigators has been made, aiming to better understand the underlying mechanisms of this disease and, more specifically, the ones that are evoked by the presence of the apoE's ϵ 4 allele. Recent studies point to a therapeutic preventive action in a precocious phase, before the appearance of the first symptoms of the disease.

KEY-WORDS: Dementia, Alzheimer's disease, risk factor, apoE4.

I. INTRODUÇÃO

Com o envelhecimento da população mundial é inevitável o aumento do número de pessoas afetadas pela doença de Alzheimer, uma vez que a idade representa o maior fator de risco. Estima-se que em 2050, uma em cada 85 pessoas sofrerão desta patologia¹⁶. Em 2016 as diferentes formas de demência, incluindo a doença de Alzheimer (DA), foram consideradas como a terceira causa de morte nos países com um rendimento mais elevado. A recolha deste tipo de dados estatísticos é crucial para o redirecionar do foco das entidades de saúde para este problema emergente de saúde pública¹⁷.

A doença de Alzheimer é uma das principais causas responsáveis pela diminuição da qualidade de vida, principalmente entre a população idosa. A nível pessoal, o indivíduo experiencia a incapacidade, a reduzida qualidade de vida e uma diminuição dos anos que viveria. Família, amigos e cuidadores são também alvos de uma grande sobrecarga física e emocional. A demência tem igualmente um grande impacto a nível económico, acarretando elevados custos¹⁸.

Face aos números trágicos de que se tem conhecimento, em 2017, a Organização Mundial de Saúde adotou um plano de Ação Global sobre a demência que se prolonga até 2025. Foi aprovado na septuagésima Assembleia Mundial de Saúde pretendendo transmitir a mensagem aos governos da necessidade de atuar e implementar o seu próprio plano com vista à redução do risco de desenvolver a doença e melhorar o diagnóstico, e ainda, melhorar os cuidados e tratamentos, o apoio aos cuidadores e à investigação sobre a doença de Alzheimer¹⁸.

Duplicar a pesquisa global sobre a demência entre 2017 e 2025 é um dos objetivos do plano. Visa a inovação e o desenvolvimento de novas tecnologias que possam ser um meio de responder às necessidades dos doentes, a nível de diagnóstico e monitorização da doença, desenvolvimento de novos fármacos e a nível da implementação de novos modelos para a prestação de cuidados de saúde¹⁸. Para tal, é primordial um melhor entendimento dos mecanismos de ação que levam os fatores de risco a exercer patogenicidade, conduzindo a uma maior precisão do momento de atuação para uma resposta terapêutica eficaz e à identificação de alvos terapêuticos mais promissores.

O objetivo desta monografia consiste na elucidação da influência do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E como fator de risco na doença de Alzheimer e na exposição de possíveis mecanismos de ação da apolipoproteína E4 (apoE4) para a patogénese da doença.

2. DEMÊNCIA

O termo demência não se refere a uma doença, mas sim a uma síndrome caracterizada por uma progressiva perda da função cognitiva. Presenciamos uma deterioração da memória, das competências intelectuais na resolução de problemas, e alterações do comportamento e da gestão das emoções. Os défices cognitivos culminam com a dificuldade, ou mesmo incapacidade, de realizar as tarefas diárias^{19,20}. Estas alterações decorrem de um conjunto de interações entre vias moleculares específicas que afetam as funções celulares, levando à perda de conexão sináptica e, por conseguinte, morte neuronal que resulta em demência²¹.

Foram já identificadas diversas formas de demência, as de maior relevo são a demência associada à doença de Alzheimer, a demência Vascular, a demência dos Corpos de Lewy e a demência frontotemporal²². A doença de Alzheimer é a forma de demência mais comum e contribui com cerca de 60% - 70% dos casos, de acordo com a Organização Mundial de Saúde. É possível que uma pessoa com sintomas de demência possa apresentar alterações cerebrais provocadas por diferentes causas. Nomeadamente, dos indivíduos que apresentam demência associada à DA, apenas cerca de metade dos casos envolve somente a patologia de Alzheimer. Os restantes manifestam alterações cerebrais relacionadas com outras demências²³.

Por forma a distinguir a demência de início precoce da demência de início tardio considera-se a idade limite 65 anos. Cerca de 90% dos casos da doença de Alzheimer correspondem ao *late onset* surgindo, portanto, a demência com uma maior frequência nas pessoas idosas com idade superior a 65 anos. Se por um lado a idade é um fator de risco revestido de grande importância, por outro a esperança média de vida da população tem vindo a aumentar. A conjugação das duas realidades contribui para o aumento da incidência e prevalência da demência a nível mundial²¹. É uma das principais causas de incapacidade e dependência que afeta a população idosa²⁰. Entre 2000 e 2016, observou-se um aumento, em mais do dobro, no número de mortes devido a demência, tendo sido considerada como a quinta causa de morte em todo o mundo¹⁷. No entanto, é de realçar que nem todos os idosos desenvolvem esta condição neurológica²⁰.

Prevê-se que em 2050 o número de pessoas afetadas mundialmente seja 3 vezes superior aos, aproximadamente, 50 milhões na atualidade²⁰.

3. DOENÇA DE ALZHEIMER

A Doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta as áreas cerebrais do córtex e do hipocampo. A contínua e irreversível morte neuronal que caracteriza a doença leva a perdas de memória, da capacidade de raciocínio e decisão, dificuldades linguísticas e de comunicação, e alterações a nível comportamental. Afeta maioritariamente pessoas com idade superior a 65 anos, sendo que, a sua incidência sofre um aumento exponencial com a idade²⁴. Contudo, não é considerada uma condição do processo de envelhecimento normal²⁰.

3.1 ENQUADRAMENTO HISTÓRICO

Alois Alzheimer (1864-1915), psiquiatra e neuropatologista alemão, foi o primeiro a descrever as características clínicas e patológicas de uma doença que afetava o cérebro, até então, não reconhecida. Foi em 1901 que Alois Alzheimer conheceu Auguste Deter, uma mulher de 51 anos, que apresentava uma progressiva perda da memória de curto prazo e sintomas de desorientação e alucinação²⁵. Nos anos que se seguiram, grande parte da atenção de Alzheimer debruçou-se sobre o caso de Deter. Em 1906, após a morte da paciente, aos 55 anos, Alois Alzheimer procedeu à análise morfológica e histológica do seu cérebro, identificando algumas condições patológicas²⁶. Nomeadamente, a menor espessura do córtex cerebral e a presença de placas senis, que até à data apenas tinham sido observadas em pessoas idosas, juntamente com tranças neurofibrilares²⁷. Definiu esta condição como sendo uma “doença peculiar do córtex cerebral” no trigésimo sétimo Encontro de Psiquiatras do Sudoeste Alemão. Somente mais tarde, Kraepelin propôs a nomeação desta doença como Doença de Alzheimer²⁶.

3.2 FASES DA DOENÇA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Podemos definir a progressão da DA como sendo um processo contínuo. Porém, é possível identificar três fases diferentes. Uma fase pré clínica antecede o surgimento dos primeiros sintomas. Pensa-se que esta possa atingir uma duração de 20 anos, ao longo dos quais o doente não apresenta quaisquer sintomas e a atividade cognitiva permanece inalterada^{24,28}.

Segue-se uma fase prodromal caracterizada por um Défice Cognitivo Ligeiro (MCI) em que se verifica uma maior evidência neurodegenerativa do que na fase anterior. Esta

condição é caracterizada por queixas de memória assistindo-se a um declínio cognitivo ligeiro, mas mais acentuado, quando comparado com o processo normal de envelhecimento. Existe uma dificuldade acrescida em lembrar conversas recentes, locais ou nomes (Figura 1). Aquando o MCI, o doente consegue aperceber-se da perda das suas capacidades bem como os seus familiares mais próximos, contudo está apto e é independente na execução das tarefas diárias, sem evidência de demência^{24,28}. Entre 15 a 20% das pessoas com idade superior a 65 anos apresentam MCI. Destas, as que têm MCI amnésico, em que o domínio da memória está comprometido, são mais suscetíveis de desenvolver a DA ou outras demências^{23,24}. É de realçar que ser diagnosticado com MCI não é condição suficiente para desenvolver DA, estimando-se que apenas 10 a 15% dos indivíduos por ano é que desenvolve²⁴. O MCI representa um estado intermédio entre o expectável no envelhecimento normal e o forte declínio cognitivo característico da DA²⁹.

<i>“-What’s your name? Auguste. -Last name? Auguste. -What’s your husband’s name? Auguste, i think. -Your husband? Ah, my husband.</i>	<i>-She looks as she didn’t understand the question. Are you married? To Auguste. -At lunch she eats cauliflower and pork. Asked what she is eating, she answers spinach.”</i>
	<i>26 of November, 1901</i>

Figura 1 – Notas de Alois Alzheimer de uma visita médica à paciente Auguste Deter³⁰.

Nos casos de MCI que conduzem a demência, os sintomas classificados como ligeiros podem progredir para um estado moderado ou até severo. Esta progressão da doença varia de pessoa para pessoa, espelhando o grau dos danos neuronais observados nas distintas regiões cerebrais. Mudanças comportamentais, alucinações, períodos de desorientação e confusão, e alterações de personalidade são exemplos de manifestações clínicas moderadas. Na fase moderada a execução das tarefas diárias começa a apresentar dificuldade²³.

À medida que a doença progride o défice cognitivo é de tal forma severo que leva a uma completa dependência do individuo mesmo nas atividades mais básicas da rotina diária. As dificuldades linguísticas são bastante pronunciadas, verificando-se também uma reduzida capacidade de mobilidade e de deglutição. O elevado comprometimento da condição física deve-se aos danos nas áreas cerebrais responsáveis pelo movimento. A pessoa fica,

geralmente, acamada nesta fase, sujeita a uma maior vulnerabilidade para outras condições inerentes a este facto. Esta é a última fase, a fase de demência^{23,31}.

A esperança média de vida para os pacientes diagnosticados com DA está compreendida entre os 8 e os 10 anos.³² Apesar disso alguns conseguem viver até 20 anos após o diagnóstico²³.

