



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Devora dos Santos Cavaleiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A neuroinflamação na doença de Alzheimer e as alterações da barreira hematoencefálica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Doutora Marília Rocha, da Dra. Teresa Barreiro e da Professora Doutora Armanda Emanuela Castro Santos apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Faculdade de Farmácia
da Universidade de Coimbra

Devora dos Santos Cavaleiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A neuroinflamação na doença de Alzheimer e as alterações da barreira hematoencefálica” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Doutora Marília Rocha, da Dra. Teresa Barreiro e da Professora Doutora Armanda Emanuela Castro Santos e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

1 2 9 0



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Devora dos Santos Cavaleiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014212870, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “A neuroinflamação na doença de Alzheimer e as alterações da barreira hematoencefálica” apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2019

Devora dos Santos Cavaleiro

(Devora dos Santos Cavaleiro)

Agradecimentos

Começo por dar um agradecimento especial à minha família, em especial aos meus pais e irmã, por me acompanharem, serem um suporte e exemplo para mim. Sem eles nada seria possível, todo o apoio que desde sempre me foi dado, tornou este dia possível. Se hoje sou quem sou, a vós o devo!

Queria também agradecer a todos os meus amigos, por toda a compreensão e paciência demonstrada. Ao longo destes 5 anos, foram um grande apoio, razão de muitos sorrisos e grandes memórias. Sem esquecer das melhores colegas de casa que podia ter pedido, é com muito carinho que guardo todos os momentos incríveis que vivi. A minha estadia em Coimbra não teria sido a mesma sem vocês!

Uma das pessoas mais incríveis que Coimbra me deu, a minha madrinha de curso, que sempre esteve comigo nos melhor e piores momentos, suportando-me nas minhas inseguranças, e dificuldades, tentando aconselhar-me da melhor forma, sendo uma verdadeira melhor amiga. Obrigada por nunca me abandonares!

Quero agradecer a toda a equipa da farmácia Barreiro, e também à minha colega de estágio, por todo o companheirismo e simpatia, foi um prazer trabalhar convosco.

Também não podia deixar de agradecer aos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e toda a sua equipa, por se ter disponibilizado a acolher-me e, desta forma, ter contribuído para a minha formação profissional.

Por fim, quero agradecer aos professores da FFUC que contribuíram para a minha formação, em especial à Professora Doutora Armanda Santos, a quem escolhi para ser minha orientadora. Agradeço a disponibilidade, as sugestões e a paciência demonstrada ao longo da elaboração desta monografia.

Índice

Parte I

| | |
|--|----|
| Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar | 6 |
| Lista de Abreviaturas..... | 7 |
| 1. Introdução..... | 8 |
| 2. Análise SWOT da realização do estágio hospitalar..... | 9 |
| 2.1. Forças - <i>Strengths</i> | 9 |
| 2.2. Fraquezas - <i>Weakness</i> | 12 |
| 2.3. Oportunidades - <i>Opportunities</i> | 13 |
| 2.4. Ameaças - <i>Threats</i> | 14 |
| 3. Conclusão | 15 |
| 4. Referências Bibliográficas..... | 16 |
| 5. Anexos | 17 |

Parte II

| | |
|---|----|
| Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária..... | 27 |
| Lista de Abreviaturas..... | 28 |
| 1. Introdução..... | 29 |
| 2. Análise SWOT da realização do estágio em farmácia comunitária..... | 30 |
| 2.1. Forças - <i>Strengths</i> | 30 |
| 2.2. Fraquezas - <i>Weakness</i> | 34 |
| 2.3. Oportunidades - <i>Opportunities</i> | 34 |
| 2.4. Ameaças - <i>Threats</i> | 35 |
| 3. Conclusão | 36 |
| 4. Referências Bibliográficas..... | 37 |
| 5. Anexos | 38 |

Parte III

| | |
|--|----|
| A neuroinflamação na doença de Alzheimer e as alterações da barreira hematoencefálica..... | 44 |
| Lista de Abreviaturas..... | 45 |
| Resumo..... | 47 |
| Abstract..... | 47 |
| 1. Introdução..... | 48 |
| 2. Patogénese da doença de Alzheimer | 49 |
| 2.1. Principais fatores de risco da patologia..... | 49 |
| 2.1.2. TREM 2..... | 50 |
| 3. Formação e depuração do peptídeo beta amiloide | 51 |

| | | |
|--------|--|----|
| 4. | Sistema imunológico..... | 53 |
| 4.1. | Microglia | 54 |
| 5. | Neuroinflamação | 55 |
| 5.1. | Papel da microglia na neuroinflamação na DA | 55 |
| 5.2. | Marcadores imunológicos | 59 |
| 6. | Barreira hematoencefálica | 59 |
| 6.1. | O papel da BHE na patogénese da DA | 61 |
| 6.2. | Marcadores da degradação da BHE..... | 62 |
| 6.2.1. | Quociente de albumina..... | 62 |
| 6.2.2. | Níveis de fibrinogénio..... | 63 |
| 6.3. | Avaliação de cérebros humanos <i>post-mortem</i> | 63 |
| 7. | Terapias na DA..... | 64 |
| 7.1. | Terapêutica atual..... | 64 |
| 7.2. | Alterações no transporte da terapêutica na BHE..... | 64 |
| 7.3. | Novas alternativas terapêuticas | 65 |
| 8. | Conclusão | 68 |
| 9. | Referências Bibliográficas..... | 69 |

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

Orientado por Doutora Marília João Rocha

Lista de Abreviaturas

[18F]-FDG – 2-[18F] fluoro-2-desoxi-D-glucose.

