



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Elodie Morais Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A influência da infecção microbiológica no desenvolvimento da Doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Armanda Santos, da Dr.^a Carla Branco e da Doutora Marília Rocha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Elodie Morais Oliveira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "A influência da infecção microbológica no desenvolvimento da Doença de Alzheimer" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Professora Doutora Armanda Santos, da Dr.^a Carla Branco e da Doutora Marília Rocha, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2019

Eu, Elodie Morais Oliveira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014192253, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A influência da infeção microbiológica no 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, 12 de julho de 2019.



(Elodie Oliveira)

Agradecimentos

À Professora Doutora Armanda Santos, pela excelente profissional que é, pela orientação e pelos conselhos transmitidos durante a elaboração desta monografia.

A toda a equipa da Farmácia Sitália, Dr.º João Reis, Dr.ª Susana Sousa, Dr.ª Carla Branco e D. Célia pela forma como me acolheram, pela amizade e por tudo o que me ensinaram.

À Doutora Marília Rocha pela disponibilidade e pela preocupação constante que demonstrou para que o estágio no CHUC se desenrolasse da melhor forma possível.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia, pelos conhecimentos transmitidos ao longo destes últimos 5 anos.

Aos meus pais, pilares essenciais ao longo deste meu percurso, sem eles nada disto teria sido possível. Por todos os valores transmitidos e pelo apoio incondicional em todos os momentos.

À minha irmã, melhor amiga e confidente, Magalie, por todo o apoio, conforto e motivação.

Ao Bruno, pelo apoio, paciência e compreensão. Por me incentivar sempre a dar o melhor de mim mesma e me ajudar sempre a ver o lado positivo.

Às companheiras de faculdade, que se tornaram verdadeiras amigas, Cátia, Cecília e Daniela, por serem a minha família de Coimbra, nestes últimos 5 anos. Por todas as conversas e momentos partilhados.

A todos, um enorme e sincero Obrigada!

Índice

CAPÍTULO I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Lista de Abreviaturas	5
1. Introdução.....	6
2. A Farmácia Sitália	7
3. Análise SWOT	7
3.1. FORÇAS	8
3.1.1. Equipa profissional.....	8
3.1.2. Organização da farmácia e arrumação.....	8
3.1.3. Localização	9
3.1.4. Prestação de Serviços.....	10
3.1.5. Fitoterapia e Suplementos Alimentares	11
3.1.6. Atendimento.....	12
3.2. FRAQUEZAS	13
3.2.1. Sistema informático.....	13
3.2.2. Dermocosmética	14
3.2.3. Estruturação do plano curricular	14
3.3. OPORTUNIDADES	15
3.3.1. Formação contínua.....	15
3.3.2. Homeopatia	15
3.3.3. Comunicação.....	16
3.4. AMEAÇAS	16
3.4.1. Acessibilidade	16
3.4.2. Estabelecimentos de venda de MNSRM.....	16
3.4.3. Falta de Medicamentos.....	17
3.4.4. Medicamentos Genéricos.....	17
3.4.5. Receita Manual	18
4. Caso Clínico	19
5. Conclusão	20
6. Referências Bibliográficas.....	21

CAPÍTULO II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO DE FARMÁCIA HOSPITALAR

Lista de Abreviaturas	24
1. Introdução.....	25
2. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra	26
3. Análise SWOT	26
3.1. FORÇAS	26
3.1.1. Planificação do estágio.....	26
3.1.2. Distribuição	26
3.1.3. Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC)	29
3.1.4. Ambulatório de Oncologia.....	31

3.1.5. Radiofarmácia	31
3.1.6. Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV)	32
3.1.7. Preparação de Produtos Não Estéreis	33
3.1.8. Troca de experiências	33
3.1.9. Caderno de Estagiário	33
3.2. FRAQUEZAS	34
3.2.1. Duração do Estágio	34
3.2.2. Conhecimentos adquiridos ao longo do MICF	34
3.2.3. Impossibilidade de visitar todos os setores	34
3.3. OPORTUNIDADES	35
3.3.1. Diferentes ambientes hospitalares	35
3.3.2. Vertente humana e social	35
3.3.3. Ensaios Clínicos	36
3.4. AMEAÇAS	37
3.4.1. Programa informático	37
3.4.2. Outros profissionais de saúde	37
3.4.3. Número de estagiários	38
3.4.4. Fusão C.H.U.C	38
4. Conclusão	39
5. Referências Bibliográficas	40
ANEXOS	42

CAPÍTULO III – MONOGRAFIA "A INFLUÊNCIA DA INFEÇÃO MICROBIOLÓGICA NO DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER"

Lista de Abreviaturas	45
Resumo	47
Abstract	48
1. Introdução	49
2. A Doença de Alzheimer	50
2.1. PERSPETIVA HISTÓRICA	50
2.2. EPIDEMIOLOGIA	50
2.3. FORMAS DE APRESENTAÇÃO	50
2.4. SINTOMAS	51
3. Mecanismos Patológicos da Doença de Alzheimer	51
3.1. PEPTÍDEO β -AMILOIDE	51
3.2. PROTEÍNA TAU	53
4. Diagnóstico	54
5. Fatores de risco	54
6. A infeção como fator de risco	56
6.1. PEPTÍDEO β -AMILOIDE ANTIMICROBIANO	56
6.2. A ENTRADA DE MICROORGANISMOS NO SNC	58
6.3. ATIVAÇÃO DO SISTEMA IMUNITÁRIO E A NEUROINFLAMAÇÃO	60

6.4. MICROORGANISMOS QUE FORAM RELACIONADOS COM A DA.....	62
7. Terapêutica / Prevenção	66
7.1. TERAPÊUTICA ATUAL.....	66
7.2. TERAPÊUTICA ANTIMICROBIANA	66
7.3. TERAPÊUTICA ANTI-INFLAMATÓRIA	67
8. Conclusão	69
9. Referências Bibliográficas.....	70

CAPÍTULO I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Sitália

Janeiro - Abril 2019

Lista de Abreviaturas

ARSC - Administração Regional de Saúde do Centro

DCI - Denominação Comum Internacional

FEFO - (*First Expired, First Out*) Primeiro a expirar, primeiro a sair

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

SWOT - (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças

I. Introdução

O farmacêutico é um profissional de saúde multifacetado, com competência para exercer a sua atividade profissional nas mais diversas áreas relacionadas com o medicamento. Em Portugal, cerca de 58% dos farmacêuticos desempenha funções na farmácia comunitária¹, pelo que esta é considerada a sua principal área de atuação. A farmácia comunitária era anteriormente um espaço dedicado à preparação oficial de medicamentos e produtos farmacêuticos, e por isso designada por farmácia de oficina. A evolução e adaptação da atividade farmacêutica transformaram a farmácia num espaço de saúde complexo, centralizado nas necessidades do doente².

No âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra é nos dada a oportunidade, enquanto estudantes finalistas, de contactar com a realidade do dia-a-dia numa farmácia comunitária, através da realização de um estágio curricular. O meu estágio decorreu entre 7 de janeiro e 30 de abril de 2019, na Farmácia Sitália, sob a orientação da Dr.^a Carla Branco.

Durante estes 4 meses tive contacto direto com o que é ser farmacêutico, um agente de saúde pública responsável pela saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito de acesso a um tratamento seguro, eficaz e com qualidade³. O farmacêutico é muitas vezes o primeiro profissional de saúde procurado pelo utente, sobretudo devido à relação de grande proximidade existente entre a farmácia e a população. É aquele que apresenta maior competência para o aconselhamento e promoção do uso racional do medicamento ou dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), de acordo com as respetivas indicações⁴. Situa-se numa posição privilegiada para auxiliar o doente na gestão da terapêutica, monitorizar o seu estado de saúde através da medição de determinados parâmetros, ou ainda incentivar e promover a adoção de medidas que resultem num estilo de vida mais saudável².

O presente relatório, elaborado tendo em conta as indicações das Normas Orientadoras, tem por objetivo realizar um balanço do estágio realizado na Farmácia Sitália, através de uma análise SWOT, com respetiva examinação dos pontos fortes e fracos, oportunidades e ameaças.

2. A Farmácia Sitália

A Farmácia Sitália, anteriormente situada na zona da Sé Velha, nas proximidades do antigo Hospital, localiza-se atualmente na Rua General Humberto Delgado em Coimbra, e está sob a direção técnica do Dr. João Edgar Rosa dos Reis. Adicionalmente, a equipa profissional é constituída pelas farmacêuticas Dr.^a Susana Sousa e Dr.^a Carla Branco, assim como pela auxiliar D. Célia Simões.

A farmácia encontra-se aberta semanalmente das 9:00h às 19:30h e ainda ao sábado de manhã das 9:00h às 13:00h. Nos dias de serviço, definidos anualmente pela ARSC, a farmácia mantém-se em funcionamento ininterruptamente desde a hora de abertura até à hora habitual de encerramento do dia seguinte, assegurando a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, de acordo com o Decreto-Lei n° 53/2007⁵.

A escala de turnos encontra-se visível para os utentes, e o vocábulo “Farmácia” iluminado durante a noite quando a farmácia está de serviço, tal como indicado no Decreto-Lei n° 307/2007⁶.



Figura 1. Espaço de atendimento ao utente da Farmácia Sitália

3. Análise SWOT

A designação “SWOT” é um acrónimo das palavras inglesas, *Strengths* (Forças), *Weaknesses* (Fraquezas), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças).

A análise SWOT, aplicada ao estágio curricular, é uma ferramenta que permite realizar uma avaliação crítica, tendo em conta a dimensão interna e externa. A nível interno permite a exposição dos elementos que considere positivos para a minha aprendizagem, ou pelo contrário aqueles que considere negativos ou não tive oportunidade de

desempenhar/aprofundar. A nível externo são apresentadas as situações que surgiram e contribuíram para a aquisição de novos conhecimentos, face às que se posicionaram como situações de desafio, para o meu estágio, e por vezes também para a própria farmácia.

3.1. FORÇAS

3.1.1. Equipa profissional

A Farmácia Sitália é constituída por uma equipa de excelência, que desde o primeiro dia me colocou a par da organização da própria farmácia e do seu modo de funcionamento, fatores que se revelaram essenciais para a minha integração inicial. O profissionalismo e dedicação demonstrados pela equipa, assim como toda a simpatia e disponibilidade, contribuíram para que me sentisse à vontade na colocação de qualquer dúvida ou questão, o que facilitou imenso a minha aprendizagem e garantiu ao mesmo tempo, o melhor atendimento possível ao utente.

A atitude de toda a equipa técnica foi um ponto importante e crucial no desenrolar do meu estágio. O incentivo à minha autonomia e a confiança que me foi transmitida, permitiram-me desempenhar as mais variadas tarefas e aplicar os meus conhecimentos. Deste modo, tive a oportunidade de estar face à realidade profissional de um farmacêutico, adquirindo uma noção clara do seu papel na farmácia comunitária.

3.1.2. Organização da farmácia e arrumação

A otimização do processo de organização e arrumação dos medicamentos numa farmácia, facilita a gestão de stocks e validades, assim como o atendimento ao utente. As condições de armazenamento dos medicamentos estão sujeitas a exigências específicas, pelo que a temperatura e a humidade são verificadas e registadas de forma periódica. Os respetivos equipamentos de monitorização são frequentemente alvo de manutenção e validação⁴.

A arrumação dos medicamentos, primeira função que desempenhei na farmácia, permitiu-me um contacto inicial com a diversidade de produtos existente. Esta tarefa foi uma oportunidade para recordar os vários mecanismos de ação e indicações de cada medicamento, ao mesmo tempo que facilitou o processo de associação dos princípios ativos com as respetivas marcas. Esta associação revelou-se essencial, uma vez que os utentes, na maioria das vezes, designam o medicamento pela sua marca comercial. A arrumação é realizada tendo em conta a gestão dos prazos de validade, de acordo com a regra FEFO, ou

seja, os produtos com o prazo mais curto são sempre arrumados à frente dos restantes, para que sejam os primeiros a ser dispensados.

Os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) encontram-se armazenados fora do alcance visual do utente, na zona interior da farmácia, organizados por ordem alfabética e divididos pela respetiva forma farmacêutica. Encontram-se por isso separados dos restantes comprimidos e cápsulas, as suspensões e soluções orais, os injetáveis, sistemas transdérmicos, produtos de aplicação vaginal, soluções de aplicação cutânea, cremes e pomadas, supositórios, e produtos para uso ocular, auricular ou nasal. Existe também um espaço próprio que permite separar os anticoncepcionais, os produtos veterinários e produtos específicos para diabéticos. Alguns produtos, como por exemplo a insulina ou as vacinas, necessitam de ser conservados a uma temperatura mais baixa (2°C-8°C) e por isso são armazenados no frigorífico.

Com a intenção de dificultar o acesso e garantir um controlo mais rigoroso dos respetivos *stocks*, os estupefacientes e psicotrópicos encontram-se guardados numa gaveta, separados de todos os restantes produtos. Esta organização da farmácia é um ponto positivo, pois permite um fácil acesso ao local onde se encontra determinado medicamento.

Os MNSRM e outros produtos farmacêuticos encontram-se expostos na zona atrás do balcão, visíveis para os utentes e separados fisicamente quanto à sua função/utilização nas diferentes patologias. (Por exemplo: problemas osteoarticulares/musculares, saúde oral, proteção solar, alterações gastrointestinais, cuidados capilares, anti-histamínicos, etc.). Por sua vez, os produtos de dermocosmética encontram-se separados por marca comercial. Inicialmente desconhecia a totalidade dos produtos existentes na farmácia, pelo que esta separação simplificou o processo de aconselhamento. A associação de determinada área da farmácia à respetiva patologia, possibilitou a apresentação rápida de várias alternativas de produtos, capazes de solucionar o problema/necessidade do utente. Deste modo, dediquei uma menor percentagem do meu tempo na procura de determinado produto, e mostrei-me mais disponível para aconselhar o utente.

3.1.3. Localização

Nas proximidades da Farmácia Sitália existe uma grande variedade de estabelecimentos, tais como imóveis de habitação, cafés, um grande centro comercial, várias escolas, um ginásio e empresas. O local onde está inserida a farmácia permitiu-me contactar com vários tipos de utentes, com diversidade a nível da faixa etária, situação socioeconómica, patologias existentes ou ainda nível de frequência da farmácia. Pelas razões apresentadas considero a localização como um ponto bastante positivo.

Constatei que é possível dividir os utentes em 2 grupos, sendo que ao nível do atendimento existem entre eles diferenças identificáveis. A Farmácia Sitália é quase considerada uma farmácia de aldeia, pelo facto de se localizar numa zona mais recatada de Coimbra e de possuir um elevado número de utentes fiéis e assíduos. Para estes utentes, que habitam normalmente nas proximidades, o atendimento é nitidamente mais fácil. A existência de ficha de utente no programa informático da farmácia permite-nos visualizar o histórico de aquisições, e rapidamente reconhecer os laboratórios de genéricos/ marcas utilizados e as suas patologias, o que facilita a identificação de erros de prescrição, interações medicamentosas, o aconselhamento de MNSRM e o acompanhamento da terapêutica.

O segundo grupo de utentes recorre à farmácia de forma menos regular, ou apenas para o aconselhamento de situações pontuais. Considero que o atendimento a este grupo de utentes foi mais complexo, dado o desconhecimento total da história clínica, e a necessidade de realizar um maior número de questões, por forma a conseguir solucionar devidamente o problema do utente. Após o nosso aconselhamento, não é possível realizar um seguimento relativamente à melhoria dos sintomas, o que se apresenta como sendo uma desvantagem neste grupo de utentes.

3.1.4. Prestação de Serviços

A farmácia não é um mero local de venda de medicamentos, é uma instituição de saúde capaz de prestar serviços farmacêuticos à população, definidos na Portaria nº 1429/2007, com vista à promoção de saúde e bem-estar dos utentes. Estes serviços permitem uma maior aproximação utente-farmacêutico, sendo também considerados fatores diferenciadores entre farmácias⁷.

Na Farmácia Sitália são prestados vários serviços à população, muitos nos quais tive a oportunidade de participar, colocando em prática os conhecimentos adquiridos durante o MICF. Um dos serviços oferecidos pela farmácia é a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. Os resultados obtidos permitem realizar um seguimento farmacoterapêutico, através da avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos utilizados pelo doente. É essencial o conhecimento dos intervalos de referência dos vários parâmetros analisados, por forma a garantir um aconselhamento adequado.

A avaliação da pressão arterial é muito solicitada por parte dos utentes, principalmente quando é necessário realizar um controlo rigoroso, devido à presença de valores elevados ou ao uso de terapia anti hipertensora. Outros utentes dirigem-se à farmácia para medição deste parâmetro, devido a indisposição súbita. O controlo dos níveis de glicémia, embora realizado na farmácia, não é muito solicitado, uma vez que a grande

maioria dos diabéticos possui o seu próprio aparelho de medição. A proximidade com o ginásio atrai vários utentes à farmácia, que solicitam a medição da altura, peso e consequente índice de massa muscular e massa gorda. A procura por aconselhamento neste campo, evidencia a importância do farmacêutico aos olhos da população.

A administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação é outro dos serviços oferecidos pela Farmácia Sitália. Este é um serviço bastante prático que facilita a vida ao utente, pois substitui a deslocação ao centro de saúde, sujeita a uma marcação prévia e associada a um maior tempo de espera. De facto, estudos verificaram a preferência pela deslocação à farmácia nestes casos, que se tem demonstrado cada vez mais elevada por parte dos utentes. Os utentes salientam ainda o elevado grau de confiança que possuem no seu farmacêutico².

A recente aprovação da Portaria nº 97/2018 visa atualizar os serviços farmacêuticos a prestar na farmácia comunitária. A atualização inclui, entre outros, o serviço de auxílio ao doente na gestão da sua medicação, através da organização em dose unitária⁸. Este é um serviço gratuito prestado na Farmácia Sitália, essencial para os utentes que não possuem capacidade para gerir a sua medicação de forma autónoma. O farmacêutico assegura a conservação dos medicamentos e da respetiva integridade, qualidade, segurança e eficácia, preparando a medicação para um curto período de tempo. Deste modo, o utente é obrigado a deslocar-se à farmácia com alguma frequência, possibilitando a oportunidade para o farmacêutico controlar as respetivas tomas e promover a adesão à terapêutica⁴. Adicionalmente, a farmácia disponibiliza de um serviço de entrega dos medicamentos ao domicílio, dirigido essencialmente aos utentes que apresentam dificuldade em se deslocar à farmácia.

3.1.5. Fitoterapia e Suplementos Alimentares

A Farmácia Sitália é bastante rica em produtos à base de plantas e suplementos alimentares, o que me permitiu adquirir e consolidar conhecimentos relativos a esta área.

A procura e aquisição de produtos à base de plantas revelou-se bastante elevada. O utente é cada vez mais atento e preocupado com as questões relacionadas com a sua saúde, pelo que procura ativamente e informa-se sobre as alternativas existentes para tratar ou aliviar a doença. Os medicamentos à base de plantas são perçecionados pela população em geral como produtos mais saudáveis, isentos de efeitos secundários e como uma alternativa benéfica aos medicamentos convencionais. É essencial o aconselhamento farmacêutico nesta área, pois contrariamente às ideias do senso comum, estes produtos não são livres de contraindicações ou interações medicamentosas, sendo importante respeitar as indicações e

o modo de administração. Existem grupos de risco a ter em conta, tais como as grávidas, crianças ou ainda a toma concomitante de outros fármacos.

A procura por suplementos alimentares é também enorme, muitas vezes por influência de familiares, amigos ou até devido à publicidade ou pesquisas realizadas na internet. O papel do farmacêutico nestes casos é de extrema importância, pois como produtos de venda livre que são, podem ser adquiridos sem o consentimento ou aconselhamento do médico.