Segue-se um breve resumo do primeiro caso descrito da DA, o caso de Auguste Deter, e que tão bem reflete a progressão da doença:

“Auguste Deter apresentou desde cedo sintomas como falha de memória que rapidamente se foram acentuando. Não conseguia encontrar o caminho de regresso a casa, andava com os objetos para trás e para a frente, escondia-se ou, por vezes, pensava que as pessoas a queriam matar e começava a gritar bastante alto. Apresentava uma desorientação relativa ao tempo e ao espaço. Referia de vez em quando que não entendia nada e por isso se sentia confusa, totalmente perdida e sentia-se triste. Por vezes delirava e parecia ter alucinações auditivas. Frequentemente gritava durante horas a fio. Quando o doutor lhe mostrava objetos respondia corretamente, mas imediatamente se esquecia de tudo. Durante a leitura omitia frases, soletrava cada palavra ou lia sem entoação. Na conversação usava, frequentemente, frases confusas ou parava de falar simplesmente. Não percebia imensas questões. Não se recordava da função de alguns objetos, mas conseguia movimentar-se normalmente e usar por completo as suas mãos. A regressão mental avançou com bastante firmeza e, após 4 anos e meio de doença, a paciente faleceu. Estava completamente apática no final, acamada, incontinente e em posição fetal”³³.

3.3 EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que na população com idade superior a 65 anos a prevalência da doença de Alzheimer seja de 10 a 30%. A incidência anual estimada nesta faixa etária, isto é, o número de novos casos da doença, é de 1 a 3%. Apesar de todos os estudos epidemiológicos efetuados ao longo dos anos até ao momento, é difícil precisar com certeza os valores destas percentagens devido à complexidade do diagnóstico e à coexistência de comorbilidades que afetam a cognição dos doentes^{31,32}.

A Doença de Alzheimer é a principal forma de demência, constituindo 60 a 70% dos casos de acordo com a Organização Mundial de Saúde²⁰. Destes, apenas uma pequena percentagem, inferior a 1%, corresponde à forma familiar da DA (FAD). Por sua vez, a forma

esporádica da doença inclui a larga maioria dos pacientes afetando mais de 95% dos mesmos³².

3.4 ETIOLOGIA E FORMAS DA DOENÇA

A Doença de Alzheimer tem uma etiologia de elevada complexidade, sendo provocada por uma interação de múltiplos fatores, ao invés de uma única causa. É possível distinguir duas formas da DA e associá-las a alguns dos fatores de risco.

A forma familiar da DA caracterizada por um início precoce que, em média, ocorre aos 45 anos, conta com menos de 1% dos casos. A sua grande maioria consiste em casos hereditários devido a mutações autossômicas dominantes que podem ocorrer em 3 genes diferentes³². Nomeadamente, os genes que codificam a proteína precursora amiloide (APP), a presinilina 1 (PS1) e a presinilina 2 (PS2). Estas mutações levam a uma alteração no processo de produção dos diferentes peptídeos beta-amiloide ($A\beta$) e da sua proporção relativa. Um outro fator de risco é o Síndrome de Down, em que os doentes possuem uma cópia extra do cromossoma onde o gene que codifica a APP está alocado, o cromossoma 21. As pessoas que padecem do Síndrome de Down são mais suscetíveis de desenvolver demência associada à patologia da DA, corroborando a ideia de que uma expressão excessiva de APP esteja relacionada com a FAD³⁴.

Os fatores acima mencionados bem como a idade e a presença do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E representam fatores de risco não modificáveis. Estes dois últimos fatores de risco têm, por sua vez, uma elevada preponderância na forma esporádica da DA (LOAD), forma da qual sofre a maior parte da população. Adicionalmente, fatores ambientais e estilos de vida influenciam o risco de desenvolver a forma de início tardio da doença (>65 anos), por si só, ou em combinação com os dois anteriores^{32,34}.

A idade é o fator mais relevante, aumentando a prevalência da DA de forma exponencial à medida que avançamos na idade. Contudo, a DA não constitui parte do processo normal de envelhecimento, nem a idade é condição suficiente para provocar demência associada à doença de Alzheimer²³. Os portadores do alelo $\epsilon 4$ da apolipoproteína E estão sujeitos ao fator de risco genético com maior relevo para a forma esporádica da doença³⁵. Note-se que o facto de ter familiares de primeiro grau como um dos pais ou algum irmão afetado pela DA aumenta a probabilidade de a desenvolver²³.

Podemos ainda considerar os fatores de risco modificáveis, nos quais é possível intervir e ver neles alguma hipótese de tentar minorar a possibilidade de padecer da doença.

Entre estes, a depressão, hipertensão, obesidade, diabetes *mellitus*, inatividade física, hábitos tabágicos e baixo nível de educação são fatores que se destacam. Existe evidência suficiente de que uma alimentação saudável, aprendizagem ao longo da vida, atividade física regular e um maior controlo sobre os fatores de risco cardiovasculares podem ter um impacto positivo na redução do risco de desenvolver demência e défice cognitivo^{23,35}.

Em suma, não é provável que os fatores de risco contribuam de forma isolada, mas que ocorra uma interação sinérgica entre eles. É necessário mencionar que o tempo de exposição a determinado fator é bastante relevante, estando o seu efeito dependente da idade em que surgiu³⁵.

4. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Grande parte das doenças neurodegenerativas crónicas são proteinopatias. Na doença de Alzheimer são duas as proteínas chave envolvidas nos mecanismos fisiopatológicos³⁶. Ambas se depositam de forma anormal no tecido cerebral. O depósito da proteína ocorre quer no espaço extracelular, onde existe a acumulação de formas insolúveis de peptídeo A β , quer no espaço intracelular neuronal, local onde a proteína Tau hiperfosforilada se agrega dando origem às tranças neurofibrilares (NFT). Por norma, as alterações neuríticas e as tranças neurofibrilares surgem depois da deposição do peptídeo beta-amiloide, levando à neurodegeneração dos neurónios e conseqüente morte neuronal. As alterações associadas à doença são, geralmente, detetadas primeiro nos lobos frontal e temporal do cérebro progredindo para outras regiões à medida que a doença se desenvolve³².

A neuropatologia da doença é complexa e, para além dos mecanismos referidos, pensa-se que outros possam estar envolvidos, tais como a disfunção vascular, processos inflamatórios, *stress* oxidativo e disfunção mitocondrial³⁷.

4.1 PATOLOGIA AMILOIDE

A ideia de George Glenner que consistia na acumulação de uma proteína amiloidogénica como possível causa para a DA foi, ao longo dos anos, sendo suportada por vários estudos apesar de provocar alguma controvérsia. Atualmente, a Hipótese da Cascata Amiloide é a teoria que prevalece³⁸.

A hipótese da cascata amiloide sugere que a deposição de formas patológicas do peptídeo A β em placas no cérebro desencadeia uma sequência de eventos que caracterizam a DA e que culminam em demência, induzindo a patologia da tau, disfunção sináptica, inflamação e perda neuronal. Pensa-se que um desequilíbrio entre a produção e a eliminação deste peptídeo e consequente acumulação tenham um papel fulcral no início da DA^{31,38,39}. O peptídeo A β consiste num pequeno péptido que resulta da clivagem proteolítica da proteína precursora amiloide. Desta ação, mediada por enzimas com atividade beta e gama secretase, obtêm-se peptídeos heterogêneos entre si e que variam na sua neurotoxicidade. A APP existe de forma natural nas células, sendo o peptídeo A β um produto normal oriundo do seu metabolismo. Pensa-se que esta proteína precursora esteja envolvida em funções fisiológicas importantes tal como a neurogênese, função e plasticidade sináptica^{32,36}. Podemos distinguir duas vias diferentes através das quais a clivagem da APP pode ocorrer. A via não amiloidogénica e a via amiloidogénica (Figura 2).

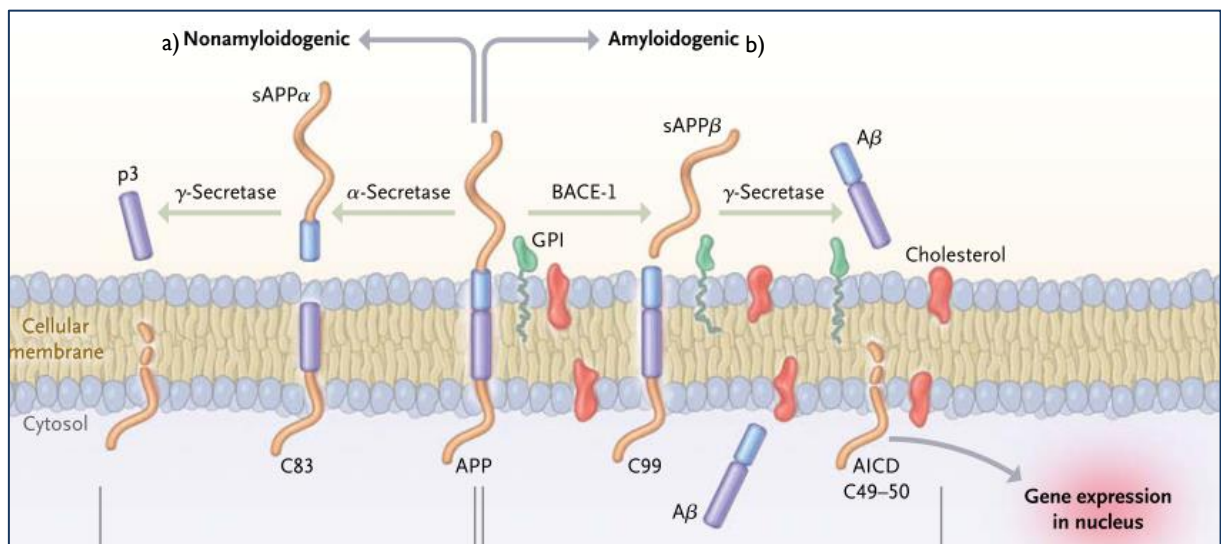


Figura 2 – Clivagem da proteína precursora amiloide (APP). Via não amiloidogénica (a) e via amiloidogénica (b). (Adaptado de LaFerla *et al.*, 2010)

A APP consiste numa glicoproteína transmembranar do tipo I constituída por 770 aminoácidos (a.a.). Apresenta um pequeno domínio intracelular C-terminal e um domínio N-terminal extracelular com um número maior de aminoácidos. É a única da sua família que possui o domínio do peptídeo β -amiloide. Na sua clivagem proteolítica estão envolvidas três proteases, a α -secretase, β -secretase e γ -secretase, que quebram as ligações peptídicas em diferentes posições originando fragmentos menores que podem demonstrar bioatividade^{36,40}.