CHUC – Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

FH – Farmácia Hospitalar.

PET – Tomografia por Emissão de Positrões.

SFH – Serviços Farmacêuticos Hospitalares.

SNS – Serviço Nacional de Saúde.

SWOT – *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats.*

I. Introdução

O presente relatório diz respeito ao estágio curricular realizado em farmácia hospitalar, que decorreu no período de 7 de janeiro a 28 de fevereiro de 2019, no Centro Hospitalar Universitário de Coimbra (CHUC). Durante este estágio, contactei com a realidade da prática farmacêutica, em contexto hospitalar, tendo oportunidade de conhecer, observar e executar tarefas em diversos setores como o setor da distribuição, ensaios clínicos, e farmacotecnia, segundo a calendarização em anexo (Tabela 1).

O CHUC é um centro hospitalar que resulta da fusão em 2011 dos Hospitais da Universidade de Coimbra, e sua maternidade (Maternidade Dr. Daniel de Matos) com o Centro Hospitalar de Coimbra (constituído por Hospital Central dos Covões, Maternidade Dr. Bissaya Barreto, Hospital Pediátrico) e o Hospital Psiquiátrico Sobral Cid [1]. Isto contribuiu para a melhoria da prestação de cuidados de saúde de elevada qualidade e distinção, sendo considerado um centro de referência para cardiologia de intervenção estrutural; cardiopatias congénitas; doenças hereditárias do metabolismo; implantes cocleares; oncologia a vários níveis: cancro do esófago, do reto, do testículo, hepatobilio/pancreático, sarcomas das partes moles e ósseos; transplantes cardíaco, hepático e renal; e entre outros [2].

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), funcionam em estreita ligação com os serviços médicos e de enfermagem, e têm como objetivo prestar cuidados de saúde, de máxima qualidade e segurança, a cada doente. Para isso, responsabilizam-se pela gestão do medicamento e outros produtos farmacêuticos, ao mesmo tempo que promovem a implementação e monitorização da política do medicamento, e asseguram a gestão dos medicamentos e dispositivos em ensaio clínico. Assim, os SFH do CHUC, como são parte integrante de um hospital central, tem disponível os seguintes setores: gestão e aprovisionamento, distribuição, farmacotécnica, ensaios clínicos [3].

Ao longo deste relatório, apresento uma análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*) das atividades desenvolvidas durante o estágio.

2. Análise SWOT da realização do estágio hospitalar

A análise SWOT inclui uma abordagem a nível externo e interno. A abordagem a nível externo, inclui as oportunidades e as eventuais ameaças, já a abordagem a nível interno, inclui os pontos fortes e os pontos fracos do estágio. A avaliação tem como ponto de vista o estagiário, e a aplicabilidade dos conhecimentos adquiridos ao longo da nossa formação académica no âmbito profissional da farmácia hospitalar [4].



Diagrama I – Análise SWOT, principais forças, fraquezas, oportunidades e ameaças.

2.1. Forças - Strengths

2.1.1. Hospital central de referência

A possibilidade de estagiar num hospital central de referência é uma mais-valia, uma vez que me permitiu contactar com serviços e tipos de patologias que não estão disponíveis em hospitais de menores dimensões.

2.1.2. Apresentações individuais

Durante o estágio foram apresentados os diferentes setores dos SFH pelos estagiários que aí desenvolveram as suas atividades, dando-me oportunidade de conhecer setores, em que não estagiei e atividades que não tive oportunidade fazer ou observar. Assim como, permitiu consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do estágio, pela apresentação dos mesmos aos colegas.

A apresentação do caso clínico permitiu um contacto mais direto e autónomo com o programa informático SGIM, para a recolha dos dados necessários à elaboração do mesmo (Documento I, em Anexo).

2.1.3. Caderno de estagiário

O caderno de estagiário apresentado pela Doutora Marília Rocha permitiu organizar melhor as atividades desenvolvidas ao longo do estágio, de forma a conhecer os pontos-chave dos diferentes setores.

O preenchimento deste documento era da responsabilidade do estagiário, e continha diversas atividades para resolver, alguns desses exemplos são apresentados em Anexo (Tabelas 3-5, 7-10).

2.1.4. Atividades desenvolvidas nos diversos SFH

a) Distribuição:

O regime de ambulatório permitiu-me não só contactar com doentes com diferentes condições de saúde, como também com medicamentos de cedência exclusiva hospitalar. Desta forma, consegui aprofundar a minha formação neste campo, uma vez que esta era muito superficial.

Realizei algumas consultas farmacêuticas sob tutoria, e tomei conhecimento da dinâmica de atividades e diversidade de pedidos atendidos: cedência de medicação para altas médicas, validação de prescrições externas de medicamentos biológicos, pedidos do programa de proximidade (mediante determinados critérios, os doentes podem ter acesso à medicação a partir de uma farmácia comunitária da sua proximidade), entre outros.

A observação da realização de validações de prescrições médicas, o preenchimento de formulários de justificação clínica, e a possibilidade de auxiliar na realização de tarefas

desenvolvidas pelos farmacêuticos, como por exemplo, a contagem do cofre de psicotrópicos e estupefacientes, e preparação dos pedidos de psicotrópicos e estupefacientes, estas atividades permitiram-me estabelecer um contacto com o funcionamento do setor, e entender o circuito do medicamento no ambiente hospitalar.