3.1.6. Atendimento

A função de atendimento ao utente e conseqüente aconselhamento é a principal atividade desenvolvida pelo farmacêutico numa farmácia comunitária, e como tal apresenta um elevado grau de importância. Esta foi a função que me ocupou a grande maioria do tempo de estágio e que me permitiu aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do MICEF, pelo que a considero como um ponto positivo.

O contacto com os utentes foi progressivo e gradual. No primeiro mês do estágio, relativamente às funções de atendimento, a minha função passou essencialmente pela observação. Uma vez que não existia da minha parte um conhecimento prévio do funcionamento do sistema informático da farmácia, foi importante um contacto inicial e indireto com este. Para além disso, a fase de observação permitiu-me conhecer os utentes habituais que frequentam a farmácia e assistir a alguns aconselhamentos, familiarizando-me com a forma correta de abordagem ao utente, nas mais variadas situações.

Após este primeiro contacto, e com o incentivo da equipa de farmacêuticos da Farmácia Sitália, iniciei os atendimentos com e sem prescrição médica, sempre com a garantia de que qualquer dúvida durante este processo me seria esclarecida imediatamente.

Para um atendimento adequado dos MSRM, o farmacêutico deve analisar e interpretar cuidadosamente a prescrição médica³, por forma a avaliar e identificar possíveis interações, erros de posologia ou duplicação de terapêutica. Os utentes por vezes frequentam médicos diferentes e esquecem-se de referir a totalidade da medicação que lhes está prescrita, ou trocam acidentalmente a designação do medicamento. Nestes casos, o risco de interação ou duplicação de terapêutica, aquando da prescrição, é acentuado. O farmacêutico é o profissional responsável por intervir nestas situações, assegurando o uso adequado do medicamento. Durante o estágio tive a oportunidade de assistir e identificar alguns destes casos, como por exemplo a prescrição dupla ao nível do Bisoprolol (Concor Plus[®] e Concor[®] 2,5 mg). Constatei ainda, que o número de utentes que se dirige à farmácia para adquirir medicamentos com prescrição, e que não se encontra totalmente elucidado

quanto à terapêutica a efetuar, mesmo após ter saído do consultório do médico, é bastante elevado. Nestas situações, é evidenciada a importância do farmacêutico, pelo papel que este ocupa na explicação da toma correta dos vários medicamentos, nomeadamente no que diz respeito à posologia, altura do dia a ser administrado ou ainda a possível interferência com os alimentos. Procedi também à cedência de estupefacientes e psicotrópicos, que obedece às regras da Portaria nº 224/2015 e que apresenta um controlo muito mais rigoroso. A receita médica é obrigatória, e no caso desta ser manual ou materializada não pode conter outro tipo de medicamentos na prescrição. No ato de dispensa são solicitados os dados do utente e do adquirente, sendo a fatura de venda guardada e arquivada, durante um período mínimo de 3 anos⁹.

No caso dos MNSRM, o aconselhamento farmacêutico é essencial, com o alerta para a duração máxima do tratamento e posologia adequada, e encaminhamento para o médico nos casos mais graves, ou quando não existe melhoria dos sintomas⁴.

É o farmacêutico o último profissional de saúde em contacto com o utente, responsável pela transmissão de todas as informações necessárias para a toma segura e racional do medicamento. É crucial que a comunicação com o utente seja clara e objetiva. Para além da comunicação oral, utilizei outras estratégias, tal como o reforço por escrito da informação na caixa, por forma a assegurar que toda a informação era devidamente assimilada pelo doente⁴.

Ao longo do atendimento aprendi também a lidar com a gestão de *stocks*, uma vez que uma otimização da gestão é imprescindível para o bom funcionamento da farmácia. Realizei por isso, diariamente, várias encomendas diárias e diretas, principalmente à Empifarma, distribuidor maioritário da Farmácia Sitália, tendo em conta o número de medicamentos ou outros produtos de saúde vendidos e as respetivas necessidades dos utentes.

3.2. FRAQUEZAS

3.2.1. Sistema informático

O SIFARMA 2000[®] é o programa informático utilizado por 90% das farmácias, em Portugal¹⁰. Na Farmácia Sitália é utilizado o 4DigitalCare[®], programa que apresenta funções semelhantes, mas que se revela ligeiramente diferente.

É um programa bastante completo e eficiente, que auxilia o farmacêutico no seu atendimento, fornecendo informações relativamente à posologia ou ao modo de utilização do medicamento, função que me auxiliou bastante, enquanto estagiária. Permite criar um

ficha de utente, com registo sistemático do seu histórico, realizar reservas de medicamentos ou consultar o *stock* de medicamentos, existente nos vários fornecedores. A gestão de *stock* e entrada de encomendas ou devoluções, é também ela realizada no programa. Considero que a minha adaptação ao 4DigitalCare® nas suas principais funcionalidades foi fácil, por este ser um programa bastante intuitivo e prático de utilizar.

No entanto, considere um ponto negativo para mim, o facto de não ter contactado diretamente com o SIFARMA 2000®. Futuramente, caso venha a trabalhar numa farmácia comunitária não terei a experiência base de interação com o programa que é normalmente utilizado, e será necessário algum tempo de adaptação.

3.2.2. Dermocosmética

A Farmácia Sitália apresenta uma variedade reduzida a nível de marcas de dermocosmética. A farmácia optou por trabalhar com uma só marca em específico, sendo que as restantes se encontram pouco representadas. Os produtos de outras marcas, existentes no *stock* da farmácia, são habitualmente adquiridos por utentes em particular.

Hoje em dia, o utente opta por adquirir produtos cosméticos em parafarmácias ou outros estabelecimentos, devido ao preço inferior que encontra. Desta forma, uma vez que a procura é pequena, a farmácia encomenda determinado produto apenas quando solicitado especificamente pelo utente, ou quando o farmacêutico entende que determinado produto é o que mais se adequa às necessidades do utente, que vem em busca de aconselhamento.

Entendo que este foi um ponto negativo no meu estágio, pois não tive muito contacto com a área da dermocosmética e o seu aconselhamento. Não adquiri muitos conhecimentos sobre a diversidade de produtos existente no mercado, relativamente a este ramo.

3.2.3. Estruturação do plano curricular

A formação adquirida ao longo do MICF torna-nos capazes de exercer função nos vários setores farmacêuticos, principalmente a nível da farmácia comunitária. Existem várias unidades curriculares que nos preparam para o aconselhamento farmacêutico e o dia-a-dia na farmácia, tais como todas as Farmacologias, Farmacoterapia, Indicação Farmacêutica ou ainda Fitoterapia. Como tal, considero que me encontrava bem preparada para dar resposta às patologias crónicas mais comuns, nos utentes que frequentam a farmácia comunitária.

A aquisição de conhecimentos teóricos é essencial, contudo a consolidação dos mesmos é facilitada em contexto prático, através do contacto com o mundo profissional. A realização deste estágio permitiu-me adquirir valências que não são possíveis adquirir numa

sala de aula. A meu ver, o estudante de Ciências Farmacêuticas beneficiaria da realização de estágios mais precocemente na sua formação, distribuídos ao longo do plano curricular. Embora neste caso aplicado diretamente à farmácia comunitária, o mesmo seria igualmente benéfico se extrapolado para outras áreas.

3.3. OPORTUNIDADES

3.3.1. Formação contínua

O farmacêutico deve ter em conta o elevado grau de responsabilidade associado ao exercício da sua profissão, apresentando o dever ético de a exercer com a maior competência. Uma vez que no mundo da medicina a evolução é constante, e são frequentemente descobertos e lançados novos produtos ou medicamentos no mercado, o farmacêutico deve manter os seus conhecimentos atualizados, por forma a responder da melhor maneira possível às necessidades do utente³. A formação contínua é, portanto, uma obrigação profissional. Esta inclui a frequência de cursos de formação, congressos, simpósios ou a leitura de publicações científicas⁴.

Deste modo, durante o período em que decorreu o estágio, tive a oportunidade de participar em várias formações, nomeadamente relativas à Obstipação (Movicol[®] e Normacol[®]), Produtos de Emagrecimento e Síndrome do Intestino Irritável (Aboca[®]), Olho Vermelho (Edol[®]), Cuidados Capilares (Laboratórios Cantabria[®]) e ainda Suplementos da Bioativo[®]. Estas formações foram uma oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos, ou até de adquirir novos.

A visita dos delegados de informação médica pode também ser vista como uma oportunidade para adquirir novos conhecimentos, principalmente para o estagiário, que desconhece a existência de muitos dos produtos existentes no mercado. A visita destes à farmácia pode ter como razão a apresentação de um novo produto ou a exposição de informações sintéticas sobre um produto que já se encontra comercializado. Posteriormente, foi importante a complementação desta informação, por parte da equipa técnica, através de uma explicação mais aprofundada relativamente às respetivas indicações, contraindicações ou interações a ter em conta, no momento da dispensa.

3.3.2. Homeopatia

A Farmácia Sitália apresenta um elevado número de utentes a recorrer a tratamentos através de medicamentos homeopáticos, bastante satisfeitos com os resultados. Apesar de não ser uma área abordada ao longo da nossa formação, os medicamentos homeopáticos

encontram-se legislados no Decreto-Lei nº 176/2006 e podem ser cedidos em farmácias^{6,11}, sendo cada vez mais procurados. Ao longo do estágio tive a oportunidade de contactar com esta realidade e com alguns conceitos básicos, principalmente por parte da Dr.^a Susana.

3.3.3. Comunicação

A profissão farmacêutica na farmácia comunitária está bastante dependente de uma boa comunicação e do desenvolvimento de uma relação de empatia com o utente. Todos os dias chega até nós uma grande diversidade de utentes, com diferentes tipos de linguagem, formas de pensar ou mesmo diferente idioma.

É necessária uma certa adaptação da nossa parte para perceber o que o utente pretende exatamente, pela dificuldade que este por vezes demonstra em explicar-se. A forma como procedemos ao aconselhamento, também ela varia de pessoa para pessoa, quer o utente se trate de um jovem, idoso, invisuál ou ainda de um médico, sendo que a capacidade de adaptação é imprescindível.

O farmacêutico deve cumprir o seu dever profissional, tendo sempre em mente que se encontra ao serviço do utente³. A postura e ética profissional deve ser mantida em todas as circunstâncias. O estágio em farmácia comunitária foi também uma oportunidade de desenvolver a vertente humana e social, que é essencial em qualquer profissão.

3.4. AMEAÇAS

3.4.1. Acessibilidade

Embora a farmácia esteja localizada numa zona movimentada, o acesso por parte de viaturas não está facilitado. Os utentes apresentam uma grande dificuldade em estacionar, o que é uma ameaça para a farmácia, e neste caso, também para o meu estágio. Por vezes este problema afeta o atendimento, pois os utentes encontram-se com pressa e com pouco tempo disponível para responder às nossas questões, e deste modo garantir o melhor aconselhamento.

3.4.2. Estabelecimentos de venda de MNSRM

Os MNSRM podem ser vendidos fora das farmácias, em estabelecimentos que cumpram os requisitos legais estabelecidos no Decreto-Lei nº134/2005¹². Nos últimos 6 anos verificou-se uma estabilização na percentagem de MNSRM vendidos fora das farmácias, contudo esse valor é já superior a 20%. O principal representante das vendas é, sem

surpresas, o paracetamol¹³. Os estabelecimentos de venda de MNSRM são, portanto, uma grande ameaça para as farmácias comunitárias.

A Farmácia Sitália, particularmente, localiza-se nas proximidades de um grande centro comercial, onde existe em atividade uma parafarmácia e um estabelecimento de venda de produtos à base de plantas/suplementos. Os preços mais atrativos, resultantes da grande quantidade de produto adquirida, propulsam os utentes na direção destes locais em detrimento da farmácia. Os cosméticos são também comercializados nestes locais, e mais uma vez a preços muito mais competitivos, o que se revela como sendo uma grande desvantagem.

No entanto, o farmacêutico através do seu aconselhamento apresenta um fator de diferenciamento muito importante face a estes estabelecimentos, que deve por isso ser desenvolvido e tido em conta.

3.4.3. Falta de Medicamentos

O problema da distribuição paralela, que resulta das diferenças de preços entre os diferentes mercados nacionais do Espaço-Económico-Europeu, afeta em muito a aquisição de medicamentos por parte da farmácia¹⁴. Durante os 4 meses em que decorreu o meu estágio foram vários os medicamentos, que em determinada altura, se encontravam esgotados, impossibilitando a continuidade da terapêutica por parte do doente.

A solução passou por várias estratégias, desde a troca de laboratório, alteração para um genérico ou para a marca, dependendo do que se encontrava esgotado, até à substituição por uma molécula equivalente. Muitas vezes não existia um substituto possível e foi necessário recorrer ao mesmo medicamento numa dosagem ligeiramente superior/inferior, ou a medicamentos importados, que apresentavam um rótulo estrangeiro. A reação do utente nem sempre é a melhor, e leva muitas vezes a um estado de incompreensão, que tem de ser gerido pelo farmacêutico.

A aquisição de grandes quantidades de determinado medicamento, quando este se encontra novamente disponível, é essencial por parte da farmácia para assegurar o *stock* por um período de tempo mais prolongado.

3.4.4. Medicamentos Genéricos

Atualmente, existem medicamentos genéricos para a maioria dos princípios ativos, o que se traduz numa diminuição de encargos para o utente e contribui para aumentar a adesão à terapêutica, não representando o preço elevado um entrave para o acesso. A

existência de uma maior diversidade de produtos exige, no entanto, uma maior agilização do *stock*.

Constatei que a existência de genéricos é ainda confusa para a maioria da população, que considera que a inscrição de designações diferentes representa diferentes medicamentos (tal como exemplificado no caso prático). É necessária uma explicação cuidada, que nem sempre é fácil, por parte do farmacêutico, para assegurar que esta informação se torna mais explícita para o doente e desta forma evitar os erros de duplicação de terapêutica.

Verifiquei ainda, embora com alguma admiração, que alguns utentes ainda apresentam uma certa desconfiança face aos medicamentos genéricos, preferindo optar pela marca, mesmo quando isto se traduz numa grande diferença a nível económico. Pelo que pude observar durante o meu período de estágio, a explicação do farmacêutico, garantindo a igualdade a nível da efetividade da terapêutica, independentemente do preço, nem sempre foi bem aceite pelos utentes.

3.4.5. Receita Manual

Quando há necessidade de receita médica, os medicamentos devem ser prescritos sob a forma de DCI numa receita eletrónica (materializada ou desmaterializada) ou manual. No caso da receita desmaterializada, ainda é notória alguma confusão e desorientação relativamente ao seu modo de funcionamento no telemóvel, principalmente para os mais idosos, casos esses onde o farmacêutico pode intervir, orientando o utente. A prescrição manual aplica-se apenas para os casos excecionais, como a falência informática, a prescrição ao domicílio, a inadaptação do prescriptor ou até uma quantidade máxima de 40 receitas/mês, tal como se encontra regulamentado na Portaria nº 224/2015⁹.

No atendimento de receitas manuais o farmacêutico deve certificar-se da validade da receita, atendendo ao preenchimento correto da mesma, antes de ceder os medicamentos⁹. Este tipo de receita apresenta uma enorme desvantagem face às eletrónicas, por não permitir realizar a confirmação dos medicamentos cedidos face aos prescritos, no programa informático, etapa essencial na redução dos erros de cedência. Considero que tive alguma dificuldade em lidar com as prescrições manuais, nomeadamente na compreensão de certas caligrafias, relativamente ao medicamento indicado, ou mesmo na dosagem e quantidade, contando nestes casos com o apoio de toda a equipa técnica.

Este tipo de receitas não é tão frequente, pelo que a adaptação foi mais demorada

4. Caso Clínico

Utente do sexo feminino, com cerca de 65 anos, apresenta-se na farmácia e solicita algo para tratar a febre do seu neto, com 7 anos de idade.

Questiono a existência de outros sintomas associados, assim como a respetiva duração dos mesmos. A utente responde que o doente para além da febre, que se prolonga desde o dia anterior, apresenta queixas de garganta. Refere ainda estar a administrar 2 xaropes, Brufen® e Ben-u-ron®, com um intervalo de 8h entre as tomas. Após retirar as embalagens do saco, para colocar no ValorMed, reparo que existe duplicação inconsciente da terapêutica, devido à confusão da utente entre a designação Ben-u-ron® e Ib-u-ron®. Explico à utente que os 2 medicamentos Ib-u-ron® e Brufen®, embora com designações diferentes, correspondem ao mesmo princípio ativo, o Ibuprofeno, alertando para o conceito de genérico. A substância que se encontra dentro do frasco é igual, pelo que apenas muda a embalagem. A utente inicialmente um pouco confusa, acaba por perceber o problema.

Verificou-se também que a dose que estava a ser administrada à criança era inferior à necessária para o seu peso. No caso das crianças, o crescimento constante afeta a dose a administrar, que rapidamente se vai alterando. A partir do peso atualizado da criança foi recalculada a dose exata a administrar, tendo em conta a dose máxima diária de 20-30 mg/kg, dividida em 3 a 4 administrações¹⁵. Felizmente não estamos perante um caso de sobredosagem, uma vez que o intervalo ideal foi respeitado, com administração do medicamento apenas a cada 8 horas. A quantidade administrada não era a necessária para se obter efeito, o que influencia a eficácia do medicamento.

No caso das crianças não há necessidade de se utilizarem 2 antipiréticos de forma alternada, exceto quando existe indicação médica. Face à inexistência de situações de alerta e contra-indicações, e uma vez que o valor da temperatura corporal era inferior a 39°C¹⁶, embora o paracetamol seja considerado o fármaco de primeira linha, foi dispensado um frasco de Brufen®, devido às queixas de garganta existentes.

Foram recomendadas algumas medidas não farmacológicas, tais como o repouso, o uso de roupas ligeiras e a ingestão de líquidos, por forma a repor as perdas por transpiração e evitar a desidratação. Foi aconselhada a medição da febre algumas horas após a administração do medicamento, por forma a verificar pelo menos a descida de 1°C e comprovar a eficácia do mesmo. Recomendou-se a ida ao médico no caso de não se verificar melhoria dos sintomas, ou de existir um agravamento do estado geral da criança.¹⁷

5. Conclusão

O estágio curricular, etapa final da minha formação enquanto futura farmacêutica, revelou-se de extrema importância, por permitir aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo destes últimos 5 anos à prática profissional, numa farmácia, através do contacto direto com o utente.

A formação do MICF fornece-nos as bases científicas para exercer a atividade farmacêutica. No entanto, concluo que a experiência é sem dúvida um fator importantíssimo na definição de um bom profissional. A área da saúde exige uma atualização constante de conhecimentos, que se revelam essenciais para conseguir auxiliar o doente nos seus problemas de saúde e/ou relacionados com a sua medicação.

Estar face ao que é ser farmacêutico, e tudo o que isso implica, permitiu-me a aquisição de novos conhecimentos e o desenvolvimento de várias ferramentas, por exemplo a nível da comunicação e interação com o utente. Aprendi que o farmacêutico não é só um profissional de saúde, é também muitas vezes procurado como conselheiro ou simples ouvinte. O utente partilha abertamente os seus problemas de saúde, em busca de aconselhamento, mas quando existe uma relação de elevado grau de confiança com o farmacêutico, o utente não hesita em revelar os seus próprios problemas pessoais. É de notar que um farmacêutico tem de perceber de medicamentos, mas também de muitos outros problemas do dia-a-dia.

Faço um balanço bastante positivo deste estágio e estimo que este é essencial, como primeiro contacto com o mundo do trabalho, mas ainda em contexto de aprendizagem, para futuramente ingressar na vida ativa.