A via não amiloidogénica (Figura 2a) inicia-se com a ação da α -secretase, que cliva a APP no domínio $A\beta$ mais concretamente entre os a.a. 16 e 17 deste domínio. Após o corte por parte desta enzima, é libertado um ectodomínio solúvel da APP, o fragmento da proteína precursora amiloide α -solúvel (sAPP α), permanecendo um fragmento C-terminal na membrana composto por 83 resíduos (C83). Este último fragmento pode ser degradado pelos lisossomas ou processado pela γ -secretase^{41,42}. Da ação do complexo da γ -secretase no domínio transmembranar do fragmento C83 ocorre a libertação de um domínio intracelular amiloide (AICD), para o espaço intracelular, e de um fragmento denominado de p3, para o espaço extracelular⁴⁰. O fragmento p3 é constituído por peptídeos $A\beta_{17-40}$ e $A\beta_{17-42}$, não sendo considerado como amiloidogénico. O corte foi efetuado na sequência a.a. que daria origem ao peptídeo $A\beta$ patológico, o que levou ao impedimento da sua formação⁴¹.

Por outro lado, a enzima responsável pela clivagem da APP no local β (BACE1) é a enzima β -secretase que dá início à via amiloidogénica (Figura 2b) responsável pela produção do peptídeo $A\beta$, que constitui um dos mecanismos fisiopatológicos da DA. Apenas ocorre a clivagem da APP quando a BACE1 se encontra ao pH ótimo necessário à sua atividade, um pH ácido entre os 4,5 e os 5,5⁴⁰. Esta enzima corta a APP na região N-terminal do peptídeo $A\beta$ permitindo que este se forme. Decorrente desta ação liberta-se um ectodomínio solúvel da APP, o fragmento da proteína precursora amiloide β -solúvel (sAPP β), e fica retido na membrana um fragmento C-terminal maior do que o formado na via não amiloidogénica, o C99³⁶. Este fragmento é posteriormente substrato da γ -secretase. O local de corte desta enzima pode variar, pelo que, podemos obter fragmentos $A\beta$ com diferentes tamanhos. Portanto, da sua ação resulta um AICD, à semelhança da via não amiloidogénica, e peptídeos $A\beta$ cuja dimensão varia entre 34 a 50 a.a.. Pensa-se que o AICD, após a sua libertação, possa atuar como fator de transcrição no núcleo⁴⁰.

Os dois peptídeos principais formados nesta segunda via são $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ com uma percentagem aproximada de 90% e 10%, respetivamente. Apesar do $A\beta_{40}$ existir em maior quantidade, é o $A\beta_{42}$ que apresenta maior neurotoxicidade e predominância nas placas⁴³. A toxicidade apresentada pelo peptídeo $A\beta$ relaciona-se com o comprimento deste. Quanto mais longo for o peptídeo, maior é a sua hidrofobia e capacidade de se autoagregar³⁸.

Estes fragmentos que têm a capacidade de auto agregação em diversas formas, depositam-se nos espaços extracelulares do neocórtex e hipocampo. Agregam-se primeiramente em oligómeros e depois em fibrilas que se reorganizam em folhas- β formando

depósitos insolúveis que constituem as placas amilóides, também designadas de placas senis ou placas neuríticas^{29,42}. É a sequência da ação da β -secretase e da γ -secretase que constitui um dos mecanismos fisiopatológicos.

As principais mutações genéticas identificadas como causa da forma familiar da DA corroboram o envolvimento do peptídeo $A\beta$ na patologia da doença. Nomeadamente, as mutações dos genes que codificam a PS1, PS2 e a APP. A presinilina é uma das subunidades catalíticas da γ -secretase, por conseguinte, mutações nos genes da PS1 e PS2 vão interferir com a clivagem mediada por esta enzima, levando a um aumento da proporção $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. Uma cópia extra do cromossoma 21 no qual está inserido o gene da APP, no caso do síndrome de Down, conduzem a uma aumento da expressão de APP e, por sua vez, a uma maior formação de $A\beta$ ^{32,34,43}.

4.2 PATOLOGIA DA TAU

Estudos demonstram que os níveis de proteína tau-total e proteína tau fosforilada (p-tau) se encontram aumentados quer no cérebro quer no LCR dos pacientes com DA³². A proteína tau pertence à família das proteínas associadas a microtúbulos. No ser humano é codificada por um gene presente no cromossoma 17. Modificações pós-tradução, principalmente através da fosforilação, levam a proteína tau a adquirir uma conformação que lhe permite exercer funções fisiológicas³⁶. Encontra-se maioritariamente nos axónios onde, ao interagir com a tubulina, é responsável pela estabilização dos microtúbulos²⁹.

Porém, na condição patológica, um desequilíbrio entre a atividade das cinases e fosfatases leva a uma hiperfosforilação da tau, tornando-a insolúvel e com menor afinidade para os microtúbulos, comprometendo a sua função. Este desequilíbrio pode resultar da elevada ativação de cinases ou inativação de fosfatases, ou uma combinação de ambas. A captação de tau normal por parte da tau hiperfosforilada, a dissociação da tau dos microtúbulos e a consequente despolimerização destes provocam alterações no transporte axonal. Nesta patologia verifica-se uma hiperfosforilação da tau nos locais de fosforilação fisiológicos e, por acréscimo, a fosforilação em locais que levam a um ganho de função patológica⁴².

A acumulação das formas insolúveis da tau em regiões neuronais, como o corpo celular e dendrites, onde os níveis de tau são, normalmente, baixos poderá provocar toxicidade levando à neurodegeneração. Estes depósitos de proteína tau insolúvel denominados de tranças neurofibrilares podem captar outras proteínas impedindo-as de

exercer a sua função fisiológica³⁶. Desta forma, a patologia da tau poderá induzir disfunção sináptica e comprometer a cognição, tendo um papel ativo na DA⁴².

5. DIAGNÓSTICO

Devido à idade avançada da grande maioria da população afetada com DA, a existência de co-morbilidades acresce a dificuldade do seu diagnóstico. Atualmente, o diagnóstico definitivo surge apenas após uma análise post-mortem²⁴.

Vários são os meios disponíveis para a obtenção de um diagnóstico de DA, desde a análise da história familiar, testes cognitivos e laboratoriais a exames imagiológicos. Testes genéticos podem, eventualmente, permitir a identificação de fatores de risco de origem genética e mutações autossómicas dominantes.

O *Mini mental state examination* (MMSE) é o teste usado com maior frequência para avaliar as capacidades cognitivas do doente. Estes testes apresentam a desvantagem de serem um método pouco sensível e o facto de poderem ser realizados numa fase já muito tardia da doença²⁴.

A criação do composto B de Pittsburgh (PiB), um composto radioativo, tornou possível a utilização da tomografia por emissão de positrões (PET) *in vivo* para correlacionar a deposição de A β com as diferentes fases da DA, uma vez que este composto consegue ligar-se com elevada afinidade ao peptídeo A β presente nas fibrilas. Outros compostos podem ser usados na PET de modo a observar o consumo de glicose ou a inflamação, nomeadamente, Fluorodesoxiglicose (¹⁸F-FDG) e uma Isoquinolina carboxamida^{24,32}.

Um outro meio de obter um diagnóstico consiste numa técnica não invasiva imagiológica designada por imagiologia de ressonância magnética (MRI). O MRI permite uma análise estrutural do cérebro *in vivo*, possibilitando a visualização da atrofia cerebral evidenciada na DA²⁴.

O padrão das análises ao LCR em doentes de Alzheimer consiste em baixos níveis de A β_{42} e níveis elevados de tau-total e p-tau. O estudo destes biomarcadores em conjunto no LCR consiste num método mais sensível e específico para a DA diferenciando-a de outros possíveis diagnósticos³².

6. ALELO ϵ 4 DO GENE DA APOLIPOPROTEÍNA E COMO FATOR DE RISCO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

6.1 ESTRUTURA E PROPRIEDADES BIOQUÍMICAS DA APOE

A apolipoproteína E (ApoE) é uma glicoproteína constituída por 299 a.a. cujo peso molecular é, aproximadamente, 34 kDa. É constituída por dois domínios conectados entre si por 20 a 30 a.a.. O N-terminal representa cerca de dois terços da molécula, com uma estrutura agrupada em 4 hélices antiparalelas, e o C-terminal cerca de um terço. Apresenta uma região de ligação aos recetores (resíduos 136-150) no domínio N-terminal e uma região de ligação lipídica (resíduos 244-272) no domínio C-terminal. Adicionalmente, a apoE possui dois locais de ligação à heparina, um em cada domínio. A sequência genética que codifica esta apolipoproteína encontra-se no braço longo do cromossoma 19q13.2 do genoma humano, mais especificamente, no exão 4^{44,45}.

A heterogeneidade das principais isoformas da apoE deve-se a polimorfismos genéticos. A ocorrência de polimorfismos de um único nucleótido (SNPs) é responsável pela existência de três diferentes alelos. Os resíduos de a.a. localizados nas posições 112 e 158 são o alvo destes SNPs, rs429358 e rs7412, constituindo a diferença observada entre as variações alélicas. No alelo épsilon 2 da apoE (apo ϵ 2) observa-se um resíduo de cisteína em ambas as posições, no alelo épsilon 3 da apoE (apo ϵ 3) um resíduo de cisteína está presente na posição 112 e um resíduo de Arginina na posição 158, enquanto no alelo épsilon 4 da apoE (apo ϵ 4) se verifica a existência de um resíduo de arginina nas duas posições anteriormente referidas (Figura 3). Estas alterações afetam quer a estrutura quer as funções biológicas da apoE, podendo comprometer a capacidade de ligação aos lípidos ou aos seus receptores^{44,45}.

APOE	SNP rs429358	Amino acid residue 112	SNP rs7412	Amino acid residue 158
ϵ 2	TGC	Cys	TGC	Cys
ϵ 3	TGC	Cys	CGC	Arg
ϵ 4	CGC	Arg	CGC	Arg

Figura 3 – SNPs verificadas no exão 4 do cromossoma 19 nas diferentes isoformas da apoE⁴⁵. (Adaptado de Yamazaki Y. *et al.*, 2016)

A apoE tem como função o auxílio no transporte e distribuição de colesterol e de diversos lípidos entre as várias células do corpo, quer no plasma quer no sistema nervoso

central (SNC). Apresenta um papel relevante como mediadora na ligação das lipoproteínas aos seus recetores específicos presentes na superfície celular, pertencentes à família de recetores de lipoproteínas de baixa densidade, nomeadamente, o recetor de lipoproteínas de baixa densidade (LDLR), proteína relacionada com o recetor de lipoproteínas de baixa densidade (LRP), recetor de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLR) e o recetor 2 da apolipoproteína E (apoER2), e a proteoglicanos de sulfato de heparina (HSPG) localizados também à superfície das células⁴⁶. É principalmente sintetizada e secretada pelo fígado na periferia, contudo, é também produzida no SNC pelos astrócitos, e, em menor quantidade, pela microglia e células vasculares do músculo liso atingindo uma concentração de 40-70µg/mL no plasma e de 3-5µg/mL no LCR. Não obstante, em condições neuropatológicas, os neurónios também podem sintetizar apoE^{44,45}.