A lista completa de atividades desenvolvidas encontra-se em anexo (Tabela 2).

b) Ensaio Clínicos:

A possibilidade de conhecer este setor é um ponto forte, uma vez que o nosso contacto com o mesmo é muito limitado durante a nossa formação académica. Desta forma, permiti-me conhecer uma área de atuação farmacêutica diferente.

As atividades a que tive oportunidade de assistir foram: consulta farmacêutica, receção de encomenda, monitorização remota.

Contactei com alguns procedimentos, exemplo em anexo (Tabela 5), assim como a legislação que regula esta atividade, permitindo-me entender o circuito do medicamento experimental.

c) Farmacotecnia:

i) Unidade de Preparação de Citotóxicos

A possibilidade de estagiar na Unidade de Preparação de Citotóxicos permiti-me contactar na prática e aplicar alguns dos conhecimentos que foram adquiridos, relativamente a zonas estéreis.

A observação da validação de protocolos de quimioterapia, e de controlos durante a individualização e libertação de lotes, assim como as técnicas de manipulação por parte dos técnicos, permiti-me entender melhor o rigor subjacente a este tipo de preparações.

Adquiri conhecimentos sobre normas atuação em caso de extravasamento e derrame.

A distribuição de ambulatório de citotóxicos é semelhante à distribuição de ambulatório no edifício central, mas neste caso com um número mais restrito de doentes e patologias atendidas.

ii) Radiofarmácia

Observação da preparação e controlos de qualidade dos kits frios, para diagnóstico através da localização de gânglios sentinela, avaliação da perfusão cerebral, disfunções renais,

entre outros. Também tive a possibilidade de observar a preparação da dose para a administração de [18F]-FDG (2-[18F] fluoro-2-desoxi-D-glucose) para ser usada em Tomografia por Emissão de Positrões (PET).

iii) Unidade de Preparações Intravenosas

Observação da preparação de soros autólogos, bolsas nutritivas para doentes com necessidades especiais, algumas preparações para ensaios clínicos, doxorrubicina para a quimioembolia, entre outras. Relativamente ao procedimento da quimioembolia, tive a oportunidade de ver não só a preparação do fármaco como também a sua administração.

iv) Unidade de Preparações não estéreis

Observação da preparação por parte dos técnicos de farmácia de diversas preparações, como por exemplo, a que se encontra indicada na Tabela 7.

A lista completa de todas as atividades desenvolvidas, neste setor, encontra-se em Anexo (Tabela 6).

2.2. Fraquezas - *Weakness*

2.2.1. Duração do estágio

Considereei a duração do estágio em FH curta, uma vez que a duração de 280 horas, revelou-se muito limitante em termos de possibilidade de conhecer e ficar mais familiarizado com a dinâmica dos diversos setores, por forma a permitir uma maior autonomia nas atividades. Para além de que, dada a complexidade da estrutura dos SFH, a possibilidade de mais tempo, isso permitiria conhecer mais setores, e também por em prática conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do estágio, através das formações.

2.2.2. Abordagem superficial a nível do plano de estudos

Durante o estágio apercebi-me de algumas fragilidades em FH, pois apesar do plano de estudos ser muito abrangente, sinto que seria benéfico ter mais componente prática, nomeadamente em termos de manipulação. Além de que os medicamentos de uso exclusivo hospitalar e suas patologias associadas são apenas abordados de forma muito breve, não permitindo um grande nível de conhecimentos.

2.2.3. Estágio essencialmente observacional

O estágio foi essencialmente observacional, mas atendendo à duração do estágio e à complexidade do funcionamento dos SFH, estes fatores acabam por limitar a nossa participação de forma mais autónoma. Seria benéfico que a componente mais prática fosse mais abordada, ainda que com supervisão. Pois quando temos de enfrentar os problemas é que surgem as dúvidas.

2.3. Oportunidades - *Opportunities*

2.3.1. Apresentações em grupo

A apresentação da pesquisa sobre os anticorpos monoclonais e materiais de uso farmacêutico, permitiu consolidar e completar os conhecimentos adquiridos ao longo da nossa formação académica (Documento 2 e 3, em Anexo).

2.3.2. Observação de cintigrafias e PET

Durante a semana em que estive a fazer estágio no serviço de medicina nuclear tive a hipótese de observar a execução de alguns exames, que permitiram perceber os efeitos no organismo dos radiofármacos preparados, isto facilitou a perceção do seu efeito clínico.

2.3.3. Formação teórica sobre diversos serviços e setores

A possibilidade de termos apresentações por parte de profissionais dos diversos serviços, tentou colmatar a não possibilidade de estagiar nos mesmos e adquirir um maior nível de conhecimentos, uma vez que nos foi apresentado os diversos procedimentos e informações mais relevantes associados a eles associados.

Tive oportunidade de assistir às seguintes formações: ensaios clínicos, farmacotecnia, SGIM, gestão e aprovisionamento, farmacocinética de antibióticos, segundo a calendarização apresentada na Tabela I, em Anexo.

2.3.4. Formação prática de manipulação de misturas intravenosas

Durante o período de estágio na farmacotecnia participámos numa formação prática de manipulação de misturas intravenosas, onde simulámos a preparação de soluções de reconstituição e prontas, assim como a transferência de pequenos e grandes volumes.

2.4. Ameaças - *Threats*

2.4.1. Escassas oportunidades profissionais ao nível da FH

As limitações orçamentais impostas ao Serviço Nacional de Saúde (SNS) levam a que as oportunidades profissionais nesta área sejam muito limitadas, uma vez que o número de vagas é muito reduzido.

Esta situação pode prejudicar a qualidade dos serviços prestados devido à sobrecarga de trabalho atribuída a cada farmacêutico.