Agradeço mais uma vez a toda a equipa profissional da Farmácia Sitália pela disponibilidade, por tudo o que me ensinaram e pela forma como me acolheram, contribuindo para que esta fosse uma experiência tão enriquecedora, tanto a nível pessoal como profissional.

6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Valor do Farmacêutico, um compromisso para a saúde.** [Consultado a 10 de abril de 2019]. Disponível em: <http://www.valordofarmaceutico.com/#section4>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A Farmácia Comunitária.** [Consultado a 10 de abril de 2019]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.** [Consultado a 12 de abril de 2019]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/regulamentos/>
4. Conselho Nacional da Qualidade – **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária.** 3ª ed. Ordem dos Farmacêuticos. 2009. [Acedido a 15 de abril de 2019]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
5. Decreto-Lei nº 53/2007 – Diário da República, I Série. 48 (8 de Março de 2007) 1492-1493.
6. Decreto-Lei nº 307/2007 – Diário da República, I Série. 168 (31 de Agosto de 2007) 6083-6091.
7. Portaria nº 1429/2007 – Diário da República, I Série. 211 (2 de Novembro de 2007) 7993-7993.
8. Portaria n.º 97/2018 – Diário da República, I Série. 69 (9 de abril de 2018) 1556-1557.
9. Portaria nº 224/2015 – Diário da República, I Série. 144 (27 de julho de 2015) 5037-5043.
10. GLINTT. – **Sifarma.** 2016. [Consultado a 13 de junho de 2019]. Disponível em: <http://www.glintt.com/pt/o-quefazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
11. Decreto-Lei n.º 176/2006 – Diário da República, I Série. 167 (30 de Agosto de 2006) 6297-6383.
12. Decreto-Lei nº 134/2005 – Diário da República, I-A Série. 156 (16 de Agosto de 2005) 4763-4765.

13. INFARMED, I.P. – **Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica - Monitorização das vendas fora das farmácias.** 2018.
14. APIFARMA – **Relatório de caracterização e valorização do (des)abastecimento do mercado farmacêutico nacional.** Deloitte Consultores, SA. 2012.
15. **Resumo das Características do Medicamento – Brufen® - Suspensão Oral 20 mg/ml.** [Consultado a 3 de maio de 2019]. Disponível em:http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1262&tipo_doc=fi
16. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Indicação Farmacêutica no uso racional dos Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica. Protocolo da Febre.** 2006.
17. DIREÇÃO GERAL DE SAÚDE – **Febre na criança/adolescente. Folheto informativo para pais e cuidadores.** 2018.

CAPÍTULO II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA HOSPITALAR

C.H.U.C.

Maio – Junho 2019

Lista de Abreviaturas

^{99m}Tc - Tecnécio 99 metaestável

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

COELL - Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote

HG - Hospital Geral

HIV - *Human Immunodeficiency Virus* (Vírus da Imunodeficiência Humana)

HP - Hospital Pediátrico

HUC - Hospital Universitário de Coimbra

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Mo - Molibdénio

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SGIM - Sistema de Gestão Integrada do Medicamento

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças)

UCA - Unidade de Cirurgia de Ambulatório

UMIV - Unidade de Manipulação de Injetáveis

UPC - Unidade de Produção de Citotóxicos

I. Introdução

A Farmácia Hospitalar, área de especialização reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, é um serviço integrado numa instituição de saúde. Engloba o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas num hospital, definidas no Decreto-Lei nº 44204, e participa também no ensino e no desenvolvimento da investigação científica¹.

O farmacêutico é um profissional de saúde essencial em contexto hospitalar, intervindo na seleção, aquisição, armazenamento, manipulação, preparação e distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde. É também responsável por assegurar o uso seguro, eficaz e racional do medicamento, através do devido aconselhamento aos utentes e aos restantes profissionais de saúde. Tem como dever principal garantir que o devido medicamento é entregue ao doente certo, na dose e via de administração prescritas, com a informação e documentação adequada^{2,3}.

O presente relatório, apresentado sob a forma de uma análise SWOT, pretende avaliar o estágio curricular em Farmácia Hospitalar que decorreu no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), no âmbito da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. O estágio realizado entre 2 de maio e 28 de junho, esteve sob a orientação da Doutora Marília Rocha, tendo-se dividido entre o Hospital Geral (HG) nos Covões e o Hospital da Universidade (HUC) em Celas.

A curiosidade pela atividade farmacêutica desenvolvida a nível hospitalar foi a principal razão que me levou a optar pela realização deste estágio. Existem imensos medicamentos de uso exclusivo hospitalar, específicos de determinadas patologias, que não são cedidos na farmácia comunitária. A oportunidade de lidar de perto com um diferente tipo de doente, assim como a vontade de descobrir a realidade do dia-a-dia num hospital e a verdadeira importância do farmacêutico neste local, foram fatores desencadeantes e motivantes para a minha escolha.

2. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

No sentido de aumentar a complementaridade e promover a concentração de recursos humanos, tecnológicos e financeiros, foi criado em 2011 o Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. A fusão, regulamentada no Decreto-Lei nº 30/2011, reuniu 6 instituições, o Hospital da Universidade, o Hospital Pediátrico (HP), o Hospital Geral e o Hospital Sobral Cid, assim como as Maternidades Bissaya Barreto e Daniel de Matos. Teve como objetivo melhorar a prestação de cuidados de saúde, garantindo à população qualidade e diversidade ao nível da oferta, assim como o aumento da acessibilidade e da eficiência dos serviços^{4,5}.

Os serviços farmacêuticos do CHUC, segundo o Decreto-Lei nº 44204, apresentam autonomia técnica¹ e encontram-se sob a direção do Dr. ° José António Lopes Feio. Funcionam 7 dias por semana, durante as 24h do dia, e contam com uma equipa de trabalho que inclui farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica e auxiliares.

3. Análise SWOT

3.1. FORÇAS

3.1.1. Planificação do estágio

Os serviços farmacêuticos do CHUC encontram-se divididos em diferentes setores. O estágio curricular permitiu-me descobrir a maioria destes setores, graças à planificação previamente realizada por parte da Doutora Marília, para os diferentes estagiários. A organização estabelecida permitiu um melhor aproveitamento do tempo disponível, garantindo a rotatividade e diversidade de tarefas a observar/desempenhar.

A primeira metade do estágio desenrolou-se no HG, no setor da Distribuição, orientado pelas 4 farmacêuticas existentes. O mês de junho foi passado no HUC, na Farmacotecnia, onde alternei semanalmente entre as várias áreas deste setor.

3.1.2. Distribuição

O setor da distribuição é aquele que se responsabiliza por fazer chegar o medicamento ao doente, garantindo o cumprimento da prescrição e prevenindo erros relacionados com a via de administração ou posologia. Adicionalmente, o farmacêutico hospitalar de distribuição assegura a monitorização da terapêutica, racionaliza os custos e evita o desperdício⁶.

Os medicamentos podem ser cedidos a doentes internados, em hospital de dia ou em regime de ambulatório. Em regime de internamento, a distribuição individualizada unitária é aquela que é principalmente utilizada, por ser capaz de aumentar a segurança no circuito do medicamento. A quantidade exata de medicamento a administrar é separada por doente, em dispositivos fechados denominados cassetes. No caso dos medicamentos administrados com maior frequência, ou para os mais volumosos, como é o caso do Paracetamol ou do oxigénio, utiliza-se o sistema de distribuição tradicional, em que há uma reposição de *stock* (previamente definido) nas enfermarias^{2,6}.

3.1.2.1 Validação das prescrições

A primeira etapa é a validação das prescrições por parte dos farmacêuticos, sendo que só depois se processa a preparação da medicação⁶. Com o devido acompanhamento das farmacêuticas, após observação inicial do processo e compreensão do mecanismo subjacente à distribuição dos medicamentos, procedi à validação de algumas prescrições no sistema informático. Uma vez que muitos dos fármacos eram desconhecidos para mim, o apoio do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e associação à respetiva patologia foi essencial nesta fase.

3.1.2.2 Contacto com o Pyxis[®]

A distribuição dos medicamentos é facilitada pela existência de um sistema semiautomático. O sistema existente no HG denomina-se Pyxis[®] e situa-se no Serviço de Urgência e no Bloco Operatório. Este permite controlar o acesso aos medicamentos e diminuir o número de erros. Cada utilizador que interage com o Pyxis[®] é identificado, garantindo um registo detalhado dos vários movimentos realizados. Apresenta como característica relevante o facto de impedir o acesso a mais do que a quantidade necessária de medicamento, quando se trata de estupefacientes ou psicotrópicos. Estes últimos, são repostos no Pyxis[®] exclusivamente por farmacêuticos.

3.1.2.3 Contacto com o ambulatório do HG

Muitos doentes realizam os seus tratamentos em ambulatório, o que implica um cuidado redobrado na gestão da própria medicação. Contudo, possibilita ao doente a oportunidade de permanecer no seu ambiente familiar e contribui para reduzir os custos relacionados com o internamento. Os medicamentos não representam custos para o doente, fator que se revela essencial na promoção do acesso à terapêutica⁶.

O trabalho do farmacêutico consiste na verificação de toda a prescrição⁷ e análise da respetiva calendarização, assegurando que é cedida a quantidade de medicamento correta para o período que decorre até à próxima consulta, ou pelo menos até um período máximo

de 2 meses. O aconselhamento farmacêutico é essencial, pois permite auxiliar o doente na gestão e compreensão das informações relativas à toma correta e segura dos medicamentos, contribuindo para o sucesso do tratamento. Este deve ser reforçado com informação por escrito^{2,6}.

No HG assisti a alguns atendimentos, sendo que as principais patologias representadas são a área da Oncologia Pulmonar e Hematológica, Fibrose Cística, Artrite Reumatoide, Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e Insuficiência Renal Crónica. Os medicamentos só podem ser levantados pelo próprio doente, ou pelo seu representante, mediante apresentação de documento que lhe confira autorização, tal como especificado no Despacho nº 21/2014⁷.

3.1.2.4 Cedência de Estupeficientes/Psicotrópicos e Hemoderivados

Alguns medicamentos, tais como os Estupeficientes/Psicotrópicos e os Hemoderivados, encontram-se sujeitos a legislação específica, segundo o Decreto-Lei nº 15/93. O controlo de stocks e validades, assim como a própria cedência, são tarefas bastante rigorosas, que se encontram sob a responsabilidade exclusiva do farmacêutico⁸.

Tive a oportunidade de participar no processo de cedência, familiarizando-me deste modo com a legislação vigente. Os Estupeficientes/Psicotrópicos são obrigatoriamente trancados num armário metálico com fechadura⁸. O processo de cedência implica o registo da quantidade e tipo de medicamento cedido, assim como do respetivo serviço requisitante (de acordo com o Anexo I).

Os medicamentos derivados do plasma humano são constituídos por proteínas plasmáticas, tais como as imunoglobulinas, a albumina e os fatores de coagulação, que não são passíveis de serem sintetizadas, pelo que são obtidas de doadores. Devido à origem destes medicamentos é necessário registar o lote entregue ao doente. O INFARMED emite um Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote (COELL), que comprova a segurança e o cumprimento dos requisitos legais de determinado lote de um medicamento biológico. O farmacêutico anota o COELL nos seus registos no momento da cedência⁹ (de acordo com o Anexo II).

3.1.2.5 Unidade de cirurgia de ambulatório

Os doentes da unidade de cirurgia de ambulatório (UCA) podem pernoitar no hospital ou receber alta para o seu domicílio, uma vez que a intervenção a que foram sujeitos é relativamente simples. Procedi à preparação tutelada da medicação para os doentes desta unidade, sendo que me informei sobre a legislação respetiva. Os medicamentos cedidos só podem ser aqueles que constam no Decreto-Lei nº 75/2013,

passíveis de administração oral, retal ou tópica, incluindo apenas os analgésicos (com exceção dos estupefacientes e psicotrópicos), anti-inflamatórios não esteroides, antieméticos, protetores da mucosa gástrica ou inibidores da bomba de prótons. Estes medicamentos são dispensados no momento da alta, e a quantidade cedida não pode ser superior àquela que é necessária para sete dias de tratamento após a cirurgia¹⁰.

3.1.2.6 Criação de uma base de dados

No setor da Distribuição teve a oportunidade de realizar pesquisas relativamente à estabilidade dos medicamentos armazenados no frio (2-8°C), organizando a informação numa base de dados. Esta informação é particularmente necessária no caso de problemas com o sistema de refrigeração, permitindo aos farmacêuticos atuar rapidamente. Alguns medicamentos ficam totalmente inutilizados, enquanto que outros podem ser utilizados durante um determinado período de tempo, ou até recolocados no frio.

3.1.2.7 Criação de rótulos para os doentes de ambulatório

Ao contrário do que acontece com a farmácia comunitária, em que o medicamento cedido se faz acompanhar por um folheto informativo, no ambulatório da farmácia hospitalar isto não acontece. A informação importante é fornecida oralmente pelo farmacêutico, mas é convenientemente acompanhada do respetivo rótulo. Este, para além de conter informação correspondente à posologia e modo de administração, informa sobre a incompatibilidade com os alimentos e condições ideais de conservação. Procedi à preparação destes rótulos informaticamente, para os medicamentos que ainda não os possuíam.

3.1.3. Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC)

A UPC está situada no Edifício S. Jerónimo, próximo ao HUC, e é responsável pela preparação dos tratamentos injetáveis dos doentes oncológicos das várias especialidades.

É constituída pela sala de validação, onde se encontram 2 farmacêuticos responsáveis pela validação dos protocolos⁶, tendo em conta a patologia. É aqui que são confirmadas as prescrições, relativamente às doses e ao dia correto de administração do tratamento, através da consulta do histórico do doente. O farmacêutico confirma ainda o número de ciclos a realizar pelo doente e encaminha a medicação adjuvante para o ambulatório. As informações relativas a qualquer reação alérgica desenvolvida pelo doente são registadas, e usadas para garantir que um erro não é cometido pelo médico, na realização da prescrição. O farmacêutico tem autonomia para alterar certos dados, como por exemplo as quantidades

de diluente prescritas, quando a concentração do fármaco não se encontra nos valores estabelecidos. Durante este processo, assisti à deteção, por parte do farmacêutico, de vários erros cometidos pelos médicos, o que evidencia a importância da sua atuação.

A sala de individualização é aquela onde o farmacêutico verifica os produtos, previamente separados pelo técnico, para cada doente, necessários à preparação do medicamento. É necessário verificar a quantidade de fármaco, o tipo de diluente utilizado, a concentração final do medicamento (que deve estar compreendida num determinado intervalo), a necessidade de filtros (que garantam uma homogeneidade e um tamanho máximo de partícula) em fármacos que facilmente formam agregados, o lote e a via de administração.

Na sala de manipulação existe sempre um farmacêutico, responsável pela supervisão do trabalho do técnico e pela libertação do lote. Garante que o produto final corresponde ao pretendido, confirmando as informações do rótulo e analisando fisicamente o aspeto do produto, assinalando também situações especiais de utilização ou conservação. Alguns medicamentos são fotossensíveis e necessitam de ser armazenados num revestimento opaco, enquanto que outros têm condições de estabilidade próprias, e a temperatura a que devem ser conservados, ou o tempo máximo de utilização devem ser referidos.

Na preparação de produtos citotóxicos é importante garantir a segurança do operador, ao mesmo tempo que se impede a contaminação dos produtos estéreis. A sala de preparação, por ser considerada uma zona de maior risco, é aquela que reúne as condições mais assépticas. A existência de filtros específicos garante um menor número de partículas no ar e permite classificar a sala como zona de Classe A. O elevado grau de segurança é garantido graças à presença de câmaras de fluxo laminar vertical. Estas câmaras correspondem ao local onde são manipulados os citotóxicos e são capazes de proteger o operador. A pressão negativa existente nesta sala, é capaz de impedir a saída de substâncias tóxicas para o exterior, ou a entrada de patogéneos para o interior. Os operadores utilizam obrigatoriamente roupa de proteção, que inclui uma bata, 2 pares de luvas, touca, protetores de sapatos e máscara¹¹.

Neste setor, o estágio foi essencialmente observacional, sendo que auxiliei apenas na separação dos medicamentos e rotulagem, tendo em conta o doente e o hospital de dia onde se encontrava. Tive oportunidade de interagir de uma forma geral com o sistema informático, por forma a perceber o seu funcionamento aplicado à UPC.

3.1.4. Ambulatório de Oncologia

O ambulatório de Oncologia situa-se igualmente no edifício S. Jerónimo, e consiste no atendimento aos doentes oncológicos e cedência da respetiva medicação. É o único setor da farmácia hospitalar que permite o contacto direto com o doente. Os medicamentos cedidos consistem essencialmente em antieméticos, citotóxicos, corticosteroides e fatores de crescimento.

Os doentes podem realizar o seu tratamento no hospital de dia, onde são administrados, segundo o protocolo, injetáveis preparados na UPC. Após realizado o tratamento, o doente passa pelo ambulatório para adquirir a terapêutica adjuvante. Alguns doentes são consultados no S. Jerónimo, mas o seu tratamento passa apenas por medicamentos adquiridos no Ambulatório. Por vezes, a terapêutica de Ambulatório destina-se apenas ao controlo pós-doença, por forma a impedir recidivas.

As regras de cedência de medicamentos existentes no Ambulatório do HG, aplicam-se também elas ao Ambulatório de Oncologia. É fundamental que todas as informações transmitidas pelo farmacêutico, relativas à toma correta do medicamento, possíveis interações e efeitos secundários a ter em atenção, sejam bem assimiladas pelo doente.

O número de doentes atendidos diariamente aproxima-se da centena, pelo que a gestão do *stock* é fundamental. A reposição de *stock* por nível é realizada 2 vezes por semana, por forma a repor a quantidade estipulada de medicamentos. Se necessário, podem ainda ser realizados pedidos pontuais de urgência, por forma a assegurar a cedência.

Neste serviço tive a oportunidade de me familiarizar com vários medicamentos de uso hospitalar, da área da oncologia. À medida que assistia aos vários atendimentos, procedia à consulta no “Oxford Handbook of Oncology” da respetiva indicação e das características do próprio medicamento, o que foi bastante útil. Auxiliei também as farmacêuticas na arrumação das encomendas.

Os dias de tratamento são duros para o doente, tendo em conta o tipo de patologia e a agressividade dos próprios tratamentos. Constatei que é importantíssimo para o doente, após um longo dia de espera, ser recebido com um sorriso e uma boa energia por parte do farmacêutico. A vertente humana no atendimento a este tipo de doentes é, portanto, fundamental.

3.1.5. Radiofarmácia

A Radiofarmácia, parte integrante da Medicina Nuclear, responsabiliza-se pela preparação de radiofármacos, ou seja, fármacos constituídos por um ou vários radionuclídeos associados a um composto químico com influência na distribuição no

organismo. O efeito destes fármacos baseia-se na emissão de radiação, derivada do decaimento radioativo dos radionuclídeos¹².

O medicamento pode já vir preparado da indústria, quando tem um tempo de semi-vida longo, sendo o farmacêutico o profissional responsável pela sua receção, sendo neste caso designado por *kit* frio. O *kit* quente faz referência à preparação dos radiofármacos nas próprias instalações do hospital. No caso dos HUC, a preparação é feita a partir do ^{99m}Tc, que é obtido todos os dias pela eluição do gerador Mo/^{99m}Tc. É realizado um controlo de qualidade do gerador, relativamente ao produto obtido, pois alterações em certos parâmetros influenciam a qualidade de imagem obtida nos exames de diagnóstico¹². Um registo detalhado relativamente aos fármacos preparados e controlos efetuados é mantido diariamente pelos farmacêuticos.