A apolipoproteína E é secretada pelas células numa forma pobre em lípidos, porém face à constante aquisição de diversas formas lipídicas, encontra-se quase sempre em associação com estas⁴⁶. A afinidade da apoE para as diferentes lipoproteínas varia em função da isoforma. A apoE4 demonstra uma preferência para lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). Por sua vez, a apoE2 e apoE3 têm maior afinidade para lipoproteínas de elevada densidade (HDL)⁴⁵.

A interação intramolecular entre os dois domínios da apoE4 constitui uma possível causa para a ação específica de cada isoforma. A grande diferença entre a estrutura da apoE3 e apoE4 reside no ambiente local do resíduo I12, contido na região N-terminal. Na apoE3 os resíduos de cisteína-I12, ácido glutâmico-I09 e arginina-61 estão próximos entre si. Contudo, uma análise cristalográfica da molécula revelou que na apoE4 o resíduo de arginina-I12 estabelece uma ligação com o ácido glutâmico-I09, levando a uma reorientação da arginina-61. O afastamento deste último resíduo das 4 hélices do domínio N-terminal torna-o mais propenso a interações com o domínio C-terminal. Um exemplo desta interação é a ligação estabelecida entre a arginina-61 e o ácido glutâmico-255 incluído na região de ligação lipídica (Figura 4). Provavelmente, o estabelecimento desta interação incita uma mudança na conformação da apoE4 responsável pela sua preferência na ligação às lipoproteínas de baixa densidade ⁴⁶.

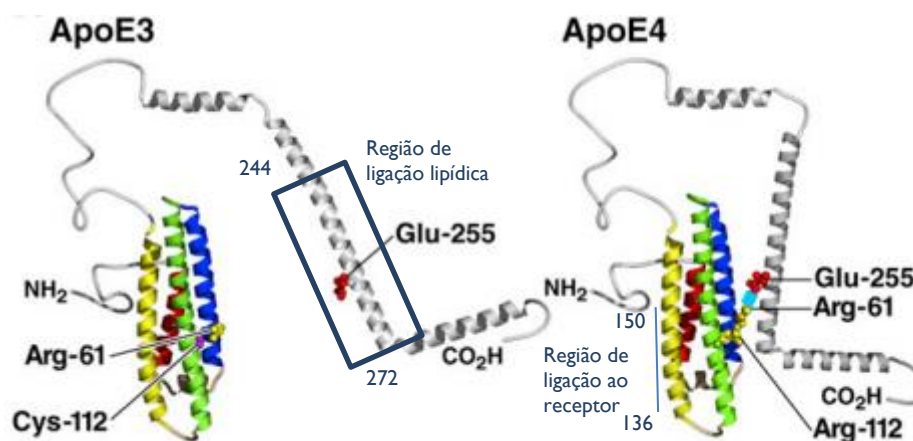


Figura 4 – Representação tridimensional da interação intramolecular da apoE4 entre a arginina-61 e o ácido glutâmico-255⁴⁷. (Adaptado de Mahley R. W. et al., 2012)

6.2 O ALELO ϵ 4 DA APOLIPOPROTEÍNA E COMO FATOR DE RISCO

Apesar da incerteza relativa aos mecanismos de intervenção de muitos fatores etiológicos da DA, existe evidência suficiente para classificar o alelo ϵ 4 da apoE como o maior fator de risco genético associado à forma esporádica da DA identificado até à data⁴⁴. O relevo do apo ϵ 4 na patogénese da doença pode ser constatado pelo facto de que a sua conversão em apo ϵ 3, em células estaminais pluripotentes induzidas (iPSCs) derivadas de pacientes com a forma esporádica da DA, melhorou alguns dos fenótipos que tinham sido observados⁴⁸. A presença deste alelo para além de aumentar o risco de desenvolver a DA de uma forma dependente do número de alelos ϵ 4, diminui a idade à qual a doença se inicia⁴⁴. Os indivíduos que apresentem somente uma cópia do alelo ϵ 4 da apoE demonstram um risco três vezes superior e os que possuam duas cópias têm um risco 15 vezes superior de desenvolver a doença⁴⁹. No que respeita ao *onset* da DA, ser um indivíduo heterozigótico para o alelo ϵ 4 pode anteceder o início da doença 2 a 5 anos, ao passo que num indivíduo homozigótico este período é de 5 a 10 anos. Relativamente às restantes variantes alélicas, o apo ϵ 3 parece ter uma posição neutra, e o apo ϵ 2 uma função protetora quando comparado com os portadores de apo ϵ 3/ ϵ 3. De entre os três alelos, o ϵ 3 é o mais comum, com uma frequência de 67-87%, seguindo-se o ϵ 4 com cerca de 10-14%, sendo o ϵ 2 o menos frequente, 7%. Ainda que a percentagem estimada da população mundial portadora do alelo ϵ 4 seja a referida anteriormente, quando a população em estudo são os doentes que

padecem da DA, a frequência deste alelo sofre um forte aumento para cerca de 40 a 65% dos pacientes⁴⁵.

Portanto, há evidência de que esta forma polimórfica predispõe os seus portadores à doença, todavia o esclarecimento dos vários mecanismos possíveis permanece ainda incompleto. Até ao momento, os estudos realizados sugerem que a apoE4 modula diversos processos biológicos e, como tal, contribui para a patogénese da doença. Para além de interferir com o metabolismo do peptídeo A β , está envolvido em mecanismos que envolvem a proteína tau, a plasticidade sináptica, neuroinflamação e funções cerebrovasculares⁴⁵.

6.3 MECANISMOS DA APOE4 NA DOENÇA DE ALZHEIMER

6.3.1 APOE4 E O METABOLISMO DO PEPTÍDEO A β

Pensa-se que a patologia amiloide revelada na DA seja regulada pela apoE e que esta tenha um papel fulcral no metabolismo do peptídeo, na sua agregação e deposição.

Os níveis de A β e as respetivas placas encontradas no cérebro são dependentes da isoforma da apoE (E4>E3>E2) presente no indivíduo. Nos portadores do alelo E4 observa-se uma maior abundância de placas quando comparados com os indivíduos não portadores deste alelo. Perante a análise das placas senis observa-se que, juntamente com o peptídeo A β , são encontradas moléculas de apoE também depositadas. Considerando a apoE4 como a forma que mais propicia o processo de formação de fibrilas, é possível que atue como um núcleo potenciando a agregação do peptídeo A β e a consequente formação de placas. Esta capacidade de induzir a rápida formação de agregados neurotóxicos quando comparado com as outras isoformas deve-se, provavelmente, ao estado de menor lipidação da apoE4, que leva à sua autoagregação⁵⁰.

O estado de conformação do peptídeo A β tem uma grande preponderância na sua interação com apoE, apresentando esta uma preferência pelos peptídeos A β com estrutura em folha- β . Algumas interações foram identificadas entre ambos. Os resíduos de 13 a 17 do peptídeo A β interagem com os resíduos na posição 144-148 da apoE contidos no domínio de ligação ao recetor da região N-terminal. Os resíduos da região C-terminal, pertencentes ao domínio de ligação lipídica (244-272), parecem estar também envolvidos na formação de agregados A β /apoE. A heparina possui um recetor de superfície HSPG que tem a

capacidade de se ligar a ambos. Parece contribuir para a interação entre A β e apoE dado apresentar a possibilidade de interagir com o local de ligação A β na apoE e o local de ligação à apoE no peptídeo A β .

É de realçar que a interação do domínio de ligação lipídica com outras moléculas pode levar a perdas de função fisiológica da apoE, concretamente, o aporte de lípidos aos neurónios, podendo comprometer a atividade sináptica⁴⁴.

Em condições fisiológicas a A β formada no cérebro é eliminada de forma eficaz por diferentes vias. Pode ser captada pelas células da microglia, astrócitos ou neurónios, através dos seus recetores, onde ocorre uma degradação lisossomal; pode sofrer uma degradação proteolítica pela neprilisina ou pela enzima de degradação da insulina (IDE); e pode ser eliminada através da barreira hematoencefálica (BHE). LRPI, LDLR e HSPG são recetores expressos na maior parte das células envolvidas nas diferentes vias de eliminação, regulando a *clearance* do peptídeo A β quer diretamente quer através da mediação pela apoE. Após a síntese de apoE, esta sofre um processo de lipidação pelo transportador de cassete de ligação de ATP (ABCA1). A apoE lipídada tem a capacidade de se ligar ao peptídeo A β solúvel, constituindo um mediador na sua captação através dos recetores de superfície celular. Esta interação é, possivelmente, dependente da isoforma da apoE e do respetivo estado de lipidação, sendo que a apoE4 é a menos eficiente neste processo^{44,51}.

Relativamente à *clearance* do peptídeo via BHE, a isoforma apoE4 parece estar envolvida na sua redução, comprometendo o transporte do peptídeo do cérebro para o sistema circulatório. O complexo A β /apoE4 é removido a uma taxa bastante inferior à da remoção dos complexos A β /apoE3 e A β /apoE2, através dos recetores LRPI e VLDLR⁴⁴. Uma das implicações do efeito prejudicial da apoE4 sobre esta via de eliminação consiste na acumulação de peptídeo A β sobre a camada celular dos vasos sanguíneos cerebrais, tornando os portadores deste alelo mais propensos à angiopatia amiloide cerebral. Esta condição é frequentemente detetada na DA⁵¹.

A captação do peptídeo A β pelos astrócitos e pelas células da microglia sofre de igual forma o impacto negativo da apoE4. Os astrócitos são a maior fonte de apoE no cérebro. Apesar dos efeitos dos diferentes alelos da apoE na função dos astrócitos não estarem verdadeiramente esclarecidos, estima-se que a isoforma apoE4 comprometa a capacidade de ligação e captação de A β pelos astrócitos. Num estudo que corrobora esta teoria,

incubaram-se astrócitos com oligómeros A β 42 durante dois dias. Verificou-se que os astrócitos contendo apoE4 foram os menos eficientes na clearance de A β do meio. Nestes astrócitos verificou-se também uma menor secreção de apoE e níveis superiores de colesterol. Portanto, estes resultados indicam que a presença do alelo ϵ 4 pode alterar a expressão de apoE, alterar o metabolismo do colesterol e influenciar de forma negativa a captação de A β nos astrócitos derivados de iPSC⁴⁸.