2.4.2. Contacto com o doente

O contacto do farmacêutico com o doente é muito limitado, exceto no caso da distribuição de ambulatório. Sugiro que uma maior proximidade seja benéfica para obter uma validação de prescrições mais personalizada e adaptada ao contexto clínico de cada doente. Para além de que seria benéfico que o farmacêutico tivesse um papel mais proactivo na realização da reconciliação da terapêutica, através de um contacto mais próximo com o doente.

3. Conclusão

Ao longo do percurso acadêmico sempre tive curiosidade sobre a carreira farmacêutica a nível hospitalar e através desta experiência muito enriquecedora, tanto a nível pessoal como profissional, tive oportunidade de conhecer esta vertente que não é muito dada a conhecer.

Através do estágio contactei com a dinâmica do hospital, e o circuito do medicamento, fazendo a interligação entre os diferentes serviços. O setor da distribuição permite uma maior visibilidade do papel do farmacêutico, mas a farmácia também tem o seu peso, uma vez que apesar da diversidade de fármacos disponíveis no mercado, nem todas as necessidades estão satisfeitas. A multiplicidade de funções do farmacêutico leva à sua diferenciação, atuando desde a validação das prescrições médicas, até mesmo à cedência dos medicamentos e sua manipulação.

O conhecimento adquirido sobre a prática farmacêutica e medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar serão uma mais-valia na minha formação como futura farmacêutica.

4. Referências Bibliográficas

1. CHUC – Relatório & Contas, 2016. [Consult. 8 fev. 19]. Disponível em: http://www.chuc.min-saude.pt/media/relatorios_contas/2016/Relatorio_e_Contas_CHUC_2016.pdf
2. CHUC – Centros de referência, 2019. [Consult. 8 fev. 19]. Disponível em: <http://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centros-de-referencia.php>
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962, 1962.
4. HARRISON, Jeffrey P. – Strategic Planning and SWOT analysis. **Essentials of Strategic Planning in Healthcare**. 1:12, (2010), 91–108.

5. Anexos

Tabela 1 – Cronograma do estágio.

| Setor dos Serviços Farmacêuticos | Período de tempo |
|---|---------------------------------------|
| <i>Estágio no setor da distribuição</i> | 7 de janeiro a 1 de fevereiro de 2019 |
| <i>Formação sobre ensaios clínicos</i> | 15 de janeiro de 2019 |
| <i>Formação farmacotecnia</i> | 16 de janeiro de 2019 |
| <i>Formação sobre SGIM</i> | 17 de janeiro de 2019 |
| <i>Estágio no setor dos ensaios clínicos</i> | 29 e 30 de janeiro de 2019 |
| <i>Formação sobre gestão e aprovisionamento</i> | 30 de janeiro de 2019 |
| <i>Apresentação dos setores feita por estagiários</i> | 31 de janeiro de 2019 |
| <i>Estágio na Unidade de Preparação de Citotóxicos</i> | 4 a 8 de fevereiro de 2019 |
| <i>Formação sobre farmacocinética</i> | 6, 18 e 19 de fevereiro de 2019 |
| <i>Estágio na radiofarmácia</i> | 11 a 15 de fevereiro de 2019 |
| <i>Estágio na Unidade de Misturas Intravenosas</i> | 18 a 28 de fevereiro de 2019 |
| <i>Apresentação do caso clínico e do trabalho de grupo</i> | 25 de fevereiro de 2019 |
| <i>Formação prática de manipulação de misturas intravenosas</i> | 27 de fevereiro de 2019 |
| <i>Apresentação do relatório</i> | 27 de fevereiro de 2019 |

Tabela 2 – Atividades desenvolvidas no setor da distribuição.

| Assinalar as atividades desenvolvidas | Observações |
|---|-----------------------|
| <i>Conhecer a organização geral da unidade: circuitos de Internamento e Ambulatório.</i> | X |
| <i>Conhecer a legislação vigente e os procedimentos da unidade: medicamentos especiais, cedências em ambulatório, etc.</i> | X |
| <i>Conhecer e participar ativamente na cedência de medicamentos especiais.</i> | X |
| <i>Conhecer e trabalhar autonomamente no sistema informático para validar, ceder medicação, atender pedidos.</i> | X |
| <i>Conhecer e participar na utilização dos sistemas automáticos de distribuição: consis, pyxis, fds, kardex ou megadosis.</i> | X CONSIS, KARDEX, FDS |
| <i>Participar na revisão de stock de armazém e seus prazos de validade: quer na farmácia, quer em enfermarias. Verificando quantidades e correta arrumação.</i> | X |
| <i>Conhecer a medicação dos carros de urgência, e de alto risco.</i> | X |
| <i>Interpretar e validar as prescrições médicas, relacionando-as com as patologias.</i> | X |
| <i>Conhecer a medicação cedida em ambulatório e normas vigentes para a sua cedência.</i> | X |
| <i>Preparar de forma tutelada medicação programada para doentes de ambulatório e hospital de dia.</i> | X |
| <i>Preparar sob tutela o preenchimento de informação de boletim extra-formulário.</i> | |

Tabela 3 – Avaliação de medicamentos no setor de distribuição.