Relativamente à proteção radioativa, a proteção é realizada na fonte, com utilização de recipientes de chumbo/tungsténio e câmaras de fluxo laminar vertical, reforçadas com chumbo. O profissional utiliza apenas luvas de proteção e dosímetros, que permitem monitorizar os níveis de radiação a que estão sujeitos. O operador assegura-se da existência de alguma distância em relação à fonte, utilizando pinças longas, e evita estar exposto durante um período de tempo superior ao necessário¹².

Os dias passados nesta área permitiram-me realizar um trabalho de pesquisa, graças aos artigos colocados à disposição pelas farmacêuticas, para uso dos estagiários. Desconhecia o elevado número de aplicações dos radiofármacos, pelo que esta foi a área do estágio que mais me surpreendeu. Os radiofármacos possibilitam a realização de vários exames de diagnóstico, nomeadamente na deteção de locais de infeção através da marcação de leucócitos, entre outros. Estes também podem ser utilizados na terapêutica, para a destruição de células tumorais, por exemplo¹³.

3.1.6. Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV)

Na UMIV são realizadas as preparações estéreis utilizadas a nível hospitalar, ou posteriormente cedidas ao doente em regime de ambulatório. O tipo de formulações produzidas influencia o tipo de ambiente a verificar, que neste caso é asséptico⁶.

O farmacêutico é essencial na validação das prescrições e no controlo de qualidade do produto final, antes deste ser libertado. São preparados todos os medicamentos destinados a serem administrados por via intravenosa, tais como os antivíricos, os antifúngicos, as enzimas ou os anticorpos. A nutrição parentérica é uma preparação que representa um grande volume de trabalho na UMIV. É necessário avaliar cuidadosamente a prescrição relativamente ao peso corporal do doente, teor de lípidos ou administração de

outros fármacos lipídicos ao doente, como por exemplo o propofol. Os colírios e soluções de administração intravítrea são também preparados nesta secção.

3.1.7. Preparação de Produtos Não Estéreis

Durante o tempo em que estive na UMIV consegui dividir o meu tempo, por forma a conhecer o ambiente da preparação de produtos não estéreis. O pouco tempo presente neste local permitiu-me, no entanto, observar as várias aplicações e os produtos manipulados neste setor. São fabricados medicamentos não existentes no mercado, principalmente para a pediatria, em que a dose de princípio ativo tem de ser reduzida ou a forma farmacêutica alterada, para que a administração seja facilitada. (Por exemplo, aquando da transformação de um comprimido em solução/suspensão).

Os farmacêuticos encarregam-se do preenchimento do guia de preparação do medicamento, com todas as informações respetivas (prazo de validade, lote, condições de conservação), que fica arquivada, e de supervisionar o trabalho dos técnicos, garantindo que o produto final corresponde ao pretendido.

3.1.8. Troca de experiências

No final de cada mês, os vários estagiários reuniram-se para a apresentação de vários trabalhos, com o objetivo de trocar opiniões e impressões, relatando e explicando as várias novas aprendizagens adquiridas e atividades desenvolvidas nos vários setores. Embora todos tenhamos visitado as mesmas áreas, nem toda a gente vive o estágio da mesma forma, acabando por ser benéfico e complementar a partilha de experiências.

3.1.9. Caderno de Estagiário

O caderno de estagiário é um documento elaborado para os estagiários, com indicações para o seu preenchimento, tendo em conta a passagem pelos vários setores farmacêuticos. Estão indicados os objetivos do estágio, com as várias tarefas que devemos executar/assistir em cada área.

Considero que a farmácia hospitalar é uma área praticamente desconhecida. A existência deste caderno é importantíssima nesta etapa, pois permite orientar o estagiário, indicando-lhe o que é suposto compreender, acabando de certa forma por servir de guia. O preenchimento adequado do caderno pressupõe a identificação de exemplos de fármacos utilizados nos diferentes setores, incentivando a pesquisa de informações adicionais, tais como a respetiva indicação, mecanismo de ação, conservação/estabilidade ou posologia. O preenchimento do caderno pressupõe também a pesquisa e análise da história clínica de um

doente, tendo em conta o seu diagnóstico e medicação instituída, tarefa que me permitiu explorar e adquirir novos conhecimentos no meio hospitalar, nomeadamente a nível do contacto com os termos médicos utilizados.

3.2. FRAQUEZAS

3.2.1. Duração do Estágio

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar tem a duração de 2 meses. O setor de distribuição foi aquele onde passei a maior parte do estágio, no entanto, ao fim deste tempo não realizava a maioria das tarefas de forma autónoma. O mês inteiro foi essencial para uma primeira fase de integração e perceção dos mecanismos subjacentes à atividade farmacêutica, sendo que na fase final do estágio foi quando comecei a demonstrar capacidade de intervir. Nos outros setores, uma semana foi demasiado curto, sendo que nunca tive a oportunidade de executar qualquer tipo de tarefa ou aplicação de conhecimentos.

O estágio é essencialmente observacional e permite apenas uma apresentação geral do que é a atividade farmacêutica num hospital, mas não nos torna aptos a exercer neste domínio.

3.2.2. Conhecimentos adquiridos ao longo do MICF

Os medicamentos utilizados em ambiente hospitalar são inúmeros, dada a diversidade de patologias existente. Ao longo do MICF são essencialmente abordados os fármacos utilizados em farmácia comunitária, pelo que o conhecimento que possuo a respeito dos medicamentos de uso hospitalar é mais restrito. Por essa razão, sinto que não consegui aproveitar tão bem o estágio. Contudo, constatei que um farmacêutico hospitalar é um profissional em constante aprendizagem, não sendo por isso detentor absoluto de todos os conhecimentos necessários, à saída da faculdade.

3.2.3. Impossibilidade de visitar todos os setores

A duração reduzida do estágio impediu que fosse possível a passagem por todos os setores dos serviços farmacêuticos.

Uma vez que o estágio no setor da distribuição decorreu no HG, não tive acesso ao ambulatório geral no HUC. Este ambulatório engloba a cedência de medicamentos para doenças tais como o HIV, a Hepatite C, a Doença de Chron, a Esclerose Múltipla ou a Esclerose Lateral Amiotrófica. Considero, portanto, um ponto fraco, o facto de não ter contactado com este tipo de patologias a nível do ambulatório hospitalar.

Relativamente à área do aprovisionamento, o contacto deu-se apenas graças a uma sessão formativa, providenciada pelo farmacêutico responsável. A área da Farmacocinética é responsável pela monitorização dos níveis séricos de determinado fármaco, o que permite um controlo individual da terapêutica do doente. Este controlo avalia a sub ou sobredosagem do medicamento, que se pode traduzir em falta de eficácia ou aparecimento de efeitos secundários graves, que é essencial prevenir^{3,6}. Esta é uma importante área de intervenção do farmacêutico, com a qual também não tive oportunidade de contactar.

3.3. OPORTUNIDADES

3.3.1. Diferentes ambientes hospitalares

Por forma a facilitar a distribuição dos estagiários, alguns tiveram a oportunidade de realizar parte do estágio fora do HUC, mais precisamente no HP ou no HG. Como tal, o meu primeiro mês de estágio decorreu no HG. Esta situação possibilitou-me o contacto com diferentes realidades, organizações, equipas de profissionais e formas de trabalhar, o que considero uma ótima oportunidade de aprendizagem.

O HG é um hospital de dimensões mais reduzidas, que conta com uma equipa de 4 farmacêuticos, que se desdobram nas funções de validação das prescrições para as várias enfermarias, ou ainda para a UCA. A cedência específica e controlada de estupefacientes/psicotrópicos e hemoderivados, assim como a revisão e reposição destes *stocks* é também ela assegurada pelos farmacêuticos. Tem ainda em funcionamento, embora de forma mais elementar, a preparação de citotóxicos para o serviço de Pneumologia. A diferença verificada é que, neste caso, existe apenas um farmacêutico responsável simultaneamente pela validação, verificação e libertação de lote. Estas etapas encontram-se distribuídas por vários farmacêuticos na UPC do S. Jerónimo. Dado o ambiente mais calmo e o menor volume de trabalho no HG, as farmacêuticas acompanharam o meu estágio de forma mais presente.

O HUC, como hospital de elevada dimensão que é, engloba os vários serviços farmacêuticos de uma forma bastante mais completa, quando comparado com os hospitais de pequeno calibre. Permitiu-me contactar com áreas que não são comuns a todos os hospitais, principalmente as da farmacotecnia, e estar face a patologias e casos clínicos mais específicos ou considerados raros.

3.3.2. Vertente humana e social

Num hospital, os cuidados de saúde são prestados por uma equipa multidisciplinar, uma vez que os serviços farmacêuticos se articulam com as funções dos médicos e dos

enfermeiros¹. A comunicação entre profissionais e o trabalho de equipa é um fator essencial na garantia destes cuidados. O próprio farmacêutico não age de forma individual, consultado os seus colegas em caso de dúvida ou tomada de uma decisão importante. A componente humana e o estabelecimento de relações sociais é algo essencial em contexto hospitalar.

Consequentemente, durante o estágio estive inserida nesta equipa, e tive a oportunidade de contactar com diferentes profissionais de saúde, sobretudo farmacêuticos. A partilha de histórias de vida e ensinamentos que me foram transmitidos, assim como todos os conselhos relativamente à minha vida profissional futura, foram uma oportunidade que o estágio me proporcionou.

3.3.3. Ensaio Clínicos

A planificação inicial do estágio curricular não englobava a visita ao setor de Ensaio Clínicos, no entanto, a Doutora Marília sugeriu tentar incluir este setor no período de estágio, a quem demonstrasse interesse, pelo que lhe fiz um pedido nesse sentido. Esta sempre foi uma área que me despertou muito interesse, ao longo da faculdade, pelo que considero como uma oportunidade o facto de me ser possível passar um dia no ambiente de trabalho destes profissionais. Embora o período de tempo disponível tenha sido reduzido, permitiu-me adquirir uma visão geral do papel do farmacêutico neste campo.

O setor dos Ensaio Clínicos é responsável pelos medicamentos experimentais, ou seja, medicamentos em fase de estudo no ser humano, regulamentados pela Lei nº 21/2014, que se destinam a verificar os respetivos efeitos clínicos, farmacológicos e farmacodinâmicos, ou a identificar efeitos secundários, avaliando desta forma a sua eficácia e segurança¹⁴. O circuito do medicamento experimental num hospital, desde a receção, armazenamento e cedência, é apenas gerido pelos farmacêuticos, contrariamente ao que acontece com os restantes medicamentos hospitalares. O processo de receção implica a verificação das condições exigidas, tais como a temperatura a que o medicamento esteve sujeito ao longo do transporte, registada por um dispositivo ou assegurada pelo transporte em caixas calibradas. De seguida, é necessário informar o responsável pelo ensaio, da chegada da encomenda, a partir da inserção dos dados num sistema informático, tendo em conta as quantidades e após confirmação dos lotes.

O papel do farmacêutico é fundamental no momento da cedência, na garantia da entrega do medicamento correto ao doente. O processo de dupla verificação nesta fase permite reduzir substancialmente o número de erros, por ser uma etapa crítica no circuito do medicamento². A existência de um erro pode afetar significativamente a análise dos resultados de um ensaio clínico. No momento da cedência, o doente entrega sempre as

embalagens levantadas anteriormente, independentemente da quantidade de fármaco remanescente, por forma a ser possível ao farmacêutico realizar a avaliação da adesão à terapêutica.

3.4. AMEAÇAS

3.4.1. Programa informático

O programa informático existente no HG é o SGIM-LF[®], enquanto que no HUC utilizam o SGIM 2.0[®]. Estes dois são bastante semelhantes, apresentado a mesma problemática comum, a lentidão no processamento. O programa é utilizado para uma grande maioria das tarefas, desde a validação na distribuição e na farmacotecnia, até à cedência no ambulatório.

Quando a validação é afetada, ocorre por vezes um atraso na chegada dos medicamentos às respetivas enfermarias. Relativamente ao ambulatório, pode originar um impedimento no acesso a informação importante na hora da cedência, tais como a calendarização dos medicamentos ou o histórico do doente. Na UMIV e na UPC ocorrem ocasionalmente atrasos na produção das formas farmacêuticas, pela ineficiência do sistema informático. Esta problemática afeta negativamente o doente e pode contribuir para o aumento de erros.

Notei ainda, durante o estudo do caso clínico, que a funcionalidade que permite ter acesso ao diagnóstico do doente no SGIM LF[®], normalmente não se encontra disponível. Esta informação poderia ser benéfica para o farmacêutico, garantindo a dispensa adequada do medicamento e o seu uso racional.

3.4.2. Outros profissionais de saúde

Durante as aulas da unidade curricular de Farmácia Clínica foi possível familiarizarmos com o conceito de reconciliação da terapêutica. Este processo consiste na análise da medicação trazida do domicílio pelo doente, e conseqüentemente alterada pelo médico aquando do internamento, tendo em conta os medicamentos que foram substituídos, eliminados ou introduzidos. O aconselhamento e explicação adequada ao doente internado, principalmente aos mais idosos que já não possuem capacidade para perceber e lidar com os vários medicamentos prescritos, é da responsabilidade do farmacêutico².

Foi com alguma surpresa, durante o estágio no HG, que percebi que esta tarefa não era realizada pelos farmacêuticos, mas sim pelos enfermeiros, devido às incompatibilidades de horário verificadas entre as altas dadas aos doentes pelos médicos, e o horário de

trabalho habitual do farmacêutico. A fácil substituição que outros profissionais de saúde podem ter, em atividades que são da competência do farmacêutico, são uma ameaça ao exercício da sua atividade.

3.4.3. Número de estagiários

Durante o período em que decorreu o meu estágio existiam em simultâneo cerca de 10 estagiários de Ciências Farmacêuticas, distribuídos pelos vários setores.

Embora o CHUC seja considerado um grande complexo hospitalar, suficientemente capaz de receber vários estudantes, é notório o desgaste que esta extrema rotação, por vezes semanal, origina nos profissionais. A transmissão de conhecimentos de forma repetitiva é exaustiva, e embora tenha sido sempre recebida de forma simpática, a paciência para ensinar por parte dos farmacêuticos nem sempre está presente. Isto é compreensível dado o elevado número de estagiários, pelo que considero este ponto como uma ameaça.

Sendo assim, foi essencial da minha parte uma atitude constante de interesse face ao estágio, colocando perguntas ou refletindo de forma crítica, para que o farmacêutico demonstrasse mais facilidade na transmissão dos seus conhecimentos.

3.4.4. Fusão C.H.U.C

A fusão dos vários centros hospitalares existentes em Coimbra, num grande complexo hospitalar, reuniu também a organização dos respetivos setores farmacêuticos. Os farmacêuticos foram redistribuídos pelos vários hospitais e os serviços centralizados.

Durante o decorrer do estágio apercebi-me da centralização de algumas operações, tais como a preparação dos manipulados e produtos estéreis. O aumento do volume de trabalho, associado à manutenção do número de profissionais, resulta num risco aumentado de erro. O tempo dedicado a cada tarefa é menor, pelo que a segurança associada ao medicamento pode ficar comprometida.

Constatei que o farmacêutico trabalha muitas vezes sob pressão, pelo que este é um fator externo passível de afetar negativamente o doente. Considerei este ponto como uma ameaça também para o meu estágio, por interferir no tempo disponível do farmacêutico para o estagiário.

4. Conclusão

O estágio em farmácia hospitalar foi essencialmente observacional, pelo que a aplicação de conhecimentos foi quase inexistente. No entanto, o balanço final é positivo, uma vez que estes 2 meses foram ricos em novas aprendizagens e descobertas. O farmacêutico é responsável pela realização de várias tarefas, que se revelam essenciais na saúde do doente. É o medicamento que trata, mas o seu uso incorreto ou irracional, resulta muitas vezes em consequências drásticas ou mesmo fatais. Um erro na via de administração ou na dosagem, ou uma troca que impeça que o medicamento certo chegue ao doente certo, é razão para comprometer severamente o estado do doente.

O trabalho de um farmacêutico hospitalar exige um grande sentido de responsabilidade, sendo que muitas vezes uma tarefa que pode parecer simples, revela-se de uma extrema importância. Deparei-me com a realidade de que um farmacêutico nem sempre tem uma resposta pronta para a resolução de um problema, mas possui os conhecimentos para pesquisar e interpretar fontes de informação que o auxiliam na procura de uma solução.

A verdade é que ao longo da nossa formação no MICEF, a abordagem aos medicamentos utilizados em meio hospitalar é realizada de um modo bastante genérico. Contudo, uma vez que a atualização contínua é um dever obrigatório do farmacêutico enquanto profissional³, o estudo deste tipo de medicamentos é algo essencial, caso se venha a exercer neste domínio. Os conhecimentos adquiridos ao longo destes 5 anos oferecem-nos as bases para compreender os vários mecanismos e outras informações de carácter científico.

A rotatividade por vários dos setores de atuação do farmacêutico hospitalar, demonstrou a polivalência das atividades desenvolvidas nos serviços farmacêuticos. Desde o próprio ambulatório, onde existe uma maior interação com o doente, e onde encontramos semelhanças com o que acontece na farmácia comunitária, passando pelo aprovisionamento, onde é aplicada a capacidade de gestão, até às áreas da farmacotecnia, onde predomina a componente laboratorial e o controlo de qualidade.

Concluo que o farmacêutico hospitalar é sem dúvida um profissional importantíssimo ao nível dos cuidados de saúde, com capacidade para zelar pela segurança dos doentes e intervir em caso de potencial perigo, por uso irracional do medicamento.

5. Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei n.º 44204 – Diário do Governo, I Série. 40 (22 de Fevereiro de 1962) 164-166.
2. Ordem dos Farmacêuticos, Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar – **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**, Capítulo I: Processos de Suporte. 2018. [Consultado a 15 de maio de 2019]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpfbh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf
3. Ordem dos Farmacêuticos – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Consultado a 15 de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/regulamentos/>
4. Decreto-Lei nº30/2011 – Diário da República, I Série. 43 (2 de Março de 2011) 1274-1277.
5. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, 2019 [Consultado a 15 de maio de 2019]. Disponível em: <https://www.chuc.min-saude.pt/>
6. Ministério da Saúde, Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar – **Manual da Farmácia Hospitalar**. 2005. [Consultado a 22 de maio de 2019]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
7. Despacho n.º 13382/2012 – Diário da República, II Série. 198 (12 de Outubro de 2012) 34061-34062.
8. Decreto-Lei nº15/93 – Diário da República, I Série. 18 (22 de Janeiro de 1993) 234-252.
9. BRAGA, F. – **Medicamentos derivados do plasma humano**. Boletim do CIM (Centro de Informação do Medicamento). Abril-Junho 2013.
10. Decreto-Lei nº75/2013 – Diário da República, I Série. 107 (04 de Junho de 2013) 3218-3219.

11. Ordem dos Farmacêuticos, Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar – **Manual de Preparação de Citotóxicos**. 2013. [Consultado a 20 de junho de 2019]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf
12. European Association of Nuclear Medicine – **The Radiopharmacy, a Technologist’s Guide**. 2008. [Consultado a 23 de junho de 2019]. Disponível em: https://www.eanm.org/content-eanm/uploads/2016/11/tech_radiopharmacy.pdf
13. OLIVEIRA, R.; SANTOS, D.; FERREIRA, D.; COELHO, P.; VEIGA, F. – **Preparações Radiofarmacêuticas e suas aplicações**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. 42 (2006) 151-165.
14. Lei nº 21/2014 – Diário da República, I Série. 75 (16 de Abril de 2014) 2450-2465.