Por sua vez, a microglia consiste num importante mediador da inflamação do SNC. Pensa-se que a sua disfunção esteja envolvida na progressão da DA⁴⁸. No SNC as células da microglia têm funções semelhantes às dos macrófagos na periferia. Apresentam dois estados de ativação, que permitem a classificação no fenótipo M1- em que há produção de citocinas pro-inflamatórias - e no fenótipo M2- em que desencadeia processos anti-inflamatórios e a clearance de A β por fagocitose. Foi demonstrado que a apoE poderá ter um papel relevante na ativação da microglia, nomeadamente, na conversão do estado M1 para o estado M2. O Apo ϵ 4 é o alelo menos eficaz na indução do fenótipo M2⁴⁴. Estudos genéticos recentes e análises ao transcriptoma da microglia que expressa apoE4 (microglia-apoE4) e na microglia que expressa apoE3 (microglia-apoE3) revelaram que grande parte dos genes diferencialmente expressos (DEG) na microglia-apoE4 se encontra sub-regulada face a uma menor parte que se encontra sobre-regulada. Os genes cuja expressão se encontra diminuída estão relacionados com o desenvolvimento e o movimento da célula da microglia, enquanto a restante minoria de genes, cuja expressão está aumentada, interfere com a sua resposta imunológica. A ativação excessiva desta pequena porção de genes é suficiente para converter a microglia para um estado imuno-ativo. Nesta conversão o principal fator de transcrição envolvido é o fator regulador de interferão 8 (IRF8)⁴⁸.

Constatou-se também que os prolongamentos emitidos pela microglia-apoE4 durante o processo de fagocitose são menores e em menor número (Figura 5). Explorou-se ainda a atividade fagocítica em tempo real destas células na presença de A β 42 marcado com um composto fluorescente. Comprovou-se uma captação de A β 42 substancialmente mais lenta por parte das células da microglia-apoE4 quando comparado com as da microglia-apoE3. Estes resultados estão de acordo com a possibilidade anteriormente referida e sugerem uma microglia-apoE4 mais propensa à inflamação e com a sua atividade fagocítica alterada⁴⁸.

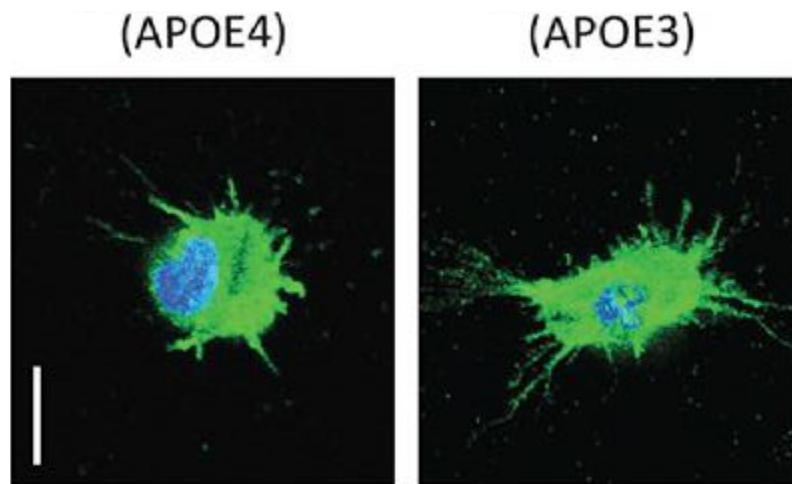


Figura 5 – Visualização de células da microglia por imunocitoquímica com o anticorpo Iba1⁴⁸. (Adaptado de Lin Y. T. et al., 2018)

Adicionalmente, a expressão de apoE4 nos astrócitos potencia a gliose observada na DA, conduzindo a um aumento na produção de moléculas mediadoras da inflamação (Interleucina-6, Interleucina-1 β e Fator de necrose tumoral α)⁵⁰.

A competição entre o peptídeo A β e a apoE4 pelas mesmas vias de eliminação através dos recetores LRPI e HSPG constitui um outro mecanismo, mediado pela apoE4, de bloqueio da clearance de A β ⁵⁰.

Relativamente à patologia amiloide, não é evidente em que fase do processo a apoE4 está implicada. Recentemente, uma investigação referiu a *seeding stage* como sendo a fase crítica em que a apoE4 interfere. A formação das placas de A β segue uma progressão sigmoide ao longo do tempo. Começa com a *seeding stage*, que depois progride para a fase de crescimento amiloide. A primeira é caracterizada pela ocorrência de alguma nucleação que leva à formação de pequenos agregados, ao invés da segunda, na qual se observa uma rápida extensão desses agregados⁵⁰. Este estudo teve o intuito de compreender melhor o relevo das diferentes isoformas de apoE produzidas pelos astrócitos na patologia amiloide, dado que os astrócitos são o principal produtor de apoE no parênquima cerebral. Aos 4-5 meses após o seu nascimento os murganhos utilizados apresentavam já sinais visíveis de patologia amiloide. A fase de crescimento amiloide observou-se entre os 6 e os 9 meses, sendo a fase de *seeding stage* considerada dos 0 aos 6 meses. Foram analisados três grupos diferentes de acordo com a ativação ou inativação da expressão de apoE. Na ativação da expressão da apoE4 dos 0 aos 9 meses, os níveis de A β_{40} e A β_{42} sofrem um aumento

significativo, enquanto na ativação da expressão de apoE3 tal não foi observado. Quando os genes que expressam apoE4 estão ativos dos 0 aos 6 meses constata-se de igual forma um aumento significativo nos níveis de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$. Contudo, quando esta ativação se dá apenas nos últimos 3 meses, os níveis de peptídeo $A\beta$ não ostentam grandes alterações. Neste mesmo estudo, demonstrou-se que a expressão de apoE4 durante os primeiros 6 meses facilita a oligomerização dos peptídeos e que não tem qualquer influência neste processo do 6º ao 9º mês. Portanto, podemos concluir que a apoE4 apresenta um papel fulcral na *seeding stage* contribuindo para a oligomerização e deposição de $A\beta$ ⁵⁰.

Um outro processo envolvido nas alterações do metabolismo do peptídeo $A\beta$ mediadas pela apoE4 é a ativação de uma cascata de sinalização de proteínas cinases ativadas por mitogénios (MAP cinase). Num estudo recente, foi demonstrado que a apoE pode atuar como molécula de sinalização ativando uma cascata de sinalização MAP cinase pouco comum (Figura 6). Nesta via ocorrem sucessivas fosforilações, incluindo a fosforilação do cFos - uma das subunidades do fator de transcrição AP-1. O c-Fos fosforilado estimula a transcrição do gene da APP através da sua ligação a uma sequência consenso do fator de transcrição AP-1 na região promotora do gene da APP. Como resultado do aumento da transcrição deste gene, observam-se níveis de APP mais elevados que, por conseguinte, permitem a síntese de maior quantidade de peptídeo $A\beta$. É importante referir que as três variantes da apoE revelam diferença na capacidade de estimular esta via. A apoE4 é a isoforma que melhor potencia a via em questão, apresentando maior eficácia de sinalização comparativamente à apoE3 ⁵².

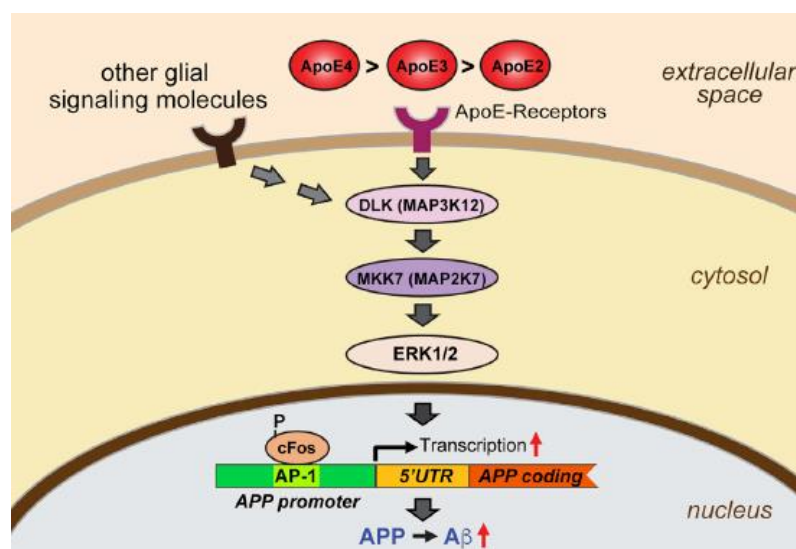


Figura 6 – Processo de ativação de uma cascata de sinalização MAP cinase pela apoE ⁵². (Adaptado de Huang Y. W. A. *et al.*, 2017)

A falha no processo de clearance, a sua síntese aumentada em consequência do aumento dos níveis de APP, ou a estimulação da sua agregação contribuem para a presença de um excesso de A β no cérebro, nas suas mais variadas formas. É provável que um efeito cumulativo de todos estes mecanismos ao longo da vida de um indivíduo seja responsável pela incidência da DA na população que expressa o alelo ϵ 4 da apoE⁵².

6.3.2 APOE4 E A PATOLOGIA TAU

No que diz respeito à proteína tau, um outro estudo revelou evidências significativas de que a apoE4 tem um papel crucial na neurodegeneração mediada pela tau. Os estudos foram efetuados em murganhos transgênicos P301S com os diferentes genótipos que codificam a apoE. São modelos animais com tauopatia que expressam as diferentes isoformas da apoE – Tau/apoE (TE). Na análise dos resultados apurou-se uma atrofia cerebral considerável nos TE4 comparativamente aos TE3 e TE2, 9 meses após o nascimento dos murganhos (Figura 7). A atrofia verificou-se no hipocampo, córtex e amígdala com um forte alargamento dos ventrículos. Observou-se uma diminuição da espessura da camada de células granulada e da camada de células piramidais da região do Corno de Amon I (CAI) do hipocampo no TE4. Antes do surgimento da patologia tau, isto é, aos 3 meses nos animais usados no estudo, TE4 apresentam níveis elevados de tau. Aos 9, quando a patologia já se desenvolveu, os níveis de tau permaneceram elevados mas a proteína está numa forma menos solúvel. Aos 3 meses os animais TE4 revelaram uma maior área do hipocampo com tau-hiperfosforilada. Os padrões de distribuição da tau hiperfosforilada dependem da isoforma da apoE que os animais expressam. Nos animais TE4 observa-se, primeiramente, na parte axonal, mas uma redistribuição da proteína, em idade precoce, direciona-a para o corpo celular. Este é o padrão que demonstra maior atrofia cerebral. Em suma, estes dados corroboram o papel sugerido para a apoE4 como potenciadora da neurodegeneração associada à tau⁵³.