| Medicamento | Akynzeo® (netupitan 300 mg/palonossetron 0,5 mg). |
|--|--|
| Grupo farmacoterapêutico | Antieméticos: antagonista seletivo dos recetores NK1/antagonista dos recetores 5-HT ₃ . |
| Apresentação | Cápsulas. |
| Estabilidade | Conservar a temperatura ambiente (15-30°C). |
| Cuidados a ter | Sem cuidados especiais de armazenamento. |
| Indicações aprovadas | <ul style="list-style-type: none"> - Prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia oncológica altamente emetogénica, à base de cisplatina. - Prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios associados a quimioterapia oncológica moderadamente emetogénica. |
| Pauta posológica | <p><u>Adultos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Uma cápsula, uma hora antes do início de cada ciclo de quimioterapia (independente da ingestão de alimentos); - Coadministrar dexametasona (dose reduzida a 50%, relativamente à monoterapia). - <i>Potencial emético moderado:</i> administrar apenas no dia I da QT. - <i>Potencial emético elevado:</i> administrar nos dias I a 4 da QT. <p><u>Populações especiais:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Idosos e compromisso renal:</i> não é necessário ajuste de dose. - <i>Compromisso hepático:</i> não é necessário o ajuste posológico no compromisso ligeiro a moderado. - <i>População pediátrica:</i> não há dados disponíveis. |
| Condições especiais de monitorização do seu uso | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Obstipação:</i> palonossetrom pode aumentar o tempo de trânsito no intestino grosso, os doentes com antecedentes de obstipação ou com sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorizados após a sua administração. - <i>Síndrome da serotonina:</i> aconselha-se uma observação adequada dos doentes para ver se existem sintomas do tipo síndrome da serotonina. - <i>Prolongamento de QT:</i> dado que o Akynzeo contém um antagonista do recetor 5-HT₃, deve ter-se precaução ao utilizar-se concomitantemente com medicamentos que aumentam o intervalo QT ou em doentes que têm um prolongamento do intervalo QT ou que têm probabilidade para tal. Estas afeções incluem doentes com antecedentes pessoais ou familiares de prolongamento de QT, anomalias eletrolíticas, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmia. |
| Reações adversas mais frequentes | Cefaleias; obstipação (AR 5-HT ₃); fadiga (AR NK1). |
| Interações mais frequentes | <ul style="list-style-type: none"> - <i>Indutores da CYP 3A4:</i> leva a redução das Cp de netupitant (diminuição da eficácia). - <i>Inibidores da CYP 3A4:</i> pode levar ao aumento da Cp de netupitant (este medicamento é administrado com um inibidor). - <i>Medicamentos serotoninérgicos:</i> o seu uso comitente pode levar à síndrome da serotonina. |
| Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao prof. de saúde | <p>Medicamento sujeito a receita médica e sujeito a monitorização adicional.</p> <p>A toma do medicamento pode realizar-se com ou sem alimentos.</p> <p>Não deve ser usado em grávidas ou mulheres que tentem engravidar, por falta de dados.</p> <p>Não amamentar durante o tratamento.</p> |
| Tipo de distribuição a que está sujeito | Distribuição individual diária em dose unitária. |

Tabela 4 – Questões práticas da distribuição.

| Grupo farmacoterapêutico | Sistema Nervoso Central. Anestésicos gerais (analgésicos estupefacientes). |
|---|--|
| <i>Quantos medicamentos fazem parte deste grupo no teu hospital? Cita alguns princípios ativos.</i> | Os CHUC têm os seguintes fármacos: <ul style="list-style-type: none"> • Alfentanilo; • Buprenorfina; • Fentanilo; • Hidromorfona; • Morfina; • Petidina; • Remifentanilo; • Sufentanilo; • Tapentadol; • Tramadol. |
| <i>Qual a principal indicação para que é usado no teu hospital?</i> | Terapêutica para dor moderada a grave. |
| <i>Alguns dos medicamentos do grupo estão sujeitos a medidas de maior controlo ou restrição? Quais? E o que propõe essa medida?</i> | Todos os fármacos deste grupo estão sujeitos a justificação clínica e a medidas de controlo e restrição de uso específicos, descritos em decreto-lei n.º 15/93, de 22 de janeiro e portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Para a requisição destes medicamentos é feita através do anexo X (em impresso ou informaticamente), e os movimentos de entradas e saídas é registado no SGIM. |
| <i>Quais os medicamentos mais usados do grupo?</i> | Fentanilo. |
| <i>Para esse medicamento mais usado, para quem é que maioritariamente é dispensado?</i> | Doentes terminais, doentes em pós-operatório, que têm dor grave. |
| <i>Relativamente a esse medicamento sabes qual o principal efeito adverso? E interação major? Durante o estágio observas-te alguma?</i> | Os principais efeitos adversos são: náuseas, obstipação, sonolência e cefaleia. Interações major: inibidor seletivo de recaptção de serotonina; inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina; inibidores da monoaminoxidase; agonistas/antagonistas opióides parciais; inibidores da CYP 3A4; entre outros. Durante o meu estágio não observei nenhuma reação adversa ou interação. |
| <i>Qual a alternativa a esse medicamento?</i> | Sem alternativas terapêuticas. |
| <i>Outras observações</i> | Não definido. |

Tabela 5 – Avaliação de ensaios clínicos de medicamentos.

| | |
|---|---|
| Nome do Ensaio Clínico | <i>Estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, em grupo paralelo para avaliar a eficácia e segurança de Aducanumab em indivíduos com doença de Alzheimer precoce.</i> |
| Área de estudo | Neurociências |
| Fase de desenvolvimento | Fase III |
| Tarefas elaboradas | Os doentes fazem uma dose 3 mg/kg ou 10 mg/kg para os portadores genótipo Apo E4 ε4, e no caso dos não portadores, 6 mg/kg ou 10 mg/kg. |
| Tarefas elaboradas na cedência do medicamento | A cedência é feita no hospital de dia. Na consulta é feita a recolha da historia medicamentosa; a devolução das embalagens dos medicamentos; calculo da taxa de adesão; fornecimento de informações de conservação, transporte, administração... |
| Assistiu a alguma visita de monitorização? | Não. |