ANEXOS

Anexo I. Documento de cedência de Estupefacientes e Psicotrópicos

**REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO**

N.º

Código

**Serviços Farmacêuticos
do**

SERVIÇO
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
Total					Total	

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto. Data ___/___/___ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___
		Recebido por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data ___/___/___

Anexo II. Documento de cedência de Hemoderivados

Número de série 0926475 VIA FARMÁCIA



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Anexar pelos Serviços Farmacêuticos)

MINISTÉRIO DA SAÚDE HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

<p>Médico _____ <small>(Nome legível)</small></p> <p>N.º Mec. ou Vinheta _____</p> <p>Assinatura _____</p> <p style="text-align: right;">Data ____/____/____</p>	<p>Identificação do doente <small>(Nome, B. I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</small></p> <p style="text-align: right;">QUADRO A</p> <p><small>Apoie etiqueta auto-colante, coligada ao outro. Enviar etiquetas auto-colantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.</small></p>																				
<p>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <small>(a preencher pelo médico)</small></p>																					
<p>Hemoderivado _____ QUADRO B <small>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</small></p> <p>Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____</p> <p>Diagnóstico/Justificação Clínica _____</p>																					
<p>REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ <small>(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</small> QUADRO C</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Hemoderivados</th> <th>Quantidade</th> <th>Lote</th> <th>Lab. origin/Fornecedor</th> <th>N.º Cont. INFARMED</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table> <p>Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____</p>		Hemoderivados	Quantidade	Lote	Lab. origin/Fornecedor	N.º Cont. INFARMED															
Hemoderivados	Quantidade	Lote	Lab. origin/Fornecedor	N.º Cont. INFARMED																	
<p><small>(1) Excepcionalmente, o plasma fresco congelado inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.</small></p> <p>Recebido ____/____/____ Serviço requisitante <small>(plasmático)</small> _____ N.º Mec. _____</p>																					
<p>I. Instruções relativas à documentação:</p> <p>A requisição, constituída por 2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.</p> <p>VIA SERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.</p> <p>VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <i>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.</i></p> <p>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:</p> <p>a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;</p> <p>b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>																					

Decreto n.º 5201/2000 (2.ª série, dos Minúsculos da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 281, de 30 de Outubro de 2000). Modelo n.º 1854 (Substitui o FOM 5. A). C

CAPÍTULO III

MONOGRAFIA

**“A INFLUÊNCIA DA INFECÇÃO MICROBIOLÓGICA NO
DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER”**

Lista de Abreviaturas

AINE's - Anti-Inflamatórios Não Esteroides

AMP - (Antimicrobial Peptide) Peptídeo Antimicrobiano

APOE - (Apolipoprotein E) Apolipoproteína E

APP - (Amyloid Precursor Protein) Proteína Precursora Amiloide

A β - (Amyloid- β peptide) Peptídeo β -amiloide

BDNF - (Brain Derived Neurotrophic Factor) Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

BHE - Barreira Hemato-Encefálica

CMV - (Cytomegalovirus) Citomegalovírus

DA - Doença de Alzheimer

DAMPs - (Damage Associated Molecular Pattern) Padrão Molecular Associado a Dano

DNA - (Deoxyribonucleic Acid) Ácido Desoxirribonucleico

EOAD - (Early Onset Alzheimer Disease) Forma Precoce da Doença de Alzheimer

HAD - (HIV Associated Dementia) Demência Associada ao HIV

HAND - (HIV Associated Neurocognitive Disorder) Distúrbio Neurocognitivo Associado ao HIV

HHV-6 - (Herpes Human Virus type 6) Herpesvírus humano tipo 6

HIV - (Human Immunodeficiency Virus) Vírus da Imunodeficiência Humana Adquirida

HSV-1/2 - (Herpes simplex virus type 1 and 2) Herpesvírus humano simples, de tipo 1 e 2

IDE - (Insulin Degrading Enzyme) Enzima que Degrada a Insulina

IgG - (Imunoglobulin) Imunoglobulina G

IL-1- β - (Interleukin 1- β) Interleucina 1- β

IL-6 - (Interleukin 6) Interleucina 6

iNOS - (Inducible Nitric Oxide Synthase) Isoforma Indutível da Sintase do Óxido Nítrico

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

LOAD - (Late Onset Alzheimer Disease) Forma Tardia da Doença de Alzheimer

MAPT - (Microtubule Associated Protein Tau) Proteína Tau Associada aos Microtúbulos

NEP - (Neprylisin) Neprilisina

NFTs - (Neurofibrillary Tangles) Tranças Neurofibrilares

NLRP3 - (Nod Like Receptor P3) Receptor P3 do tipo NOD

NMDA - (N-Methyl-D-Aspartat) N-Metil-D-Aspartato

NO - (Nitric Oxid) Óxido Nítrico

PAMPs - (Pathogen Associated Molecular Pattern) Padrões Moleculares Associados a Agentes Patogénicos

PET - (Positron Emission Tomography) Tomografia por Emissão de Positrões

PRR - (Pattern Recognition Receptor) Recetor de Reconhecimento de Padrões Estruturais Gerais

PSENI/2 - (Presenilin I and 2) Presenilinas I e 2

p-TAU - (phosphorylated Tau) Tau fosforilada

RM - Ressonância Magnética

ROS - (Reactive Oxygen Species) Espécies Reativas de Oxigénio

SNC - Sistema Nervoso Central

TNF- α - (Tumour Necrosis Factor α) Fator de Necrose Tumoral α

TREM2 - (Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2) Recetor de Desencadeamento Expresso nas Células Mieloides do tipo 2

t-TAU - (total Tau) Tau total

VZV - (Varicela Zoster Virus) Vírus Herpes Varicela Zoster

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, considerada a principal causa de demência a nível mundial. Afeta essencialmente os idosos e está associada a alterações a nível da memória e da orientação espacial. Descrita pela primeira vez em 1907 pelo médico Aloysius Alzheimer, caracteriza-se pela deposição de peptídeo β -amiloide ($A\beta$) e proteína tau hiperfosforilada, sob a forma de placas senis e de aglomerados neurofibrilares (NFTs), respetivamente. A deteção destas proteínas anormais é essencial no diagnóstico da doença, uma vez que os sintomas da DA são semelhantes aos encontrados noutras patologias. Uma minoria dos doentes desenvolve a doença devido à presença específica de mutações genéticas na proteína precursora amiloide (APP) ou nas presenilinas 1 e 2 (PSEN1/PSEN2). Para os restantes casos estão já identificados alguns fatores de risco, contudo a causa exata é ainda desconhecida. A hipótese de que a DA tenha uma causa infecciosa encontra-se atualmente sob intensa investigação. De facto, alguns microorganismos têm a capacidade de permanecer no organismo na forma latente, causando uma infeção crónica. Ao longo da vida podem sofrer várias reativações, o que origina um estado inflamatório recorrente. O estado inflamatório está diretamente relacionado com a DA, pela ativação de mecanismos que contribuem para a deposição proteica. Por outro lado, verificou-se que o peptídeo $A\beta$ poderá exercer atividade antimicrobiana contra vários agentes patogénicos, tais como os vírus Herpes Simples do tipo 1 e 2 (HSV-1/ HSV-2) ou Influenza, entre outros. A teoria antimicrobiana tenta explicar a etiologia da DA, associando o aumento da produção de peptídeo $A\beta$ e a sua conseqüente deposição em resposta à presença crónica de determinados microorganismos no cérebro. A patologia amiloide observada na DA inicia-se vários anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas, facto que se apresenta em concordância com esta teoria.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, etiologia, infeção, peptídeo β -amiloide, atividade antimicrobiana.

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative disease, considered the leading cause of dementia worldwide. It primarily affects the elderly and is associated with changes in memory and spatial orientation. First described in 1907 by the doctor Aloisius Alzheimer, it is characterized by the deposition of β -amyloid peptide ($A\beta$) and hyperphosphorylated tau protein in the form of senile plaques and neurofibrillary agglomerates (NFTs), respectively. Detection of these abnormal proteins is essential in the diagnosis of the disease, since the symptoms of AD are similar to those found in other pathologies. A minority of patients develop the disease because of the specific presence of genetic mutations in the amyloid precursor protein (APP), or in presenilin's 1 and 2 (PSEN1 / PSEN2). For the remaining cases, some risk factors have been identified, but the exact cause is still unknown. The hypothesis that AD has an infectious cause is currently under intense investigation. Indeed, some microorganisms have the ability to remain in the body in a latent form causing a chronic infection. Throughout an individual's life they can undergo several reactivations, which gives rise to a recurrent inflammatory state. The inflammatory state is directly related to AD by the activation of mechanisms that contribute to protein deposition. On the other hand, the $A\beta$ peptide has been shown to be able to exert antimicrobial activity against various pathogens, such as Herpes Simplex-1 and 2 (HSV-1 / HSV-2) or Influenza, among others. The antimicrobial theory attempts to explain the etiology of AD by associating the increase in $A\beta$ production and its consequent deposition with the chronic existence of certain microorganisms in the brain. The amyloid pathology observed in AD begins several years before the appearance of the first symptoms, which is in agreement with this theory.

Keywords: Alzheimer's Disease, etiology, infection, β -amyloid peptide, antimicrobial activity.

I. Introdução

O envelhecimento global da população posicionou a demência como um dos principais desafios, relativos aos cuidados de saúde pública¹. A demência, condição crônica que afeta cerca de 50 milhões de indivíduos em todo o mundo, inclui défices de memória, compreensão, orientação, coordenação, raciocínio, comportamento e ainda alterações de personalidade². As causas são várias, mas a principal responsável, que representa 60-70% da totalidade dos casos, é a DA¹.

A DA define-se como uma doença neurodegenerativa progressiva, responsável por uma destruição irreversível de regiões específicas do cérebro e consequente perda da função cognitiva. As deposições de peptídeo β -amiloide e proteína tau, encontradas no cérebro dos doentes, são características patológicas típicas da DA^{3,4}.

Após várias décadas de investigação, na tentativa de explicar a etiologia da doença, surgiram 3 teorias. A identificação de níveis reduzidos de acetilcolina nos doentes deu origem à primeira teoria, ou hipótese colinérgica. Como resultado, foram desenvolvidos os fármacos atualmente aprovados e instituídos na DA. De seguida, a hipótese amiloide associou a doença à acumulação de A β e formação de placas senis. Por fim, a descoberta de uma relação entre a inflamação crónica e a desregulação dos mecanismos de clearance de proteínas anormais, deu origem à hipótese inflamatória⁵. Ainda assim, é necessário continuar a explorar mecanismos moleculares da doença de modo a obter novos conhecimentos, essenciais para o desenvolvimento de fármacos que atuem na prevenção ou que impeçam a progressão da DA⁶. Nesse sentido, uma nova perspetiva começou a emergir, a hipótese da proteção antimicrobiana, baseada nas várias evidências de que A β pode intervir nos mecanismos de imunidade inata e de proteção contra agentes patogénicos⁷. Esta teoria relaciona-se com a hipótese inflamatória, que ocupa um lugar central na patologia da DA⁵.

O presente trabalho foca-se na possível etiologia infecciosa da DA, através da apresentação de exemplos de vários microorganismos, que demonstraram correlação com a doença. São também apresentadas estratégias terapêuticas, ainda em investigação, que têm como alvo a infeção.

2. A Doença de Alzheimer

2.1. PERSPETIVA HISTÓRICA

A DA deve o seu nome ao médico alemão Aloisius “Alois” Alzheimer, que em 1907 identificou o primeiro doente. Alois elaborou uma publicação onde descreve a doente Auguste Deter, que aos 51 anos apresentava sinais de perda de memória e desorientação espacial e temporal, que se foram agravando progressivamente. A demência evoluiu, e a doente tornou-se incontinente e necessitou de ser acamada, tendo a sua morte decorrido 4 anos e meio após o aparecimento dos primeiros sintomas^{8,9}.

A examinação *post-mortem* da paciente revelou uma atrofia cerebral e permitiu a identificação de depósitos incomuns, a nível microscópico. Hoje em dia, reconhecemos estes depósitos como aglomerados de peptídeo β -amiloide e proteína tau hiperfosforilada, típicos da DA. Foi Emil Kraepelin, mentor de Alois, quem pela primeira vez utilizou o termo “Doença de Alzheimer”, incluindo-o no Handbook of Psychiatry em 1910, em forma de homenagem^{8,9}.

2.2. EPIDEMIOLOGIA

A DA é uma doença associada ao envelhecimento da população³ que afeta mais de 35 milhões de indivíduos em todo o mundo¹⁰. O acréscimo da esperança média de vida, verificado nas últimas 3 décadas, contribuiu para o aumento considerável dos casos de demência uma vez que a idade avançada é o principal fator de risco para a DA. Para o ano de 2050 está previsto que o número de doentes triplique¹¹.

Segundo o relatório “Health at a Glance 2017”, que analisa a incidência de demência a nível mundial, Portugal apresenta 19,9 doentes por cada mil habitantes, número este que posiciona o país na 4^o posição da lista de países com mais casos¹².

2.3. FORMAS DE APRESENTAÇÃO

A doença pode apresentar-se sob 2 formas clínicas distintas quanto à causa e início dos sintomas, no entanto, as alterações patológicas e os sintomas são semelhantes. A forma da doença com início precoce (EOAD), que surge por volta dos 45 anos, corresponde à forma genética e familiar. A forma da doença de início tardio (LOAD) corresponde à forma esporádica, surgindo habitualmente após os 65 anos de idade^{4,13}.

A doença de início precoce afeta uma pequena percentagem dos doentes e está principalmente relacionada com a presença de mutações nos genes que codificam APP, PSEN1 e PSEN2, que resultam todas numa sobreprodução de $A\beta$ e/ou na sua agregação. Já a forma esporádica da doença é a mais comum¹³ e estará relacionada, pelo menos em parte,

com um défice na clearance de A β ou degradação deste pela microglia, devido a alterações da resposta imunológica, típicas de uma idade mais avançada³.

A DA apresenta um desenvolvimento gradual e pode ser dividida na fase pré-clínica, prodrómica e clínica. Na fase pré-clínica, assintomática, surgem as primeiras alterações patológicas a nível cerebral, que se podem prolongar por cerca de 2 décadas. A fase prodrómica é caracterizada por um ligeiro défice cognitivo. Finalmente, na fase clínica ocorre a manifestação dos sintomas de demência, que se estendem em média por cerca de 8-10 anos^{13,14}.

2.4. SINTOMAS

Os sintomas iniciais da doença estão relacionados com défice na memória e na orientação espacial, devido a uma marcada atrofia na área do hipocampo¹⁵. Verifica-se também alteração na capacidade de expressão e de tomada de decisão, perda de autonomia e distúrbios a nível comportamental⁴.

Em estados muito avançados da doença, os doentes são mais suscetíveis a infeções urinárias associadas à incontinência, aparecimento de úlceras na pele devido a uma diminuição da mobilidade, e ainda problemas de deglutição. Os cuidados paliativos e controlo da dor são essenciais nesta fase, para garantir o conforto do doente¹³.

3. Mecanismos Patológicos da Doença de Alzheimer

A DA é uma doença neurodegenerativa, progressiva e irreversível que afeta extensas áreas cerebrais, principalmente a nível do córtex e do hipocampo. Para além das células neuronais, são também sujeitos a processos degenerativos, os capilares cerebrais, a microglia, os astrócitos e oligodendrócitos, assim como o plexo coroide¹⁵.

As características neuropatológicas e neuroquímicas associadas à DA são a perda sináptica, morte neuronal, atrofia cerebral, alteração nos níveis de neurotransmissores, glutamato e acetilcolina, e microgliose. Por outro lado, para além de um estado de neuroinflamação⁵, há uma deposição proteica anormal nos neurónios, de agregados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada, e de placas insolúveis de peptídeo β -amiloide no espaço extracelular^{10,13}.

3.1. PEPTÍDEO β -AMILOIDE

O péptido β -amiloide, o principal constituinte das placas senis, tem como precursor a APP, codificada pelo gene APP no cromossoma 21¹⁴. A APP é clivada nos neurónios¹⁶, por

uma de 2 vias, a via amiloidogénica ou a via não amiloidogénica, ilustradas na Figura 1. Na primeira via, a menos prevalente, a APP sofre proteólise pela enzima β -secretase e origina sAPP β (fragmento solúvel) e C99. Da ação da γ -secretase sobre o C99 resulta um grupo heterogéneo de peptídeos, com tamanho variável entre 38 e 43 aminoácidos. A diferença verificada no número de aminoácidos resulta da clivagem por parte da enzima γ -secretase em locais diferentes da molécula, gerando desta forma as várias isoformas^{5,17}. O A β 40 e o A β 42 são as isoformas mais comuns, mas apresentam diferenças entre elas, uma vez que A β 42 é menos solúvel e agrega espontaneamente¹⁴.

A APP pode também ser degradada pela via prevalente, não amiloidogénica, através das α -secretases^{1,5}. Esta via, que não origina a formação de A β , é a via maioritariamente utilizada em condições fisiológicas. Quando existe uma infeção, a via de metabolização principal do APP passa a ser a via amiloidogénica. Isto ocorre, pois determinadas citocinas libertadas no processo inflamatório têm a capacidade de ativar a β -secretase¹⁸.

A sobreprodução de A β ou a diminuição da sua clearance e degradação pela microglia, levam à sua acumulação e aos consequentes efeitos neurotóxicos, associados à DA⁴. A maior evidência de que a acumulação de A β estará na causa da doença está relacionada com estudos realizados em casos de EOAD, em que existem mutações na APP, PSEN1 ou PSEN2. A APP é a proteína precursora de A β e as respetivas mutações podem afetar a taxa de clivagem e consequentemente influenciam a agregação. A PSEN1 e 2 fornecem a subunidade catalítica às γ -secretases, que clivam a APP. As mutações na PSEN originam a formação de peptídeos A β mais longos e mais hidrofóbicos, propensos à agregação e deposição¹⁹. As 3 mutações apresentam a mesma consequência comum, ou seja, uma sobreprodução de A β e um aumento do rácio A β 42/A β 40¹³.

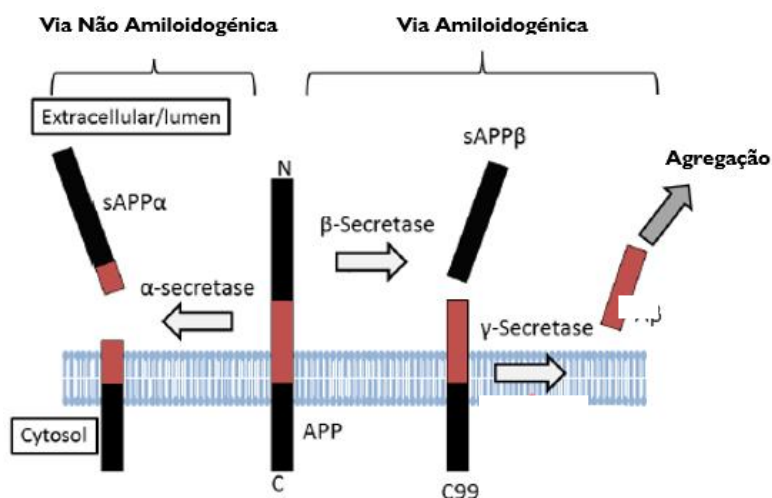


FIGURA 1. Metabolização de APP. (Adaptado de 17)

3.2. PROTEÍNA TAU

O gene MAPT, constituído por 16 exões e localizado no cromossoma 17q21, codifica a proteína Tau. Existem 6 isoformas diferentes da proteína, resultantes do splicing alternativo dos exões E2, E3 e E10. A proteína tau sofre várias modificações pós-translacionais, nomeadamente a fosforilação, que lhe permite associar-se aos microtúbulos, contribuindo para a organização e estabilização dos mesmos^{14,16,20}.