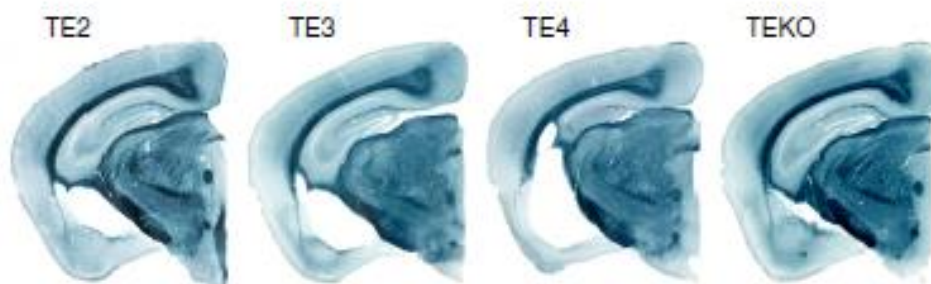


Figura 7 – Imagens representativas de secções cerebrais de TE com 9 meses evidenciando uma maior neurodegeneração nos animais TE4⁵³. (Adaptado de Shi Y. *et al.*, 2017)

Um outro mecanismo possível para a influência da apoE4 sobre a tau poderá ser a redução da atividade da proteína fosfatase 2A (PP2A). A molécula de apoE pode ligar-se a regiões promotoras de diferentes genes, inclusive a do gene que codifica para uma subunidade B reguladora da PP2A – PPP2R5E. Neste mecanismo proposto, a apoE correlaciona-se com a redução da expressão do gene PPP2R5E que, por conseguinte, leva a uma diminuição da atividade da fosfatase. Especificamente, a apoE reprime a transcrição do gene conduzindo a níveis de proteína inferiores. Esta repressão é observada com a ação de ambas as isoformas, apoE4 e apoE3, contudo, é significativamente maior na presença de apoE4. Na análise cerebral *postmortem*, de doentes com a doença de Alzheimer, a expressão e a atividade da PP2A apresentaram-se diminuídas. A PP2A é responsável por cerca de 71% de toda a atividade fosfatase no cérebro. Portanto, as reações de desfosforilação são, principalmente, mediadas por esta proteína. Um desregulamento da sua ação, nomeadamente uma redução, poderá explicar a presença de tau hiperfosforilada nos cérebros dos doentes de Alzheimer. De notar que este estudo é apenas sugestivo desta relação, contando apenas com a análise de 8 cérebros. No entanto, apenas os indivíduos portadores de pelo menos um alelo ϵ 4 mostraram níveis baixos da subunidade B reguladora da PP2A⁵⁴.

Outros mecanismos independentes da relação entre a apoE4 e o peptídeo A β ou a tau parecem contribuir para a patogenicidade associada à presença do alelo ϵ 4 da apoE.

Sendo a apoE4 a molécula menos estável, é mais propensa à clivagem proteolítica. Os fragmentos resultantes desta isoforma encontram-se em níveis superiores aos das restantes isoformas nos doentes. Estima-se que os fragmentos do C-terminal da apoE4 entrem na célula onde irão exercer toxicidade, perturbando a estrutura do citoesqueleto da célula e a função mitocondrial, e levando também ao comprometimento do transporte axonal⁴⁶.

7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Desde a sua descoberta, há cerca de 25 anos atrás, vários estudos têm suportado a hipótese de que o alelo $\epsilon 4$ da apoE está implicado em inúmeros processos biológicos que conduzem à doença de Alzheimer. Tornou-se um importante alvo de investigação na tentativa de descobrir moléculas que possam minorar o seu efeito negativo como fator de risco. O impacto da apoE4 na DA é algo complexo, pensa-se que resulte de uma sinergia entre ganhos de função tóxica e a perda de função fisiológica. Face às inúmeras variantes envolvidas nos seus mecanismos de patogenicidade, é importante uma melhor compreensão dos mesmos tendo em vista o desenvolvimento de estratégias terapêuticas adequadas. Porém, até à data nenhuma terapêutica que tenha como alvo o gene da apoE ou as propriedades estruturais da proteína foi estabelecida com sucesso. Várias formas de abordar a terapêutica têm sido estudadas, desde a alteração dos níveis de apoE, conversão de isoforma e modificação do seu estado lipídico, ou outras abordagens indiretas relacionadas com a apoE. No entanto, se o facto de modificarmos a quantidade ou as propriedades estruturais da apoE leva a alterações nas suas funções fisiológicas, continua por esclarecer⁴⁵.

Um estudo recente sugere a utilização de um anticorpo anti-apoE humana como uma possível terapêutica – o anticorpo anti-apoE humana 4 (HAE-4) – que apresenta especificidade para a apoE3 e a apoE4. Este estudo teve como objetivo testar o efeito do HAE-4 na patologia amiloide em murganhos transgênicos que expressam a apoE4 humana e que apresentam deposição de $A\beta$. Demonstrou-se a possível seletividade do anticorpo para as formas de apoE não lipidadas e a redução dos níveis cerebrais das formas insolúveis de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$. Para além disso, HAE-4 revelou preferência na ligação aos agregados de apoE4 em detrimento das suas formas monoméricas, uma vez que a solubilização dos agregados elimina esta preferência. Estudos *in vivo* mostraram que após a administração periférica dos anticorpos, os mesmos conseguiram chegar ao cérebro e ligar-se à apoE co-depositada nas placas.

Face a outros anticorpos estudados, este apresenta a particularidade de não se ligar diretamente aos agregados de $A\beta$, mas sim à apoE. O HAE-4 apresenta um tempo de semi-vida superior aos restantes HAE deste estudo, o que permite uma maior exposição ao HAE-4 contribuindo assim para uma redução superior das placas senis. Esta diminuição dos depósitos de $A\beta$ parece estar dependente do processo de fagocitose mediado pela microglia. O efeito do anticorpo não consiste na redução dos níveis de apoE, mas sim no decréscimo

da acumulação de A β mediado diretamente por um anticorpo cujo alvo é a apoE co-depositada nas placas. Apesar deste estudo parecer promissor, futuras investigações serão necessárias para suportar e justificar a sua utilização como tratamento e demonstrar quais os efeitos adversos que podem advir do seu uso⁵⁵.

Uma outra abordagem terapêutica poderá consistir na criação de uma molécula semelhante à apoE3. A expressão de apoE3 em astrócitos, seja na *seeding stage* ou na fase de crescimento da placa senil, não parece alterar o progresso do processo de formação das mesmas. Não obstante, está ainda relacionada a uma redução da gliose associada à patologia amiloide da DA⁵⁰. A conversão do alelo ϵ 4 em ϵ 3 de células iPSCs, oriundas de pacientes com a forma esporádica da DA, parece reverter grande parte dos fenótipos associados à DA, melhorando a captação extracelular de A β ⁴⁸. A criação de moléculas que impeçam a interação intramolecular entre os dois domínios da apoE4 ou que aumentem o estado de lipidação desta, poderão ser alvo de estudo. Desta forma é gerada uma molécula com estrutura e função semelhantes à apoE3⁴⁶.

Caso a relação da apoE4 com a patologia da tau na DA seja confirmada, pode ser que se consigam obter benefícios com a diminuição dos níveis de apoE4 numa fase mais tardia da patogénese da DA. Nesta hipótese a abordagem terapêutica consistiria na regulação da quantidade de apoE4⁵⁶.

Numa pesquisa realizada por J.Cummings *et al.*, encontram-se atualizados os dados relativos ao desenvolvimento de novas terapias para a DA sustentando-se na base de dados *Clinical Trials*. Foram identificados 113 agentes em estudo em diferentes fases, com mecanismos de ação distintos, estudados em diferentes populações alvo. Nenhum deles apresenta um mecanismo de ação que envolva a apolipoproteína E4 ou o alelo ϵ 4 do gene. Porém, podemos realçar, de entre os ensaios clínicos de moléculas de prevenção, a existência de duas moléculas cuja população alvo são os portadores do apoE4 - o CAD106 e CNP520¹⁶. Ambos têm o objetivo de minimizar a acumulação de A β , sendo o primeiro uma imunoterapia e o segundo um inibidor da BACE I. Pertencem à Novartis e encontram-se em fase II/III^{57,58}.

8. CONCLUSÃO

É notória a diversidade de variáveis que interferem na DA, tornando-a uma doença multifatorial e um desafio para a saúde pública. Face ao elevado número de pessoas com esta doença é crucial o desenvolvimento de novos fármacos. Contudo, a dificuldade no diagnóstico e a complexidade apresentada pela doença têm constituído entraves nas investigações efetuadas até ao momento. Importa, antes de mais, esclarecer os diversos mecanismos patológicos para, posteriormente, atuar no momento certo.

Em 1993 foi identificado como o maior fator de risco genético para a forma esporádica da DA, o alelo $\epsilon 4$ da apoE. Desde então, foram vários os estudos realizados com vista a obter uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes a este fator de risco tão preponderante. As evidências desta relação de causalidade debruçam-se, sobretudo, sobre a influência da apoE na deposição de $A\beta$, sendo esta uma relação dependente da isoforma e da dose de apoE ($E4 > E3 > E2$). No entanto, esforços continuam a ser feitos na tentativa de encontrar outros possíveis mecanismos de patogenicidade, como é o caso da influência da apoE4 sobre a tau⁵³.

Vários ensaios clínicos cujo alvo é o peptídeo $A\beta$ ou o decréscimo da sua produção têm falhado no seu objetivo, a diminuição do défice cognitivo associado à DA, ou apresentam demasiados efeitos adversos para o ser humano. Devemos considerar os vários mecanismos patogénicos da apoE4 como um alvo alternativo em futuras investigações de terapêutica⁴⁷. Por outro lado, a janela de intervalo entre os primeiros depósitos de peptídeo $A\beta$ e o início das primeiras manifestações clínicas dá-nos a oportunidade de intervir numa fase precoce e atuar na prevenção⁵⁰.