Tabela 6 – Atividades desenvolvidas no setor farmacotécnica.

| Assinalar as atividades desenvolvidas | Observações |
|---|--------------------|
| <i>Conhecer a organização da unidade de farmacotécnica.</i> | X |
| <i>Conhecer a legislação vigente e os procedimentos da unidade.</i> | X |
| <i>Conhecer as fontes de informação mais importantes para as formulações aí realizadas.</i> | X |
| <i>Realizar a receção de matérias-primas e material de acondicionamento.</i> | |
| <i>Participar na gestão de stocks de medicamentos da unidade.</i> | |
| <i>Interpretar as diferentes prescrições de fórmulas magistrais ou officinais (realizar cálculos se necessário, conhecer abreviaturas, etc)</i> | X |
| <i>Elaborar de forma tutelada fórmulas magistrais e seu respetivo controlo- consultar, interpretar e utilizar fichas de preparação (modus operandi)</i> | X |
| <i>Etiquetar adequadamente os medicamentos elaborados: estabelecer caducidade, enumerar os dados mínimos obrigatórios de um rótulo.</i> | X |
| <i>Conhecer e executar as normas de assepsia no que diz respeito à lavagem e vestuário adequado para cada unidade.</i> | X |
| <i>Conhecer e verificar as normas de higienização das diferentes áreas de laboração.</i> | X |
| <i>Conhecer e avaliar as necessidades nutricionais de cada doente com bolsa.</i> | X |
| <i>Conhecer e validar os pontos fulcrais dos ciclos de quimioterapia.</i> | X |
| <i>Participar ativamente na cedência aos doentes de ambulatório em quimioterapia.</i> | X |
| <i>Conhecer os critérios de reembalagem em dose individual diária e fracionamento de formas sólidas.</i> | |
| <i>Conhecer técnicas e precauções na manipulação de citotóxicos, incluindo manipulação, derrame e extravasamentos.</i> | X |

Tabela 7 – Avaliação da preparação de medicamentos magistrais/oficinais.

| Fármaco farmacêutica | Forma | Indicação | Componentes | Lote | Conservação e Validade | Técnica de controlo | Nº de Unidades preparadas e tempo gasto |
|-----------------------------|--------------|--|--|-------------|--|---------------------------------------|--|
| Sirolimus 1 mg/g | Pomada | Angiofibromas faciais/esclerose tuberosa | - 60 mg de Sirolimus de 2 mg (LT: X93026 e Val: 02/2021) . - 12 g de vaselina líquida (LT: I8F15-H03-00212 e Val: 11/2019) . - 37,5 g de vaselina sólida (LT: I80025 e Val: 12/2022) | 02/19 | Conservar à temperatura ambiente. Val: 30 dias. | Verificar a homogeneidade da mistura. | 3 unidades; 20 minutos. |

Tabela 8 – Avaliação da preparação de medicamentos da Unidade de Misturas Intravenosas.

| Fármaco | Dose/ Frequência/ Via de administração | Indicação | Mecanismo de ação | Componentes | Lote | Técnica de controle | Conservação e Validade |
|---------------------------|---|-------------------------|---|--|-------------|--|--|
| Soro autólogo a 20% | Aplicação ocular, segundo a prescrição médica, mas habitualmente de manhã e à noite. | Lubrificação ocular. | Ação protetora da mucosa ocular, restabelecen do a homeostasia. | - Soro autólogo . - NaCl 0,9%. | 50/1 9 | Análise das características organoléti cas: verificar que não há partículas em suspensão. | Conservar no frio. Val: 24h a 2- 8 °C e 6 meses a 20 ° C. |

Tabela 9 - Avaliação da preparação de ciclos de quimioterapia.

| Fármaco | Dose/ Frequência/ Via de administração | Indicação | Mecanismo de ação | Componentes | Lote | Técnica de controle | Conservação e Validade |
|----------------|--|--|--|--|---------------|--|--|
| Bendamustina | - 116 mg - Perfusão IV por 30 a 60 min, 1º e 2º dia, cada 4 seman as. - IV | - Tratamento de primeira linha da leucemia linfóide crónica, em casos quimio terapia com fludarabi na não é adequad a. | Faz ligação cruzada de cadeias simples e duplas de DNA por alquilação. Esta forma as funções de matriz do DNA ficam bloquead as. | - Bendamustina 100 mg pó conc. Sol. Inj. Fr. IV. - Cloreto de sódio 9 mg/mL Fr./SC. 500 mL IV. - q. b. p. 500 mL | E170382 AC | Controlo de validação. Controlo na individualiza ção: - verifica r se as quantid ades são suficien tes para a prepara ção da dose. - Verifica r o lote. | Estabilidade e 3,5 h a temperatu ra ambiente e 48 h a 2-8 °C. Val. 05- 2020. |

Tabela 10 - Avaliação da preparação em radiofarmácia.