Em condições fisiológicas a tau é altamente solúvel, participa no transporte axonal⁵ e tem uma função protetora, contribuindo para a manutenção da integridade do genoma no núcleo (Figura 2.A)^{20,21}.

Na doença, a desregulação na função de algumas enzimas, nomeadamente um aumento na atividade das cinases e/ou uma diminuição na atividade das fosfatases, origina uma hiperfosforilação da proteína tau em múltiplos locais. Consequentemente, verifica-se uma diminuição da afinidade da proteína para os microtúbulos e o colapso desta estrutura do citoesqueleto^{16,22,23}. A desorganização dos microtúbulos afeta o transporte axonal. Por outro lado, a proteína tau hiperfosforilada adquire capacidade migratória até à região das dendrites, resultando em disfunção e perda sináptica^{20,22}.

A proteína hiperfosforilada, insolúvel e sem afinidade para os microtúbulos, agrega em fragmentos helicoidais que formam aglomerados neurofibrilares. Estes aglomerados têm a capacidade de sequestrar outras proteínas, impedindo a sua função fisiológica¹⁶. A função cerebral é comprometida, verificando-se perda de função neuronal e morte celular.^{5,23} Adicionalmente, a proteína perde a função protetora, pela incapacidade que apresenta em atingir o núcleo (Figura 2.B)²⁰.

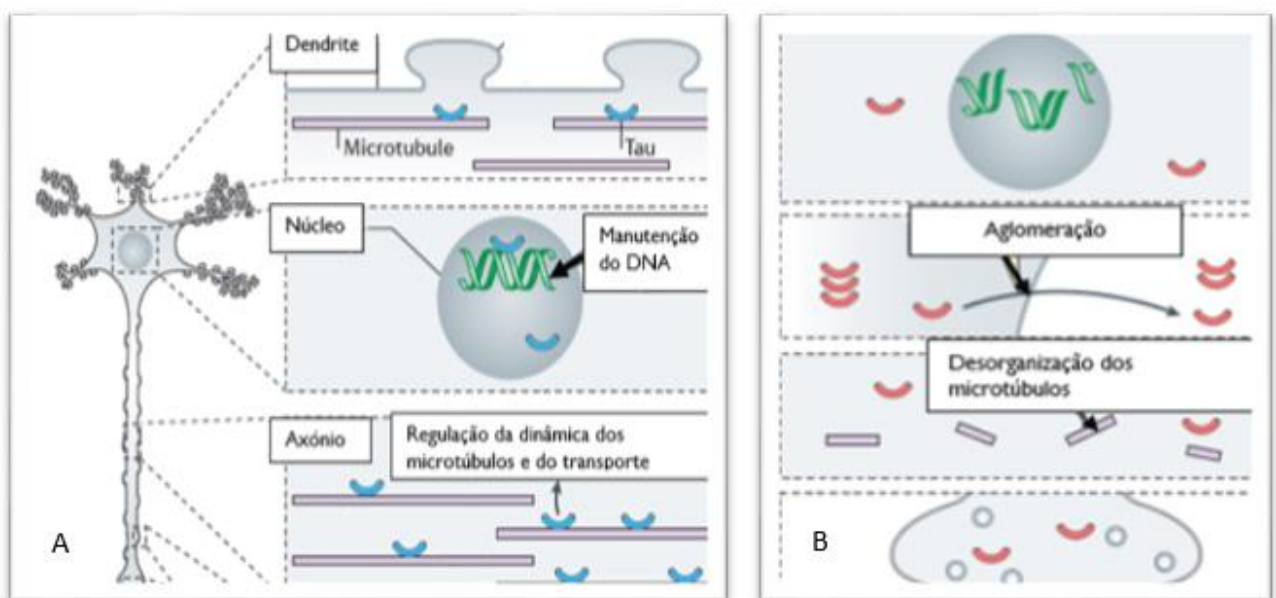


FIGURA 2. Efeito fisiológico (A) versus patológico (B) da proteína tau. (Adaptado de 20)

4. Diagnóstico

O diagnóstico da DA apenas baseado nos sintomas demonstrados pelo doente não é uma tarefa fácil. Por forma a evitar erros de diagnóstico foram desenvolvidas técnicas mais específicas e eficazes,¹³ tais como a Tomografia por Emissão de Positrões (PET) ou a Ressonância Magnética (RM). Estas técnicas de imagiologia devem ser realizadas pelo menos uma vez, no caso de existirem alterações cognitivas e suspeita de DA¹⁹. A RM permite detetar a atrofia cerebral⁴⁴, enquanto que a tecnologia PET utiliza o composto B de Pittsburgh, um análogo radioativo da Tioflavina T, com capacidade para atravessar a Barreira Hemato-Encefálica (BHE) e se ligar com elevada afinidade aos depósitos de A β , tornando-os visíveis. Uma vez que a deposição de A β , sob a forma de placas insolúveis, se inicia vários anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas, esta técnica quando utilizada, poderá contribuir para a realização de um diagnóstico precoce¹³.

Por outro lado, a bioquímica do cérebro esta refletida no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) que pode ser recolhido através de punção lombar. A partir da sua análise é possível identificar alguns biomarcadores da DA tais como A β 42, t-tau (tau total) e p-tau (tau fosforilada)¹³. Os níveis de A β 42 estão relacionados com a deposição amiloide a nível do córtex, a t-tau reflete a intensidade de degeneração neuronal e a p-tau está relacionada com a existência de aglomerados neurofibrilares da proteína. O sangue é mais acessível que o LCR e por essa razão deveria ser a amostra utilizada para a pesquisa de biomarcadores. No entanto, o LCR é a amostra de eleição, devido à difícil deteção dos compostos no sangue. A elevada quantidade de outras proteínas presentes e a ação das proteases plasmáticas, resulta em baixas concentrações dos compostos na circulação sanguínea¹⁹.

Do ponto de vista do diagnóstico, uma combinação de baixos níveis de A β 42, e elevação na quantidade de t-tau e p-tau é denominada como “Perfil LCR da Doença de Alzheimer”, o que corresponde a um diagnóstico 85-90% sensível e específico para a doença. Estes biomarcadores permitem também diferenciar a DA de outras causas de demência¹³.

5. Fatores de risco

A DA atinge maioritariamente os idosos e as mulheres, e por essa mesma razão, a idade e o sexo são dois fatores de risco importantes no desenvolvimento da doença.

Existem outros fatores de risco identificados, cujo controlo adequado resulta numa diminuição em cerca de 30% na incidência de demência. Estes podem ser patologias, como a

diabetes mellitus, a hipertensão, a obesidade ou estados depressivos, e ainda hábitos de vida tais como o sedentarismo e o tabagismo^{13,15,19}.

Além disto, os fatores de risco genéticos têm vindo a ser extensivamente estudados, sendo que alguns demonstraram uma forte relação causa-efeito⁵. O polimorfismo associado à Apolipoproteína E (APOE), uma mutação em TREM2, ou o Síndrome de Down são alguns fatores genéticos que demonstraram influência na doença^{13,17}.

A APOE, uma proteína constituída por 299 aminoácidos, é um componente das lipoproteínas, importante na regulação do metabolismo lipídico. É principalmente sintetizada no fígado, no entanto pode também ser sintetizada no cérebro, nos neurónios, astrócitos e células da glia^{24,25}. Existem 3 isoformas, a APOE2, APOE3 e APOE4¹³, com estrutura e propriedades funcionais diferentes²⁵, sendo que o alelo E4 é considerado um fator de risco para o desenvolvimento da LOAD. De facto, a percentagem dos doentes de Alzheimer que possui esta isoforma é de cerca de 40%^{23,25}. A presença de uma cópia do alelo E4 triplica o risco de desenvolver a DA, enquanto que para os homozigóticos o risco é multiplicado por 12^{5,25}. A APOE tem a capacidade de intervir no processo de clearance de A β , influenciando a sua acumulação e deposição em placas senis¹³. A APOE4 é responsável por uma diminuição na eficiência deste processo, por dificultar a clearance através da BHE e estar associada a uma diminuição na atividade das proteases, que degradam A β . Adicionalmente, a APOE4 apresenta menor afinidade na ligação a A β . Esta ligação facilita a interação com os recetores celulares, promovendo a internalização do complexo APOE-A β e a sua degradação²⁵⁻²⁷.

O gene TREM2 codifica um recetor transmembranar envolvido num mecanismo que desencadeia a ativação da microglia, dos macrófagos e das células dendríticas. É um recetor que afeta o processo de fagocitose, contribuindo para a remoção de depósitos de A β , sem aumentar os níveis de citocinas pro-inflamatórias. Uma ablação genética de TREM2 resultou num aumento das alterações neuríticas de células nervosas que circundam as placas amiloides e numa diminuição tanto da resposta da microglia, como do número de macrófagos associados às placas senis^{17,23}. A variante R47H do gene TREM2 resulta numa suscetibilidade aumentada para desenvolver a DA, uma vez que a função do recetor se encontra diminuída²⁸. Por isso, apesar do TREM2 ser considerado um gene protetor, a presença da variante R47H torna-o num gene de risco para a DA²⁸. As mutações em genes que codificam recetores do sistema imunológico, tal como o TREM2, suportam a importância da neuroinflamação na DA²⁹.

O cromossoma 21 é aquele que codifica APP¹⁴. No Síndrome de Down, a cópia extra deste cromossoma origina um aumento na produção de A β e desenvolvimento de sintomas semelhantes à DA, por volta dos 35 anos de idade¹³.

6. A infeção como fator de risco

A DA tem como característica um estado inflamatório, que por sua vez pode ser provocado por um microorganismo, associado a uma infeção³⁰. De facto, quando comparado com amostras controlo, o cérebro de idosos com DA apresenta níveis elevados de microorganismos⁷. Estes podem permanecer num estado latente no organismo, com potencial de reativação, cujos efeitos podem surgir anos após a infeção inicial³⁰.

A possibilidade de que microorganismos possam estar envolvidos na formação de placas senis, está a ser discutida como "A etiologia infecciosa da Doença de Alzheimer" por investigadores em todo o mundo¹⁰.

6.1. PEPTÍDEO β -AMILOIDE ANTIMICROBIANO

Em indivíduos saudáveis é possível detetar no sangue, embora em concentrações reduzidas, uma forma solúvel de $A\beta$ ³. O peptídeo encontra-se também presente nas leptomeninges, tecido associado à primeira linha de defesa, em caso de infeção cerebral. Esta localização sugere que o peptídeo poderá desempenhar uma importante função fisiológica⁷. O facto de ser um peptídeo altamente conservado, existente há pelo menos 400 milhões de anos, em 60-70% das espécies vertebradas, sustenta a sua relevância³¹.

O $A\beta$ é normalmente produzido pelos neurónios, e embora a sua função exata ainda esteja por aferir, alguns estudos indicam que o peptídeo poderá estar envolvido na plasticidade sináptica e na memória⁴. Os níveis normais do peptídeo β -amiloide podem sofrer alterações. Experimentalmente, concluiu-se que após uma infeção um aumento da expressão de $A\beta$ está associada a sobrevivência celular, enquanto que uma diminuição se relaciona com elevada mortalidade^{4,32}.

O $A\beta$ apresenta propriedades semelhantes às do peptídeo LL37. Este último é um peptídeo antimicrobiano (AMP), ou seja, uma molécula que atua na resposta imunológica inata, considerada uma primeira linha de defesa contra bactérias, vírus envelopados, fungos e protozoários. Os AMP são gerados a partir da clivagem proteolítica de um precursor proteico, e quando presentes em baixos níveis comprometem severamente a imunidade do indivíduo. São altamente expressos no cérebro e a sua desregulação pode originar toxicidade, inflamação crónica e patologias neurodegenerativas, assim como acontece com o $A\beta$, o que suporta a semelhança entre os dois^{7,32}.

Os AMP podem ser constitutivos ou indutíveis, e pensa-se que o $A\beta$ será indutível após se ter verificado um aumento da sua produção em culturas celulares expostas a agentes patogénicos⁷.

O peptídeo β -amiloide diminui a adesão do microorganismo às células-alvo e favorece o aprisionamento do mesmo na sua estrutura fibrilar. Inicialmente, ocorre a ligação do microorganismo a $A\beta$. Esta ligação é mediada pelo domínio de ligação à heparina, existente apenas em $A\beta$ oligomérica, que apresenta elevada afinidade para os hidratos de carbono da parede do microorganismo. Numa segunda fase, ocorre a expansão de $A\beta$ sob a forma de fibrilhas, capazes de impedir a adesão do agente patogénico à célula alvo, e por fim a aglomeração de $A\beta$ permite o aprisionamento do microorganismo numa rede resistente de peptídeo β -amiloide (Figura 3)^{7,31,32}.



FIGURA 3. Mecanismo antimicrobiano de $A\beta$.^(Adaptado de 7)

A ação antimicrobiana do $A\beta$ foi verificada para os vírus HSV-I e Influenza, ambos envelopados, o que leva a crer que o mecanismo tem como base a interação com componentes do envelope viral, nomeadamente as glicoproteínas. De facto, em experiências realizadas com adenovírus, vírus não envelopados, o $A\beta$ não demonstrou eficácia⁶.

A forma oligomérica do peptídeo é considerada a mais neurotóxica na DA, mas é também essencial para a atividade antimicrobiana³². A natureza anfipática e autocomplementar de $A\beta$ permite-lhe uma aquisição fácil e rápida desta forma, que se revelou possuir uma bioatividade superior, quando comparada à forma monomérica⁷. De facto, estudos in vitro realizados com *Candida albicans*, em que se adicionou à cultura monómeros de $A\beta$ sintético, demonstraram que o microorganismo se liga preferencialmente ao $A\beta$ na forma de oligómeros, produzido pela cultura celular. A forma oligomérica possui uma capacidade acrescida para se ligar aos hidratos de carbono da parede do microorganismo³².

Existem várias isoformas do peptídeo β -amiloide, sendo que estas possuem diferentes graus de atividade antimicrobiana. Em estudos realizados com o vírus Influenza, o $A\beta_{42}$

demonstrou possuir atividade antimicrobiana significativamente superior, quando comparado com o A β 40. O elevado grau de aprisionamento do microorganismo na estrutura fibrilar, resultou numa quantidade de vírus inferior nas células, quando estas foram incubadas na presença do A β 42³³. Contudo, foi também demonstrado que a presença concomitante das duas isoformas, origina um efeito sinérgico, aumentando o efeito protetor do A β ⁷.

Assim como os AMP, o A β é capaz de distinguir as membranas procariotas das eucariotas através da carga. Esta propriedade permite discriminar os microorganismos, que possuem membranas aniônicas⁷.

De acordo com estas evidências, postulou-se que o peptídeo β -amiloide será, portanto, um agente antimicrobiano natural secretado pelas células neuronais, em resposta à infecção por determinados microorganismos. O contacto com o agente patogénico induz a ativação da resposta imunológica inata e o processamento de APP, com formação adicional de A β ^{6,12}.

6.2. A ENTRADA DE MICROORGANISMOS NO SNC

O SNC (Sistema Nervoso Central) é protegido pela existência de 3 meninges, a dura mater, a membrana subaracnoide e a pia mater³⁴. A Barreira Hemato-Encefálica (BHE) confere uma proteção adicional ao parênquima cerebral. Esta é uma barreira física, constituída por células endoteliais (unidas por junções oclusivas e aderentes), astrócitos e pericitos, que regula o transporte de moléculas a partir da circulação sistémica, protegendo o cérebro de substâncias potencialmente tóxicas. Garante a homeostase do SNC, essencial para o bom funcionamento dos circuitos neuronais^{24,35,36}.

Em indivíduos com uma BHE funcional são poucos os microorganismos que conseguem ter acesso ao ambiente cerebral a partir da circulação sistémica³⁷. No entanto, alguns têm a capacidade de aderir às células endoteliais da BHE, atravessando-a pela via transcelular (Figura 4.A) ou paracelular³⁸ (Figura 4.B). A via transcelular é utilizada pela *Candida albicans* ou pela *Borrelia burgdorferi*, por exemplo. Pensa-se que a bactéria *Treponema pallidum* utiliza o transporte paracelular, contudo esta ideia não é totalmente clara. O mecanismo de Trojan Horse é outra das vias de acesso dos microorganismos, através da BHE. Neste caso, são previamente infetados os leucócitos, que funcionam depois como transportadores do microorganismo (Figura 4C). O HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana) é um exemplo de microorganismo que utiliza este mecanismo³⁸.

A migração dos leucócitos até ao SNC é um processo que ocorre em circunstâncias fisiológicas, nas zonas exteriores ao parênquima, uma vez que estas células apresentam

funções de imunovigilância. No entanto, em situações de trauma ou inflamação ocorre uma alteração da organização das junções oclusivas da BHE, que facilita o recrutamento de leucócitos da circulação sanguínea para o parênquima cerebral. Este processo depende da interação dos leucócitos com moléculas das células endoteliais da BHE. A expressão destas moléculas é mínima ou inexistente em situações fisiológicas^{18,34,35,37,38}.

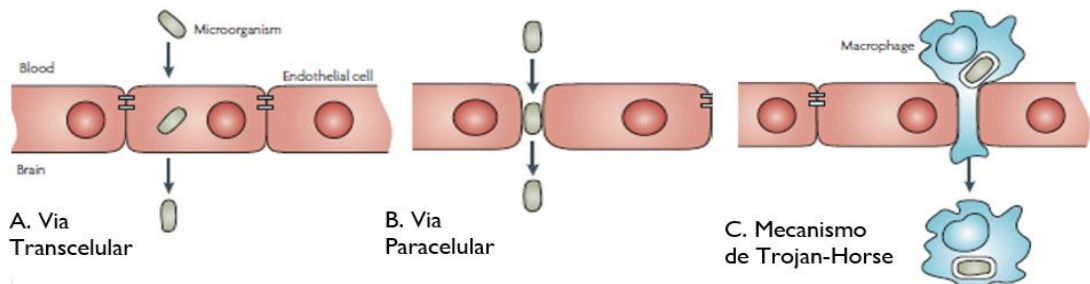


FIGURA 4. Mecanismos de passagem do microorganismo através da BHE. (Adaptado de 39)

A idade é um dos fatores responsáveis pela alteração da integridade da BHE³⁷. Na DA verifica-se alteração da permeabilidade da BHE, devido ao estado pro-inflamatório existente e à acumulação de peptídeo β -amiloide. Adicionalmente, os portadores de APOE4 apresentam perda acelerada de pericitos, o que contribui para o dano²⁴. Nesta situação, o livre trânsito de mediadores inflamatórios e células do sistema imune periférico (monócitos, neutrófilos e linfócitos), entre o cérebro e a circulação sistémica, encontra-se facilitado^{18,35}.

Esta disfunção da BHE apresenta-se como uma possível ligação entre a DA e o sistema imunitário¹. Existe, no entanto, uma ambiguidade com o facto da infeção poder estar na causa da DA, ou a própria doença provocar infeção, isto porque a perda da integridade da BHE verificada na DA, aumenta a suscetibilidade do SNC para a infiltração de agentes patogénicos⁷.

Alguns microorganismos apresentam a capacidade de infetar as extremidades dos nervos periféricos, e de serem transportados de forma retrógrada através do axónio, até ao corpo celular. O HSV-1 é um exemplo de microorganismo que utiliza este mecanismo, estabelecendo latência no gânglio trigeminal^{4,38}. As espiroquetas já foram identificadas no nervo e gânglio trigeminal, pelo que é possível que também utilizem esta via de acesso¹⁰.

Quando o microorganismo não consegue atingir o ambiente cerebral, a resposta imunológica inata também é capaz de afetar o cérebro, através da libertação de citocinas e quimiocinas transportadas pela circulação sistémica⁴⁰. A verdade é que o SNC não é um ambiente isolado, existe uma comunicação bidirecional. As infeções periféricas e consequente inflamação podem atingir o SNC e contribuir não só para piorar a progressão da neurodegeneração, pela deposição de A β , como também podem desempenhar um importante papel no desenvolvimento da DA¹¹.