Em suma, estratégias terapêuticas dirigidas à apoE4 ou ao gene que lhe dá origem e uma atitude preventiva poderão constituir duas premissas na obtenção de uma terapêutica de sucesso.

9. BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 11 de agosto de 2018] Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. GLINTT - **CGF, Serviço de Consultoria e Gestão em Farmácias**. [Acedido a 11 de agosto de 2018] Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/CGF.aspx>
3. GLINTT - **Consultoria de Projeto**. [Acedido a 11 de agosto de 2018] Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/Consultoria-de-Projeto.aspx>
4. **Kaizen Institute Portugal**. [Acedido a 11 de agosto de 2018] Disponível em: <https://pt.kaizen.com/home.html>
5. PORTARIA n.º 594/2004. **Diário da República I.ª Série-B**. 129 (2 de junho de 2004) 3441-3445.
6. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde - **Receita Sem Papel**. [Acedido a 13 de agosto de 2018] Disponível em: <http://spms.min-saude.pt/product/receita-sem-papel/>
7. DECRETO-LEI n.º288/2001. **Diário da República I.ª série-A**. 261 (10 de novembro de 2001) 7150-7165.
8. VALORMED - **Farmácia Comunitária**. [Acedido a 27 de junho de 2018] Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/13/spanfarmaciaspan-comunitaria>
9. Banco Farmacêutico Portugal - **Quem Somos**. [Acedido a 28 de maio de 2018] Disponível em: <https://bancofarmaceutico.pt/quem-somos>
10. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde**. Lisboa: INFARMED. [Acedido a 13 de agosto de 2018] Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872
11. PHAGECON - **Quality Assurance**. [Acedido a 14 de agosto de 2018] Disponível em: <http://www.phagecon.pt/qualidade.php>

12. PHAGECON - **Our Mission and Company Values**. [Acedido a 14 de agosto de 2018] Disponível em: <http://www.phagecon.pt/missao.php>
13. Comissão Europeia - **Good Manufacturing Practices: Pharmaceutical Quality System**. Bruxelas: Comissão Europeia, 2013. [Acedido a 8 de agosto de 2018] Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf
14. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso - **Boas Práticas de Distribuição de Medicamentos de Uso Humano**. Lisboa: INFARMED, 2015. [Acedido a 20 de agosto de 2018] Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/11048532.PDF/4bde6495-b33d-4311-8302-784be4a65971>
15. INFARMED, Gabinete Jurídico e Contencioso - **Circular Informativa: Nova legislação aplicável aos Dispositivos Médicos**. Lisboa: INFARMED, 2017. [Acedido a 21 de agosto de 2018] Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1878988/Nova+legisla%C3%A7%C3%A3o+aplic%C3%A1vel+aos+Dispositivos+M%C3%A9dicos/0bef835c-9244-416b-9769-bfd206a5666b>
16. CUMMINGS, J., LEE, G., RITTER, A., ZHONG, K. - **Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018**. *Alzheimer's & Dementia: Translation Research and Clinical Interventions*. 4 (2018) 195–214.
17. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Fact sheets: The top ten causes of death**. [Acedido a 28 de maio de 2018] Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025**. WHO, 2017. [Acedido a 12 de julho de 2018] Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf;jsessionid=31136E0CC0BEEE98993DB62F165D4A6F?sequence=1>
19. Alzheimer's Disease International - **The Global Voice on Dementia: About Dementia**. [Acedido a 28 de maio de 2018] Disponível em: <https://www.alz.co.uk/about-dementia>
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Fact sheets: Dementia**. [Acedido a 28 de maio de 2018] Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

21. ELAHI, F. M., MILLER, B. L. - **A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia.** *Nature Reviews Neurology.* 13 (2017) 457–476.
22. Alzheimer's Disease International - **The Global Voice on Dementia: Types of Dementia.** [Acedido a 28 de maio de 2018] Disponível em: <https://www.alz.co.uk/info/types-of-dementia>
23. ASSOCIATION, A. - **2018 Alzheimer's disease facts and figures.** *Alzheimer's & Dementia.* 14 (2018) 367–429.
24. ALBERDI, A., AZTIRIA, A., BASARAB, A. - **On the early diagnosis of Alzheimer's Disease from multimodal signals: A survey.** *Artificial Intelligence in Medicine.* 71 (2016) 1–29.
25. Biography - **Alois Alzheimer Biography.** [Acedido a 9 de junho de 2018]. Disponível em: <https://www.biography.com/people/alois-alzheimer-21216461>
26. HIPPIUS, H., NEUNDÖRFER, G. - **The discovery of Alzheimer's disease.** *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 5 (2003) 101–108.
27. Alzheimer's Disease International - **The Global Voice on Dementia: Alois Alzheimer.** [Acedido a 9 de junho de 2018]. Disponível em: <https://www.alz.co.uk/alois-alzheimer>
28. RASKIN, J., CUMMINGS, J., HARDY, J., SCHUH, K., DEAN, R. - **Neurobiology of Alzheimer's Disease: Integrated Molecular, Physiological, Anatomical, Biomarker, and Cognitive Dimensions.** *Current Alzheimer Research.* 12 (2015) 712–722.
29. WONG, P. C., SAVONENKO, A., LI, T., PRICE, D. L. - **Neurobiology of Alzheimer's Disease.** In: Siegel, G., Price, D., Albers, R. W. & Brady, S., *Basic Neurochemistry.* Elsevier Inc (2012) 815–828.
30. MAURER, K., VOLK, S., GERBALDO, H. - **Auguste D and Alzheimer's disease.** *The Lancet.* 349 (1997) 1906–1909.
31. LANE, C. A., HARDY, J., SCHOTT, J. M. - **Alzheimer's disease.** *European Journal of Neurology.* 25 (2018) 59–70.
32. MASTERS, C. L., BATEMAN, R., BLENNOW, K., ROWE, C. C., SPERLING, R. A., CUMMINGS, J. L. -

- Alzheimer's disease.** Nature Reviews. 1 (2015) 1–18.
33. JOHANNA, A., SABINA, B., ALEXANDER, M., ELIS-, M. C., ALFRED, J., ALOIS, E. - **A Brief Biography of Alois Alzheimer.** Neurosciences and History. 1 (2013) 125–136.
34. HUANG, Y., MUCKE, L. - **Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies.** Cell. 148 (2012) 1204–1222.
35. DUBOIS B., HAMPSEL H., FELDMAN HH., SCHELTENS P., AISEN P., ANDRIEU S., BAKARDJIAN H., BENALI H., BERTRAM L., BLENNOW K., BROICH K., CAVEDO E., CRUTCH S., DARTIGUES JF., DUYNCKAERTS C., EPELBAUM S., FRISONI GB., GAUTHIER S., GENTHON R., GOUW AA., HABERT MO., HOLTZMAN DM., KIVIPELTO M., LISTA S., MOLINUEVO JL., O'BRYANT SE., RABINOVICI GD., ROWE C., SALLOWAY S., SCHNEIDER LS., SPERLING R., TEICHMANN M., CARRILLO MC., CUMMINGS J., JACK CR JR. - **Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria.** Alzheimer's and Dementia. 12 (2016) 292-323.
36. POLANCO, J. C., LI, C., BODEA, L. G., MARTINEZ-MARMOL, R., MEUNIER, F. A., GÖTZ, J. - **Amyloid- β and tau complexity: Towards improved biomarkers and targeted therapies.** Nature Reviews Neurology. 14 (2018) 22–40.
37. BLENNOW, K., DE LEON, M. J., ZETTERBERG, H. - **Alzheimer's disease.** The Lancet. 368 (2006) 387–403.
38. SELKOE, D. J., HARDY, J. - **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years.** EMBO Molecular Medicine. 8 (2016) 595–608.
39. DE STROOPER, B., KARRAN, E. - **The Cellular Phase of Alzheimer's Disease.** Cell. 164 (2016) 603–615.
40. KANT, R. VAN DER, GOLDSTEIN, L. S. B. - **Review Cellular Functions of the Amyloid Precursor Protein from Development to Dementia.** Developmental Cell. 32 (2015) 502–515.
41. STROOPER, B. DE, VASSAR, R., GOLDE, T. - **The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease.** Nature Reviews Neurology. 6 (2010) 99–107.
42. QUERFURTH, H. W., LAFERLA, F. M. - **Alzheimer's Disease.** The New England Journal of Medicine. 362 (2010) 329–344.

43. VAN CAUWENBERGHE, C., VAN BROECKHOVEN, C., SLEEGERS, K. - **The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives.** *Genetics in Medicine.* 18 (2016) 421–430.
44. KANEKIYO, T., XU, H., BU, G. - **ApoE and A β in Alzheimer's disease: Accidental encounters or partners?** *Neuron.* 81 (2014) 740–754.
45. YAMAZAKI, Y., PAINTER, M. M., BU, G., KANEKIYO, T. - **Apolipoprotein E as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease: A Review of Basic Research and Clinical Evidence.** *CNS Drugs.* 30 (2016) 773–789.
46. HUANG, Y., MAHLEY, R. W. - **Apolipoprotein E: Structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases.** *Neurobiology of Disease.* 72 (2014) 3–12.
47. MAHLEY, R. W., HUANG, Y. - **Apolipoprotein E Sets the Stage: Response to Injury Triggers Neuropathology.** *Neuron.* 76 (2012) 871–885.
48. LIN YT., SEO J., GAO F., FELDMAN HM., WEN HL., PENNEY J., CAM HP., GJONESKA E., RAJA WK., CHENG J., RUEDA R., KRITSKIY O., ABDURROB F., PENG Z., MILO B., YU CJ., ELMSAOURI S., DEY D., KO T., YANKNER BA., TSAI LH. - **APOE4 Causes Widespread Molecular and Cellular Alterations Associated with Alzheimer's Disease Phenotypes in Human iPSC-Derived Brain Cell Types.** *Neuron.* 98 (2018) 1–14.
49. PANKIEWICZ, J. E., BAQUERO-BUITRAGO, J., SANCHEZ, S., LOPEZ-CONTRERAS, J., KIM, J., SULLIVAN, P. M., HOLTZMAN, D. M., SADOWSKI, M. J. - **APOE Genotype Differentially Modulates Effects of Anti-A β , Passive Immunization in APP Transgenic Mice.** *Molecular Neurodegeneration.* 12 (2017) 1–17.
50. LIU, C. C., ZHAO, N., FU, Y., WANG, N., LINARES, C., TSAI, C. W., BU, G. - **ApoE4 Accelerates Early Seeding of Amyloid Pathology.** *Neuron.* 96 (2017) 1024–1032.
51. LIU, C. C., KANEKIYO, T., XU, H., BU, G. - **Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy.** *Nature Reviews of Neurology.* 9 (2013) 106–118.
52. HUANG, Y. W. A., ZHOU, B., WERNIG, M., SÜDHOF, T. C. - **ApoE2, ApoE3, and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and A β Secretion.** *Cell.* 168 (2017) 427–441.
53. SHI Y., YAMADA K., LIDDELOW SA., SMITH ST., ZHAO L., LUO W., TSAI RM., SPINA S.,

GRINBERG LT., ROJAS JC., GALLARDO G., WANG K., ROH J., ROBINSON G., FINN MB., JIANG H., SULLIVAN PM., BAUFELD C., WOOD MW., SUTPHEN C., MCCUE L., XIONG C., DEL-AGUILA JL., MORRIS JC., CRUCHAGA C., FAGAN AM., MILLER BL., BOXER AL., SEELEY WW., BUTOVSKY O., BARRES BA., PAUL SM., HOLTZMAN DM. - **ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy.** Nature. 549 (2017) 523–527.