| Fármaco | Dose/ Frequência/ Via de administração | Indicação | Componentes | Lote | Técnica de controlo | Conservação e Validade |
|----------|---|---|--------------------------------|----------|--|--|
| Myoview® | 2 injeções intravenosas de (99mTc)-tetrofosmina, uma administrada no pico máximo do stress e outra em repouso. 1ª dose: 250-400 MBq; 2ª dose: 600-800 MBq. | Imagiologia do miocárdio. Uso diagnóstico. | Tecnécio (99mTc) tetrofosmina. | 14281989 | Instant Thin Layer Chromatography Medium with Salicylic acid (iTLC-SA) | Estabilidade após reconstituição entre 2 °C -8 °C, até 12h. Val: 23-05-2019 |

Documento I – Resolução do caso clínico.


| Parâmetro | Resultado | Observação | Resultado último (último dia de vida) |
|-----------------------------------|-----------|---|---------------------------------------|
| Leucócitos | 20,76 | Do valor de referência (valor normal de referência) (20mg/dL) | 0,85 |
| Neutrófilos | 64,70 | Valor de referência (R) a 80% (reflexo bacteriano ou fúngico) | |
| Linfócitos | 5,76 | Valor de referência (R) 20% | |
| Hb | 15,3 | Valor de referência (R) 14 mg/dL | 11,7 a 11,7 |
| Hct | 45,3 | Valor de referência (R) 40-50% | 46,4 a 7,5 |
| Hem | 15,8 | Valor de referência (R) 15-17 g/dL | 11,1 a 11,1 |
| HemG | 33,3 | Valor de referência (R) 30-36 g/dL | 31,7 a 33,0 |
| Hematos | 350 | Valor de referência (R) 350-450 (x10 ⁹ /L) | 323 a 358 |
| DM | 1,08 | Valor de referência (R) 0,1 a 1,0 (reflexo renal) | |
| pH | 7,38 | Valor de referência (R) 7,35-7,45 | |
| Acidez urica | 28 | Valor de referência (R) 0-8 mg/dL | 53 a 50 a 34 a 18 |
| Creatinina | 0,88 | Valor de referência (R) 0,6-1,2 mg/dL | 0,71 a 0,69 a 0,64 a 0,60 |
| Sódio | 140 | Valor de referência (R) 135-145 mEq/L | 144 a 142 a 140 a 140 |
| Cloro | 103 | Valor de referência (R) 98-106 mEq/L | 104 a 103 a 102 a 101 |
| Cálcio | 8,4 | Valor de referência (R) 8,5-10 mg/dL | 8,4 a 8,3 a 8,2 a 8,1 |
| Biomarcadores | 337 | Valor de referência (R) 0-100 mEq/L | 301 a 301 a 301 a 301 |
| Proteínas totais | 7,7 | Valor de referência (R) 6,5-8,5 g/dL. É necessário o número de albumina de referência, pois que durante o internamento sofreu a sua diluição. | 6,8 a 6,8 a 6,8 a 6,3 |
| Albumina | 3,9 | Valor de referência (R) 3,5-5,0 g/dL | |
| ALT | 25 | Valor de referência (R) 0-35 U/L | 34 a 29 a 29 a 29 a 28 |
| Aspartato aminotransferase | 61 | Valor de referência (R) 0-37 U/L | 61 a 60 a 60 a 60 a 61 |
| GGT | 30 | Valor de referência (R) 0-50 U/L | 30 a 31 a 31 a 31 a 31 |
| Alcémica total | 1,2 | Valor de referência (R) 0,1-1,2 mg/dL | 0,1 a 0,1 a 0,1 a 0,1 |
| CK | 44 | Valor de referência (R) 0-170 U/L | 42 a 70 a 70 a 70 a 43 |
| PKB | 2,59 | Valor de referência (R) 0-5 mg/dL | 6,7 a 7,0 a 7,0 a 7,0 a 7,0 |
| BNP | 115,4 | Valor de referência (R) 0-100 pg/mL | 9 a 400 a 20,7 a 13,8 |

Devora dos Santos Cavaleiro

| Medicamento | UF | Dose | Via | Freq. | Obs. |
|----------------------------|-------|----------|------|-------|--|
| Paracetamol 500 mg Comp. | Comp. | 500 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético (PAR) (ver parâmetros) |
| Paracetamol 100 mg Comp. | Comp. | 100 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 325 mg Comp. | Comp. | 325 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 650 mg Comp. | Comp. | 650 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 1000 mg Comp. | Comp. | 1000 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 1500 mg Comp. | Comp. | 1500 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 2000 mg Comp. | Comp. | 2000 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 2500 mg Comp. | Comp. | 2500 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 3000 mg Comp. | Comp. | 3000 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 3500 mg Comp. | Comp. | 3500 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 4000 mg Comp. | Comp. | 4000 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 4500 mg Comp. | Comp. | 4500 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 5000 mg Comp. | Comp. | 5000 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 5500 mg Comp. | Comp. | 5500 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 6000 mg Comp. | Comp. | 6000 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 6500 mg Comp. | Comp. | 6500 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 7000 mg Comp. | Comp. | 7000 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 7500 mg Comp. | Comp. | 7500 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 8000 mg Comp. | Comp. | 8000 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 8500 mg Comp. | Comp. | 8500 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 9000 mg Comp. | Comp. | 9000 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 9500 mg Comp. | Comp. | 9500 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |
| Paracetamol 10000 mg Comp. | Comp. | 10000 mg | Oral | 1 a 4 | Terapêutica de analgesia/antipirético |

Devora dos Santos Cavaleiro

Documento 2 – Apresentação sobre Anticorpos monoclonais.