6.3. ATIVAÇÃO DO SISTEMA IMUNITÁRIO E A NEUROINFLAMAÇÃO

Após atingir o ambiente cerebral, o microorganismo pode provocar uma severa infecção ou permanecer latente. Pode ainda ser eliminado, através da ativação da resposta imunológica inata^{10,38}. O sistema imunitário no cérebro é peculiar, constituído por células especializadas, diferentes das que são encontradas nos tecidos periféricos, e que pela sua ação resultam na ativação de vias inflamatórias^{28,41}.

As células da microglia são as principais responsáveis pela imunidade inata, sendo que a manutenção da homeostase do SNC depende da função fisiológica destas células. Encontram-se distribuídas por todo o tecido cerebral e detetam a existência de agentes patogénicos e agregados proteicos, como os de peptídeo β -amiloide, intervindo na sua eliminação²⁸. Apresentam-se geralmente sob a forma ramificada e após ativação alteram a sua conformação para a forma ameboide, com maior capacidade migratória¹⁷. Deste modo, a migração para um local específico encontra-se facilitada, e conseqüentemente também o processo de fagocitose^{1,29}. Ao contrário das fibrilhas de $A\beta$, a forma solúvel é menos resistente à degradação enzimática e pode por isso ser degradada pelas endopeptidases secretadas pela microglia, a IDE e a NEP^{29,42}. Para além disso, as células da microglia produzem BDNF, uma molécula essencial para a sobrevivência celular e para a plasticidade sináptica²⁸.

A microglia expressa à sua superfície vários recetores, particularmente os PRR, imunorecetores capazes de reconhecer padrões moleculares associados a agentes patogénicos (PAMPs), ou moléculas associadas a dano celular (DAMPs), como o peptídeo β -amiloide. Este reconhecimento, resulta na ativação da resposta imunológica inata⁵. Para além da microglia, outras células como os astrócitos e oligodendrócitos possuem este tipo de recetores e participam neste processo¹⁸. Após ativadas, as células alteram o seu estado de repouso e desencadeiam a produção e libertação de citocinas (IL-1 β , TNF- α , IL-6, etc), quimiocinas, prostaglandinas, fatores de crescimento e componentes do complemento. Adicionalmente, são produzidos compostos neurotóxicos, tais como as espécies reativas de oxigénio (ROS) e o óxido nítrico (NO)^{4,24,28}.

A microglia pode apresentar 2 fenótipos, o M1 (Pro-inflamatório) e o M2 (Anti-Inflamatório). No fenótipo M1 verifica-se libertação de citocinas pro-inflamatórias e a função fagocítica está comprometida. No fenótipo M2 há libertação de citocinas anti-inflamatórias, com aumento da função fagocítica²⁸. O estado M1 está relacionado com uma exacerbação da doença, enquanto que o estado M2 é neuroprotetor⁵. O fenótipo que a microglia ativada adquire depende do ambiente e do tipo de interação com outras células²⁹.

De acordo com a teoria antimicrobiana, a produção inicial de A β tem como objetivo a proteção contra as agressões de microorganismos. Por sua vez, a atividade fagocítica da microglia permite regular os níveis do peptídeo. Com o avançar da idade, e após longos períodos de ativação, a microglia torna-se menos eficiente na eliminação do excesso de A β , o que contribui para a sua deposição em placas e desenvolvimento patológico da DA^{3,23,33}. No entanto, embora a capacidade fagocítica se encontre diminuída, a produção de citocinas pro-inflamatórias não é afetada. Colocou-se, portanto, a hipótese de que talvez possa ocorrer uma alteração do fenótipo da microglia, para um tipo maioritariamente inflamatório⁴².

A libertação crónica das citocinas poderá ser o fator responsável pela ineficiência associada á fagocitose na DA, uma vez que induz uma diminuição na expressão dos recetores PRR, presentes na microglia e responsáveis pela ligação a A β ^{22,42}. Para além da função fagocítica, também a produção de BDNF pode ser afetada, e consequentemente a integridade neuronal⁴³. O constante recrutamento de microglia, pela libertação crónica de citocinas, como tentativa de limpar a acumulação de A β , leva a que as placas fiquem rodeadas de microglia ativada²³. Os mediadores inflamatórios libertados pela microglia, atravessam a BHE danificada e poderão ativar os leucócitos em circulação periférica, levando ao seu recrutamento, por forma a auxiliarem no processo de eliminação de A β e/ou de microorganismos. Os pericitos são capazes de detetar estes mediadores inflamatórios, e atuar, aumentando a expressão das moléculas que permitem as interações adesivas das células periféricas do sistema imunológico com a BHE^{18,23,35}.

Este modelo pode explicar a importância da amiloidogénese na fisiopatologia da DA, uma vez que a deposição excessiva de A β pode não ser devida a uma maior predisposição intrínseca para a agregação, mas sim a uma desregulação da resposta imunológica inata a nível cerebral, como consequência de um estímulo infeccioso ou inflamatório³².

De referir que num cérebro saudável, a ativação da microglia após um estímulo é controlada, sendo que a microglia volta ao estado de repouso após a resolução da inflamação. Uma inflamação sucessiva origina um estado onde a microglia se torna hipersensível e tem uma reação exacerbada, após ser estimulada. O estado ativo é prolongado e há produção de níveis elevados de mediadores inflamatórios⁵. De facto, análises *post-mortem* revelaram um estado de neuroinflamação crónica, com presença de microglia ativa e mediadores pro-inflamatórios nas áreas lesionadas do cérebro dos doentes de Alzheimer, assim como nas placas amiloides⁵. Em suma, inicialmente a resposta

inflamatória pretende aumentar a clearance e restaurar a homeostase, contudo uma exposição prolongada resulta em neurodegeneração²⁹.

Os agentes patogênicos apresentam também a capacidade de induzir a formação de inflamossomas, complexos intracelulares proteicos envolvidos na regulação da morte e diferenciação celular, entre outros eventos. Por exemplo, verificou-se ativação do inflamossoma NLRP3 por *Influenza A* ou *Neisseria gonorrhoeae*^{1,44}. Após a ativação do inflamossoma segue-se uma cascata de ativação de caspases, essenciais na conversão das interleucinas inativas na sua forma funcional, como é o exemplo de pro-IL-1 β . A função de IL-1 β é bastante controversa. Tem uma ação neuroprotetora por diminuir a produção de A β e aumentar a sua clearance. No entanto, os níveis excessivamente elevados ou crônicos, são nefastos e afetam a integridade da BHE causando dano neuronal. Esta citocina induz também a libertação de outras citocinas, como IL-6, capaz de ativar as cinases que atuam na tau, agravando a respetiva hiperfosforilação^{23,28,35,44}.

Por outro lado, a IL-1 β regula a expressão de TNF- α , uma das citocinas pro-inflamatórias mais importantes na DA cujos níveis elevados foram identificados no cérebro e plasma dos doentes. Esta citocina é responsável pelo aumento da produção de A β , graças à intensificação da atividade das β e γ secretases. Adicionalmente, contribui para a migração periférica das células do sistema imunológico periférico, através da BHE²³.

Em resposta à produção de citocinas há estimulação da iNOS, com consequente aumento da produção de NO. Este, está envolvido na inibição do processo respiratório que ocorre na mitocôndria, provoca dano axonal e sináptico e induz a apoptose neuronal. Além destes efeitos nefastos o NO promove a nitração de A β , na Tyr10, o que aumenta a propensão do peptídeo para a agregação e a sua capacidade em suprimir a plasticidade sináptica. Este peptídeo modificado foi identificado no centro das placas senis, o que evidencia a sua importância numa fase precoce da doença, pela capacidade que apresenta em participar na formação inicial das placas senis^{29,44}.

6.4. MICROORGANISMOS QUE FORAM RELACIONADOS COM A DA

As infeções bacterianas, fúngicas ou virais promovem o estado inflamatório, aumentando a suscetibilidade de desenvolver a DA. De facto, muitos microorganismos foram já associados à doença¹⁰.

As Espiroquetas, que incluem bactérias causadoras de Sífilis, Doença de Lyme ou Periodontite²⁴ são consideradas as bactérias mais neurotrópicas. Têm a capacidade de invadir

o cérebro causando infecção persistente e latente. Foram associadas à DA após terem sido detetadas no cérebro, sangue e LCR dos doentes¹⁰. Em culturas celulares foram observadas estruturas semelhantes às placas senis ou aos NFTs, o que não se verificou nas culturas controlo, sem infecção por espiroquetas⁶.

A infecção provocada por *Treponema pallidum* ou *Borrelia burgdorferi*, bactérias causadoras de Sífilis e Doença de Lyme, respetivamente, origina características comuns à DA, como o facto de provocar atrofia cerebral e um estado de demência. No caso da sífilis, este estado é denominado de demência sífilítica^{6,10}. A bactéria *B. burgdorferi* causou deposição amiloide in vitro, após adicionada a culturas celulares, e foi detetada nas placas senis²⁴.

A Periodontite, causada pela espiroqueta *Treponema pectinovarum*, ou por outras bactérias tais como *Porphyromonas gingivalis*, é uma doença comum nos idosos devido ao menor cuidado que estes apresentam com a higiene oral^{10,24}. Caracteriza-se por uma inflamação oral crónica, que pode originar a destruição dos tecidos que suportam a dentição. É capaz de originar uma inflamação sistémica, sendo neste caso possível detetar a presença de níveis elevados de marcadores inflamatórios na corrente sanguínea, como é o caso da Proteína C Reativa ou TNF- α . Existe a hipótese de que a inflamação crónica verificada aumenta a suscetibilidade do doente para desenvolver outras doenças inflamatórias, tais como a DA (Figura 5)^{10,11}.

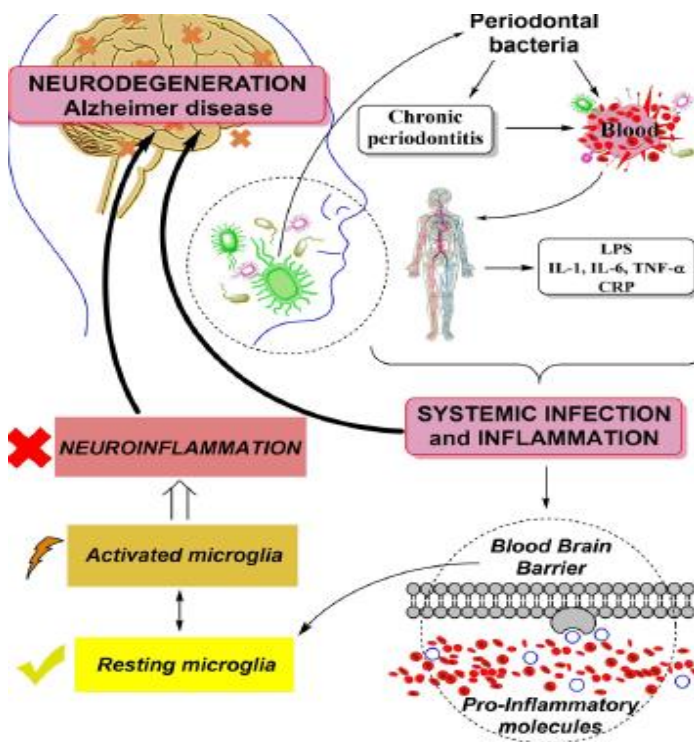


FIGURA 5. Relação da Periodontite com a Doença de Alzheimer. (Adotado de 10)

O processo infeccioso e inflamatório local, induz a ativação da resposta imunológica, com produção de citocinas pro-inflamatórias. A cronicidade da infecção conduz a uma inflamação sistémica, capaz de afetar a integridade da BHE. A própria bactéria ou as citocinas atingem o cérebro e ativam a microglia, resultando em processos que contribuem para a neuroinflamação. A periodontite descontrolada pode exacerbar a neuroinflamação verificada na DA^{10,11}.

Estabeleceu-se também uma associação entre a DA e outras bactérias, tais como a *Chlamydia pneumoniae* ou o *Helicobacter pylori*²⁴. *C. pneumoniae* é uma bactéria intracelular, que se pensa ser capaz de resistir ao reconhecimento imune e à fusão com lisossomas. O

seu DNA foi detetado em cerca de 90% dos doentes de Alzheimer analisados. Demonstrou-se existir uma relação entre as complicações pela infeção desta bactéria e o desenvolvimento de demência. Por outro lado, anticorpos contra *Helicobacter pylori*, microorganismo causador de úlceras ou cancro gástrico, foram detetados no plasma e LCR dos doentes de Alzheimer¹⁰. A sua presença significa um aumento no risco de desenvolver demência no futuro, de acordo com um estudo realizado ao longo de 20 anos. A incubação de *Helicobacter pylori* em murganhos levou a um aumento na produção de A β 42 e a um défice a nível da memória e da orientação espacial. A inflamação gástrica provocada é responsável pela produção de citocinas inflamatórias e um estado generalizado de inflamação²⁴.

Para além de bactérias detetaram-se também proteínas fúngicas, nomeadamente de *Candida albicans*, *Syncephalastrum racemosum* ou *Candida famata*¹⁰, e ainda vários vírus pertencentes à família *Herpesviridae*, como é o caso de HSV-1, HSV-2, CMV ou HHV-6 no cérebro de doentes de Alzheimer. Estes encontram-se associados às placas senis de peptídeo β -amiloide, em quantidades elevadas^{10,24}. Uma percentagem superior a 90% da população mundial encontra-se infetada com estes vírus, que conseguem escapar ao reconhecimento pelo sistema imunológico e permanecer latentes no gânglio trigeminal. Uma vez em estado latente, a infeção é assintomática e o vírus não replica, mas a reativação pode ocorrer após condições de imunodeficiência, de stress, com o envelhecimento e com uma infeção periférica. O declínio do sistema imunitário é mais comum na população idosa, o que explica também a maior proporção de vírus encontrada nesta faixa etária, comparativamente às restantes^{3,4,10}.

A reativação de HSV-1 pode resultar em sintomas insignificantes ou mais graves, como é o caso da Encefalite Herpética. Esta, caracteriza-se por afetar as mesmas regiões do cérebro que a DA, ou seja, o hipocampo e os lóbulos frontal e temporal³. A encefalite causa alterações graves, num curto espaço de tempo, enquanto que as alterações devidas à DA são graduais e ocorrem ao longo de vários anos. Indivíduos que sobreviveram a estados graves de encefalite sofrem de perda de memória, o que coincide com a principal característica da DA, permitindo relacionar as duas doenças^{4,10}. Pensa-se que a recorrência destes eventos, ao longo de toda a vida, conduz à acumulação de A β e conseqüente dano irreversível das estruturas cerebrais. De facto, a adição de HSV-1 a culturas celulares contribuiu para uma produção aumentada do A β , principalmente do A β 42. Posteriormente, a adição de A β 42 à cultura provocou um aumento na produção de citocinas pro-inflamatórias, que poderão contribuir para o estado de neuroinflamação. Esta situação torna-

se pior com a idade, quando a microglia se torna menos eficiente na eliminação de A β . Deste modo, indivíduos infetados com HSV-1 poderão ter um maior risco de desenvolver a DA⁴.

As culturas celulares, infetadas com HSV-1, originaram maiores quantidades de A β 40 e A β 42, assim como de enzimas metabolizadoras de APP, relativamente à cultura controlo. As enzimas implicadas na fosforilação da tau também sofreram um aumento²⁴. Quando estas células foram expostas a HSV-1, na presença e na ausência de um inibidor da β -secretase, os cenários foram diferentes. Na presença do inibidor verifica-se uma robusta replicação do vírus, que contrasta com a inibição da sua replicação, quando não há interferência na enzima. Isto sugere o envolvimento de A β na replicação do vírus, como foi referido previamente^{4,24}.

A combinação entre a existência de HSV-1 e do alelo E4 no gene da APOE, aumenta o risco de desenvolver a DA. A teoria consiste no facto de que a APOE compete com o vírus para se ligar aos recetores existentes à superfície celular, no entanto APOE4 é a isoforma que apresenta menor poder competitivo. Como resultado, os portadores deste alelo apresentam maior quantidade de vírus nas células, associada a uma resposta imunológica mais exacerbada²⁴. Por outro lado, indivíduos infetados com CMV foram seguidos durante 4 anos, e aqueles que apresentaram um nível de anticorpos IgG mais elevado, experimentaram uma taxa de declínio cognitivo mais significativo. De uma forma geral, quanto mais precoce a idade de contaminação, maior o número de reativações ao longo da vida e maior o risco de desenvolver défice cognitivo, no futuro²⁴.

O vírus do HIV infeta as células CD4+, afetando a resposta imunológica e abrindo caminho para infeções oportunistas. Este vírus consegue infetar os macrófagos e os linfócitos e atravessar a BHE, através do mecanismo Trojan Horse, atingindo também a microglia e os astrócitos. Estas células funcionam como reservatório e garantem a cronicidade da infeção⁴⁵.

O vírus pode originar défices cognitivos designados, de uma forma geral, por HAND. Os HAND podem ser divididos em vários níveis de acordo com a gravidade apresentada, desde alterações neurológicas assintomáticas até ao estado de demência denominado HAD. Desde que foi introduzida a terapêutica antirretroviral no controlo da infeção, que a progressão da HAD se tem demonstrado bastante lenta, sendo que atualmente raramente é detetada. A HAD assemelha-se clínica e patologicamente com a DA, verificando-se perda de memória e dificuldade na aprendizagem e capacidade de expressão. Nestes doentes, foi também detetada a presença de placas senis e aglomerados de proteína tau, a nível cerebral. No LCR, os níveis de A β 42 encontravam-se diminuídos, contrastando com os níveis elevados de p-tau. Adicionalmente, verifica-se alteração da permeabilidade da BHE em ambas as patologias⁴⁵.

7. Terapêutica / Prevenção

7.1. TERAPÊUTICA ATUAL

O tratamento disponível e utilizado na DA, baseia-se na regulação dos níveis dos neurotransmissores glutamato e acetilcolina, que se encontram alterados na doença. Os fármacos atuam nos sintomas, observando-se uma estabilização do estado de demência. No entanto, não apresentam ação na prevenção ou reversão do estado neurodegenerativo⁵.

As 2 classes de fármacos aprovadas são os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas dos recetores NMDA. Os primeiros diminuem a degradação da acetilcolina e consequentemente aumentam o tempo de permanência do neurotransmissor na fenda sináptica e a neurotransmissão colinérgica. Esta classe de fármacos inclui o Donepezilo, a Rivastigmina e a Galantamina¹³. Os recetores NMDA são ativados pelo Glutamato que é o principal neurotransmissor excitatório do SNC. A ativação crónica dos recetores NMDA, resulta num estado de excitotoxicidade e neurodegeneração que pode ser regulado pela Memantina, único fármaco representante da segunda classe e que é um antagonista dos recetores NMDA. A combinação terapêutica das 2 classes é comum e resulta num efeito sinérgico e consequente estabilização moderada da doença^{13,15}.

Nos doentes podem coexistir sintomas tais como agitação, psicose, alucinações, depressão, apatia e distúrbios do sono. Estes sintomas afetam a qualidade de vida do paciente e contribuem para a perda de independência e necessidade constante da ajuda de um cuidador. Muitas vezes, a severidade dos sintomas implica a administração terapêutica de psicotrópicos¹³.

7.2. TERAPÊUTICA ANTIMICROBIANA

A associação existente entre uma infeção crónica por determinado microorganismo e o desenvolvimento da DA levou à realização de estudos clínicos, para analisar o possível benefício de tratamentos antimicrobianos²⁴.