54. THEENDAKARA, V., BREDESEN, D. E., RAO, R. V. - **Downregulation of protein phosphatase 2A by apolipoprotein E: Implications for Alzheimer's disease.** Molecular and Cellular Neuroscience. 83 (2017) 83–91.

55. LIAO F., LI A., XIONG M., BIEN-LY N., JIANG H., ZHANG Y., FINN MB., HOYLE R., KEYSER J., LEFTON KB., ROBINSON GO., SERRANO JR., SILVERMAN AP., GUO JL., GETZ J., HENNE K., LEYNS CE., GALLARDO G., ULRICH JD., SULLIVAN PM., LERNER EP., HUDRY E., SWEENEY ZK., DENNIS MS., HYMAN BT., WATTS RJ., HOLTZMAN DM. - **Targeting of nonlipidated, aggregated apoE with antibodies inhibits amyloid accumulation.** The Journal of Clinical Investigation. 128 (2018) 2144–2155.

56. VASSAR, R. - **Seeds of Destruction: New Mechanistic Insights into the Role of Apolipoprotein E4 in Alzheimer's Disease.** Neuron. 96 (2017) 953–955.

57. ALZHEIMER'S NEWS TODAY - **CAD106.** [Acedido a 23 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://alzheimersnewstoday.com/cad106/>

58. ALZHEIMER'S NEWS TODAY - **CNP520.** [Acedido a 23 de agosto de 2018]. Disponível em: <https://alzheimersnewstoday.com/cnp520/>

ANEXOS

Anexo I – Participação da equipa da Farmácia Paiva em atividades saudáveis fomentando o espírito de equipa e a boa relação interpessoal.



Figura I – Corrida organizada pelos Bombeiros Voluntários de Pombal.

Anexo II – Ações implementadas de acordo com o Projeto Kaizen.



Figura 2 – Quadro Kaizen.



Figura 3 – Implementação de medida de controlo de stocks.

Anexo III – Ações de dinamização da Farmácia Paiva.

150 Minutos de actividade aeróbica de intensidade moderada + 2 dias de treino de força muscular						
Domingo	Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira	Sábado
30 minutos caminhada rápida 	30 minutos caminhada rápida 	30 minutos caminhada rápida 	treino de força muscular 	30 minutos caminhada rápida 	30 minutos caminhada rápida 	treino de força muscular 

O equivalente a 150 minutos de actividade aeróbica combinando intensidade moderada com vigorosa + 2 dias de treino de força muscular						
Domingo	Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira	Sábado
30 minutos caminhada rápida 	15 minutos corrida 	Treino de força muscular 	30 minutos caminhada rápida 	Treino de força muscular 	15 minutos corrida 	30 minutos caminhada rápida 


75 Minutos de actividade aeróbica de intensidade vigorosa + 2 dias de treino de força muscular						
Domingo	Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira	Sábado
---	25 minutos corrida 	---	25 minutos corrida e treino de força muscular  	---	treino de força muscular 	25 minutos corrida 

Figura 4 – Distribuição de um plano de exercício adequado às capacidades de cada utente.



Figura 5 – Celebração do dia da bicicleta promovendo o exercício físico através do seu uso.

Incontinência urinária feminina

A incontinência urinária (IU) está associada à perda involuntária de urina.

- ➔ Incontinência de urgência: desejo repentino de urinar devido a uma contração involuntária da bexiga.
- ➔ Incontinência de esforço: perda involuntária de urina com o esforço, como tossir, espirrar, rir, ao fazer exercício

O que fazer?

- Perder peso, caso tenha em excesso;
- Controlar a ingestão de líquidos, restringir a cafeína, urinar a intervalos fixos;
- Exercícios de fortalecimento dos músculos pélvicos

Exercícios de Kegel

- 1-Contraia os músculos pélvicos durante 5s
- 2-Relaxe durante 10s e repita
- 3-Faça várias repetições todos os dias. Só após 3meses é que haverá melhorias relevantes
- 4- Respire bem durante os exercícios e não contenha a respiração.

Consistem em contrações dos músculos do pavimento pélvico com a intenção de evitar uma eventual micção ou dejeção.

Esteja atento! A incontinência urinária pode ocorrer em mulheres mais jovens. Consulte o urologista e/ou fisioterapeuta, pois podem recomendar os exercícios e soluções mais adequadas a cada pessoa

Incontinência urinária masculina

A incontinência urinária (IU) está associada à perda involuntária de urina.

- ➔ Incontinência de urgência: desejo repentino de urinar devido a uma contração involuntária da bexiga.
- ➔ Incontinência de esforço: perda involuntária de urina com o esforço, como tossir, espirrar, rir, ao fazer exercício

O que fazer?

- Perder peso, caso tenha em excesso;
- Controlar a ingestão de líquidos, restringir a cafeína, urinar a intervalos fixos;
- Exercícios de fortalecimento dos músculos pélvicos

Exercícios de Kegel

- 1-Contraia os músculos pélvicos durante 5s
- 2-Relaxe durante 10s e repita
- 3-Faça várias repetições todos os dias. Só após 3meses é que haverá melhorias relevantes
- 4- Respire bem durante os exercícios e não contenha a respiração.

Consistem em contrações dos músculos do pavimento pélvico com a intenção de evitar uma eventual micção ou dejeção.

Esteja atento! A incontinência urinária pode ocorrer em homens mais jovens. Consulte o urologista e/ou fisioterapeuta, pois podem recomendar os exercícios e soluções mais adequadas a cada pessoa

Figura 6 – Distribuição de folhetos informativos relativos à incontinência urinária e sensibilização para comportamentos a adotar.



Figura 7 – Transmissão de mensagens e pensamentos positivos aos utentes.



Figura 8 – Celebração do dia do doente coronário em simultâneo com o dia de São Valentim. O poema representado estabelece uma analogia entre um coração apaixonado e um coração saudável.



Vamos então, neste dia, aprender a cuidar do nosso coração e do coração da nossa cara-metade...

Doença coronária
A doença coronária ocorre quando se desenvolvem placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, ou seja, gorduras acumulam-se no interior das artérias dificultando a circulação sanguínea e a irrigação dos tecidos do coração.

Doente coronário
Doente coronário é aquele que sofre de insuficiência cardíaca crónica. Pode já ter sofrido um enfarte do miocárdio ou sentir dores fortes no peito durante ou após algum esforço.

Em Portugal
Esta doença afeta cerca de 10 mil doentes por ano e é também importante saber que as doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no nosso país.

- Privilgie uma alimentação saudável.
- Aumente o aporte de fibras, através do consumo de cereais integrais, legumes e frutas.
- Reduza o consumo de sal, açúcar e gorduras saturadas existentes por exemplo nas carnes vermelhas e queijos gordos.
- Privilgie as gorduras de origem vegetal e insaturadas, tais como, azeite, sementes, frutos secos e peixes.
- Evite fritar os alimentos.
- Diminua o consumo de bebidas alcoólicas.
- Mantenha um peso corporal saudável.
- Pratique exercício físico regularmente adaptado a si.
- Controle regularmente a sua pressão arterial, ps níveis de colesterol e triglicéridos.
- Tome os seus medicamentos conforme a indicação médica.

Figura 9 – Sensibilização dos utentes para um estilo de vida saudável através da distribuição de um folheto informativo alusivo à doença coronária.



Figura 10 – Celebração do dia ao contrário. O poema representado contém uma mensagem negativa, quando lido ao contrário transmite uma mensagem positiva.

Anexo IV – X Jornada de Recolha de Medicamentos do Banco Farmacêutico



Figura II – Oportunidade de participação na iniciativa de cariz solidário do Banco Farmacêutico.

Anexo V – Ameaça representada pelas receitas manuais.

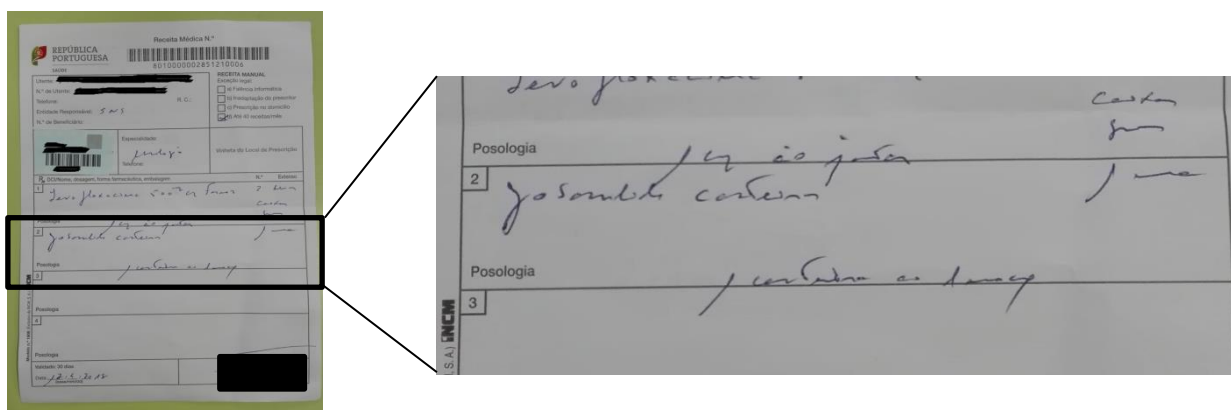


Figura I2 – Modelo de Receita manual com caligrafia impercetível.