Relativamente às infeções virais, o principal agente utilizado na clínica é o Aciclovir. Este fármaco apresenta a capacidade de atravessar a BHE e tem como alvo as células infetadas, onde existe replicação viral. É considerado isento de toxicidade, pois não é capaz de atuar nas células saudáveis¹⁰. Verifica-se uma diminuição na incidência de demência em grupos experimentais, comparativamente aos grupos controlo, sem tratamento, quando ambos apresentam HSV-I ou VZV. A administração do tratamento, mesmo que por curtos períodos de tempo, evita ou diminui a progressão da doença, no entanto, o efeito protetor revelou-se superior quanto maior o período de administração. Os medicamentos

antirretrovirais devem ser administrados antes do aparecimento dos sintomas de demência⁴⁶.

As vacinas, uma vez que impedem a instalação do vírus, são mais eficazes e atuam na prevenção da doença¹⁰. Foi desenvolvida experimentalmente uma vacina com uma mistura de glicoproteínas do HSV-I que demonstrou efeito protetor contra a infecção por HSV-I no cérebro de murganhos. A latência do vírus é reduzida em animais que foram infetados a nível periférico pelo vírus. Futuramente, de acordo com esta teoria, o desenvolvimento de uma vacina humana poderia prevenir o desenvolvimento de alguns casos da DA²⁴.

No caso do vírus Influenza, quando um indivíduo se encontra infetado, o facto de lhe ser administrada a vacina ou o tratamento antiviral pode ajudar na prevenção de complicações neurológicas provocadas pelo vírus. Esta conclusão é retirada dos resultados de um ensaio clínico, que confirmam que os animais aos quais não foi administrada a vacina ou o tratamento, desenvolveram sintomas neurodegenerativos, contrariamente aos restantes⁴⁰.

Quanto às infeções bacterianas causadas por *Chlamydomphila pneumoniae*, o tratamento com Moxifloxacina, em estudos in vivo com murganhos, demonstrou uma diminuição no número de placas de A β até níveis semelhantes aos verificados no grupo controlo, não infetado. Aqueles que não foram submetidos a tratamento, apresentam 8 a 9 vezes mais placas senis. Em doentes de Alzheimer, infetados com *Helicobacter pylori*, a terapia tripla (Claritromicina, Amoxicilina e Omeprazol), com consequente erradicação da bactéria, resultou numa melhoria dos parâmetros cognitivos e funcionais ao fim de 2 anos, quando comparados com o grupo de doentes que não foi tratado²⁴.

7.3. TERAPÊUTICA ANTI-INFLAMATÓRIA

Os Anti-Inflamatórios Não Esteróides (AINE's) atuam como inibidores da ciclooxigenase, reduzindo as concentrações de mediadores inflamatórios. A atenuação do processo inflamatório diminui a produção de A β . Pensa-se que o uso a longo prazo destes fármacos poderá diminuir o risco de desenvolver DA quando utilizados em estados precoces da doença. De facto, indivíduos com doença inflamatória crónica, como é o exemplo da artrite reumatoide, medicados com AINE'S, apresentaram uma redução em cerca de 50% no risco de desenvolver futuramente a DA. No entanto não foi evidenciado qualquer efeito, quando utilizados em indivíduos que já possuíam a doença^{10,29,47}.

Outros fármacos anti-inflamatórios encontram-se em ensaios clínicos, como é o exemplo de ALZT-OPI, um tratamento combinado de ibuprofeno e cromolina. A cromolina é um composto que suprime a libertação de citocinas, reduzindo também a agregação e os

níveis de A β . O ibuprofeno, para além de ser um AINE's, funciona como modulador da γ -secretase¹⁷.

Por outro lado, o Donepezilo, um inibidor da acetilcolinesterase, demonstrou uma atividade anti-inflamatória uma vez que o aumento do nível de acetilcolina e a estimulação dos recetores colinérgicos nas células da glia tem como consequência uma diminuição da libertação de citocinas. Foi demonstrado efeito na diminuição nos níveis de TNF- α e supressão na expressão de iNOS, em culturas com microglia. O Donepezilo possui também atividade contra a geração de radicais livres e peroxidação lipídica, contribuindo para um efeito neuroprotetor. Este efeito poderá ser uma característica comum dos inibidores da acetilcolinesterase, sendo mais pronunciado quando a dose administrada é superior à atualmente instituída nos tratamentos¹⁰.

8. Conclusão

É essencial investigar e identificar os fatores de risco associados à DA, por forma a assegurar o desenvolvimento de estratégias preventivas que resultem numa diminuição da incidência da doença¹¹.

Os tratamentos em investigação focam-se principalmente em A β , no entanto, apresentaram até à data pouca eficácia. Atuar na deposição de A β após o aparecimento dos sintomas revela-se ineficaz na melhoria cognitiva dos doentes. Quando o alvo é o peptídeo β -amiloide, a administração deverá ser realizada preferencialmente na fase inicial da doença, por forma a apresentar uma ação preventiva, uma vez que a lenta deposição do peptídeo se inicia décadas antes do aparecimentos dos primeiros sintomas. Contudo, o peptídeo não deverá ser totalmente erradicado, para não privar o cérebro do seu efeito antimicrobiano, entre outros⁷.

No entanto, tendo como base a hipótese da etiologia infecciosa da DA, a medicação antimicrobiana combinada com os agentes anti-inflamatórios poderá ser uma opção benéfica. O desenvolvimento de vacinas seria uma forma plausível de reduzir a infeção primária ou a reativação, prevenindo o desenvolvimento da doença. O alvo são os microorganismos, e esta poderá ser a forma mais eficaz de atuar na neuroinflamação. Diminuindo a produção de moléculas pro-inflamatórias, impede-se a acumulação de A β e a hiperfosforilação de tau. O tratamento diminuiria também o dano neuronal e a morte celular²⁴. O tipo de terapia antimicrobiana, a combinação com um anti-inflamatório, a fase da doença em que se deve administrar, assim como a duração do tratamento, são fatores a analisar cuidadosamente⁴⁶.

Os vários estudos analisados convergem no sentido de que atuar a nível do microorganismo e da inflamação, pode diminuir o risco de desenvolver a DA. As estratégias previamente apresentadas, encontram-se em ensaios clínicos, não sendo ainda possível observar o impacto que estas podem ter na doença. No entanto, é essencial explorar todo o tipo de possibilidade que possa ser considerado um fator de risco e prosseguir as investigações, no sentido de descobrir um tratamento realmente eficaz para este tipo de demência, que atinge um número cada vez maior de indivíduos e compromete severamente a sua qualidade de vida.

9. Referências Bibliográficas

1. GUERRIERO, F.; SGARLATA, C.; FRANCIS, M.; MAURIZI, N.; FARAGLI, A.; PERNA, S.; RONDANELLI, M.; ROLLONE, M.; RICEVUTI, G. – **Neuroinflammation, immune system and Alzheimer disease: searching for the missing link.** *Aging Clinical and Experimental Research.* 29 (2016) 821-831.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Dementia.** 2019 [Consultado a 13 de março de 2019] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
3. BOURGADE, K.; GARNEAU, H.; GIROUX, G.; LE PAGE, A.; BOCTI, C.; DUPUIS, G.; FROST, E.H.; FULOP, T. – **β -Amyloid peptides display protective activity against the human Alzheimer's disease-associated herpes simplex virus-1.** *Biogerontology.* 16 (2014) 85-98.
4. BOURGADE, K.; LE PAGE, A.; BOCTI, C.; WITKOWSKIC, J.M.; DUPUIS, G.; FROST, E.H.; FULOP, T. – **Protective Effect of Amyloid- Peptides Against Herpes Simplex Virus-1 Infection in a Neuronal Cell Culture Model.** *Journal of Alzheimer's Disease.* 50 (2016) 1227-1241.
5. LIM, S.L.; RODRIGUEZ-ORTIZ, C.J.; KITAZAWA, M. – **Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease.** *Microbes and Infection.* 17 (2015) 549-556.
6. FULOP, T.; ITZHAKI, R.F.; BALIN, B.J.; MIKLOSSY, J.; BARRON, A.E. – **Role of Microbes in the Development of Alzheimer's Disease: State of the Art – An International Symposium Presented at the 2017 IAGG Congress in San Francisco.** *Frontiers in Genetics.* 9 (2018) 1-16.
7. MOIRA, R.D.; LATHEB, R.; TANZI, R.E. – **The antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease.** *Alzheimer's and Dementia.* 14 (2018) 1602-1614.
8. SMALL, D.H.; CAPPAL, R. – **Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: a centennial perspective.** *Journal of Neurochemistry.* 99 (2006) 708-710.

9. BONDI, M.W.; EDMONDS, E.C.; SALMON, D.P. – **Alzheimer’s Disease: Past, Present, and Future.** Journal of the International Neuropsychological Society. 23 (2017) 818-831.
10. ASHRAF, G.M.; TARASOV, V.V.; MAKHMUTOVA, A.; CHUBAREVM V.N.; AVILA-RODRIGUEZ, M.; BACHURIN, S.O.; ALIEV, G.; - **The Possibility of an Infectious Etiology of Alzheimer Disease.** Molecular Neurobiology. (2018).
11. TEIXEIRA, F.B.; SAITO, M.T.; MATHEUS, F.C.; PREDIGER, R.D.; YAMADA, E.S.; MAIAS, C.S.F.; LIMA, R.R. – **Periodontitis and Alzheimer’s Disease: A Possible Comorbidity between Oral Chronic Inflammatory Condition and Neuroinflammation.** Frontiers in Aging Neuroscience. 9 (2017) 1-9.
12. ALZHEIMER PORTUGAL – **Prevalência da Doença.** [Consultado a 15 de março de 2019] Disponível em: <http://alzheimerportugal.org/pt/prevalencia>
13. MASTERS, C.L.; BATEMAN, R.; BLENNOW, K.; ROWE, C.C.; SPERLING, R.A.; CUMMINGS, J.L. – **Alzheimer’s Disease.** Nature Reviews Disease Primers. 1 (2015).
14. CALDERON-GARCIDUEÑAS, A.L.; DUYCKAERTS, C. – **Alzheimer Disease.** Handbook of Clinical Neurology. 145 (2018) 325-337.
15. KOCAHAN, S.; DOGAN, Z. – **Mechanisms of Alzheimer’s Disease Pathogenesis and Prevention: The Brain, Neural Pathology, N-methyl-D-aspartate Receptors, Tau Protein and Other Risk Factors.** Clinical Psychopharmacology and Neuroscience. 15 (2017) 1-8.
16. POLANCO, J.; LI, C.; BODEA, L.; MARTINEZ-MARMOL, R.; MEUNIER, F.; GOTZ, J. - **Amyloid- β and tau complexity – towards improved biomarkers and targeted therapies.** Nature Reviews Neurology. 14 (2018) 22-40.
17. KIKUCHI, K.; KIDANA, K.; TATEBE, T.; TOMITA, T. – **Dysregulated metabolism of the amyloid- β protein and therapeutic approaches in Alzheimer disease.** Journal of Cellular Biochemistry. 118 (2017) 4183-4190.
18. LE PAGE, A.; DUPUIS, G.; FROST, E.; LARBI, A.; PAWELEC, G.; WITKOWSKI, J.; FULOP, T. – **Role of the peripheral innate immune system in the**

- development of Alzheimer's disease.** *Experimental Gerontology.* 107 (2017) 59-66.
19. SCHELTENS, P.; BLENNOW, K.; BRETELER, M.M.B.; STROOPER, B.; FRISONI, G.B.; SALLOWAY, S.; VAN DER FLIER, W.M. – **Alzheimer Disease.** *The Lancet.* 388 (2016) 505-517.
 20. WANG, Y.; MANDELKOW, E. – **Tau in physiology and pathology.** *Nature Reviews Neuroscience.* 17 (2016) 5-21.
 21. SULTAN, A.; NESSLANY, F.; VIOLET, M.; BÉCARD, S.; LOYENS, A.; TALAHARI, S.; MANSUROGLU, Z.; MARZIN, D.; SERGEANT, N.; HUMEZ, S.; COLIN, M.; BONNEFOY, E.; BUEÉ, L.; GALAS, M.C. – **Nuclear Tau, a Key Player in Neuronal DNA Protection.** *Journal of Biological Chemistry.* 286 (2010) 4566-4575.
 22. GAO, Y.; TAN, L.; YU, J.T.; TAN, L. – **Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies.** *Current Alzheimer Research.* 15 (2018) 283-300.
 23. KINNEY, J.W.; BEMILLER, S.M.; MURTISHAW, A.S.; LEISGANG, A.M.; LAMB, B.T. - **Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease.** *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions.* 4 (2018) 575-590.
 24. HARRIS, S.A.; HARRIS, E. – **Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease.** *Journal of Alzheimer's Disease,* 48 (2015) 319-353.
 25. SCHMUKLER, E.; MICHAELSON, D.M.; KRARMARSKI, R. – **The Interplay Between Apolipoprotein E4 and the Autophagic–Endocytic–Lysosomal Axis.** *Molecular Neurobiology.* 55 (2018) 6863-6880.
 26. LIU, C.; KANEKIYO, T.; XU, H.; BU, G. – **Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy.** *Nature Reviews Neurology.* 9 (2013) 106-118.
 27. ZHAO, N.; LIU, C.; QIAO, W.; BU, G. – **Apolipoprotein E, Receptors and Modulation of Alzheimer's Disease.** *Biological Psychiatry.* 83 (2018) 347-357.

28. WANG, M.M.; MIAO, D.; CAO, X.P; TAN, L.; TAN, L. – **Innate immune activation in Alzheimer’s disease.** *Annals of Translational Medicine.* 6 (2018) 177-177.
29. HENEKA, M.; CARSON, M.; KHOURY, J.; LANDRETH, G.; BROSSERON, F; FEINSTEIN, D.; JACOBS, A.; WYSS-CORAY, T.; VITORICA, J.; RANSOHOFF, R.; HERRUP, K.; FRAUTSCHY, S.; FINSEN, B.; BROWN, G.; VERKHRATSKY, A.; YAMANAKA, K.; KOISTINGHO, J.; LATZ, E.; HALLE, A.; PETZOLD, G.; TOWN, T.; MORGAN, D.; SHINOHARA, M.; PERRY, V.; HOLMES, C.; BAZAN, N.; BROOKS, D.; HUNOT, S.; JOSEPH, B.; DEIGENDESCH, N.; GARASCHUK, O.; BODDEKE, E.; DINARELLO, C.; BREITNER, J.; COLE, G.; GOLENBOCK, D.; KUMMER, M. – **Neuroinflammation in Alzheimer’s Disease.** *Lancet Neurology.* 14 (2015) 388-405.
30. ITZHAKI, R.; LATHE, R.; BALIN, B.; BALL, M.; BEARERE, E.; BRAAK, H.; BULLIDO, M.; CARTER, C.; CLERIC, M.; COSBY, S.; DEL TREDICI, K.; FIELD, H.; FULOP, T.; GRASSI, C.; GRIFFIN, W.; HAAS, J.; HUDSON, A.; KAMER, A.; KELL, D.; LICASTRO, F.; LETENNEUR, L.; LÖVHEIM, H.; MANCUSO, R.; MIKLOSSY, J.; OTTH, C.; PALAMARA, A.; PERRY, G.; PRESTON, C.; PRETORIUSA, E.; STRANDBERG, T.; TABEL, N.; TAYLOR-ROBINSON, S.; WHITTUM-HUDSON, J. – **Microbes and Alzheimer’s Disease.** *Journal of Alzheimer’s Disease.* (2016) 3-8.
31. EIMER, W.A.; KUMAR, D.; SHANMUGAM, N.; RODRIGUEZ, A.S.; MITXHELL, T.; WASHICOSKY, K.J.; GYORGY, B.; BREAKFIELD, X.O.; TANZI, R.E.; MOIR, R.D. – **Alzheimer’s Disease-Associated b-Amyloid Is Rapidly Seeded by Herpesviridae to Protect against Brain Infection.** *Neuron.* 99 (2018) 56-63.
32. KUMAR, D.; CHOU, S.H.; WASHICOSKY, K.J.; EIMER, W.A.; TUCKER, S.; GHOFRANI, J.; LEFKOWITZ, A.; MCCOLL, G.; GOLDSTEIN, L.E.; TANZI, R.E.; MOIR, R.D. – **Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer’s disease.** *Science Translational Medicine.* 8 (2016) 340-372.
33. WHITE, M.R.; KANDEL, R.; TRIPATHI, S.; CONDON, D.; QI, L.; TAUBENBERGER, J.; HARTSHORN, K.L. – **Alzheimer’s Associated b-Amyloid Protein Inhibits**

- Influenza A Virus and Modulates Viral Interactions with Phagocytes.** Plos One. 9 (2014) 1-9.
34. RANSOHOFF, R.; ENGELHARDT, B. – **The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system.** Nature Reviews Immunology. 12 (2012) 623-635.
 35. ZENARO, E.; PIACENTINO, G.; CONSTANTIN, G. – **The blood-brain barrier in Alzheimer's disease.** Neurobiology of Disease. 107 (2016) 41-56.
 36. SWEENEY, M.; SAGARE, A.; ZLOKOVIC, B. – **Blood–brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders.** Nature Reviews Immunology. 14 (2018) 133-150.
 37. DE CHIARA, G.; MARCOCCI, M.; SGARBANTI, R.; CIVITELLI, L.; RIPOLI, C.; PIACENTINI, R.; GARACI, E.; GRASSI, C.; PALAMARA, A. – **Infectious Agents and Neurodegeneration.** Molecular Neurobiology. 46 (2012) 614-638.
 38. KRISTENSSON, K. – **Microbes' roadmap to neurons.** Nature Reviews Neuroscience. 12 (2011) 345-357.
 39. KIM, K. – **Mechanisms of microbial traversal of the blood–brain barrier.** Nature Reviews Immunology. 6 (2008) 625-634.
 40. YEAGER, A. – **Can the Flu and Other Viruses Cause Neurodegeneration?** The Scientist. (2019) [Acedido a 5 de abril de 2019] Disponível em: <https://www.the-scientist.com/features/can-the-flu-and-other-viruses-cause-neurodegeneration--65498>
 41. HENEKA, M.; KUMMER, M., LATZ, E. – **Innate immune activation in neurodegenerative disease.** Nature Reviews Immunology. 14 (2014) 463-477.
 42. HICKMAN, S.; ALLISON, E.; KHOURY, J. – **Microglial Dysfunction and Defective Amyloid Clearance Pathways in Aging Alzheimer's Disease Mice.** Journal of Neuroscience. 28 (2008) 8354-8360.
 43. HEPPNER, F.; RANSOHOFF, R.; BECHER, B. – **Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease.** Nature Reviews Neuroscience. 16 (2015) 358-372.

44. HENEKA, M.T.; GOLENBOCK, D.T.; LATZ, E. – **Innate immunity in Alzheimer’s disease.** *Nature Immunology*. 16 (2015) 229-236.
45. CANET, G. DIAS, C.; GABELLE, A.; SIMONIN, Y.; GOSSELET, F.; MARCHIS, N.; MAKINSON, A.; TUAILLON, E.; VAN DE PERRE, P.; GIVALOIS, L.; SALINAS, S. – **HIV Neuroinfection and Alzheimer’s Disease: Similarities and Potential Links?** *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 12 (2018) 1-13.
46. ITZHAKI, R.F. – **Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer’s Disease.** *Frontiers in Aging Neuroscience*. 10 (2018) 1-11.
47. MCGEER, P.; GUO, J.; LEE, M.; KENNEDY, K.; MCGEER, E. – **Alzheimer’s Disease Can Be Spared by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.** *Journal of Alzheimer Disease*. 62 (2018) 1219-1222.