Rituximab (MabThera)

| Indicações | Descrição terapêutica |
|---|---|
| <p>Doença de Crohn</p> <p>• Tratamento de primeira linha em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia.</p> <p>• Tratamento de segunda linha em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia, que não respondam adequadamente ao tratamento com corticosteróides e/ou imunossupressores.</p> | <p>• 100 mg/kg intravenoso (iv) em 2 doses de 50 mg/kg, com intervalo de 2 semanas.</p> <p>• 500 mg/kg intravenoso (iv) em 2 doses de 250 mg/kg, com intervalo de 2 semanas.</p> <p>• 100 mg/kg intravenoso (iv) em 2 doses de 50 mg/kg, com intervalo de 2 semanas.</p> <p>• 500 mg/kg intravenoso (iv) em 2 doses de 250 mg/kg, com intervalo de 2 semanas.</p> |
| <p>Doença de Hashimoto</p> <p>• Tratamento de primeira linha em pacientes com doença de Hashimoto moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia.</p> <p>• Tratamento de segunda linha em pacientes com doença de Hashimoto moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia, que não respondam adequadamente ao tratamento com corticosteróides e/ou imunossupressores.</p> | <p>• 100 mg/kg intravenoso (iv) em 2 doses de 50 mg/kg, com intervalo de 2 semanas.</p> <p>• 500 mg/kg intravenoso (iv) em 2 doses de 250 mg/kg, com intervalo de 2 semanas.</p> <p>• 100 mg/kg intravenoso (iv) em 2 doses de 50 mg/kg, com intervalo de 2 semanas.</p> <p>• 500 mg/kg intravenoso (iv) em 2 doses de 250 mg/kg, com intervalo de 2 semanas.</p> |

Pertuzumab (Perjeta)

| Indicações | Descrição terapêutica |
|---|---|
| <p>Câncer de mama</p> <p>• Tratamento de primeira linha em pacientes com câncer de mama metastático, com expressão de HER2 positiva.</p> <p>• Tratamento de segunda linha em pacientes com câncer de mama metastático, com expressão de HER2 positiva.</p> | <p>• 420 mg intravenoso (iv) em 2 doses de 210 mg, com intervalo de 2 semanas.</p> <p>• 420 mg intravenoso (iv) em 2 doses de 210 mg, com intervalo de 2 semanas.</p> |


Adalimumab (Humira)

| Indicações | Descrição terapêutica |
|---|---|
| <p>Doença de Crohn</p> <p>• Tratamento de primeira linha em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia.</p> <p>• Tratamento de segunda linha em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia, que não respondam adequadamente ao tratamento com corticosteróides e/ou imunossupressores.</p> | <p>• 160 mg intravenoso (iv) em 2 doses de 80 mg, com intervalo de 2 semanas.</p> <p>• 160 mg intravenoso (iv) em 2 doses de 80 mg, com intervalo de 2 semanas.</p> |
| <p>Doença de Hashimoto</p> <p>• Tratamento de primeira linha em pacientes com doença de Hashimoto moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia.</p> <p>• Tratamento de segunda linha em pacientes com doença de Hashimoto moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia, que não respondam adequadamente ao tratamento com corticosteróides e/ou imunossupressores.</p> | <p>• 160 mg intravenoso (iv) em 2 doses de 80 mg, com intervalo de 2 semanas.</p> <p>• 160 mg intravenoso (iv) em 2 doses de 80 mg, com intervalo de 2 semanas.</p> |

Adalimumab (Humira)

| Indicações | Descrição terapêutica |
|---|---|
| <p>Doença de Crohn</p> <p>• Tratamento de primeira linha em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia.</p> <p>• Tratamento de segunda linha em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia, que não respondam adequadamente ao tratamento com corticosteróides e/ou imunossupressores.</p> | <p>• 160 mg intravenoso (iv) em 2 doses de 80 mg, com intervalo de 2 semanas.</p> <p>• 160 mg intravenoso (iv) em 2 doses de 80 mg, com intervalo de 2 semanas.</p> |
| <p>Doença de Hashimoto</p> <p>• Tratamento de primeira linha em pacientes com doença de Hashimoto moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia.</p> <p>• Tratamento de segunda linha em pacientes com doença de Hashimoto moderada a grave, com atividade inflamatória documentada por exames de imagem ou endoscopia, que não respondam adequadamente ao tratamento com corticosteróides e/ou imunossupressores.</p> | <p>• 160 mg intravenoso (iv) em 2 doses de 80 mg, com intervalo de 2 semanas.</p> <p>• 160 mg intravenoso (iv) em 2 doses de 80 mg, com intervalo de 2 semanas.</p> |

Documento 3 – Tabelas resumo de materiais de uso farmacêutico.



Recipientes de vidro para uso farmacêutico

| Tipo de vidro | Composição | Propriedades do vidro | Aplicações | Reutilização |
|-----------------------|---|--|---|------------------|
| Vidro tipo I | Vidro neutro (vidro borossilicato): • Óxidos de boro; • Óxidos de alumínio; • Óxidos dos metais alcalino-terrosos. | Resistência hidrolítica elevada. Alta resistência aos choques térmicos. | • Preparações para uso parentérico ou não. | Reutilizável |
| Vidro tipo II | Vidro sódico-cálcico: • Óxidos dos metais alcalino-terrosos, principalmente óxido de cálcio. | Resistência hidrolítica elevada resulta de um tratamento apropriado da superfície. | • Preparações aquosas ácidas e neutras, para uso parentérico ou não. | Não reutilizável |
| Vidro tipo III | Vidro sódico-cálcico: • Óxidos dos metais alcalino-terrosos, principalmente óxido de cálcio. | Resistência hidrolítica média. | • Preparações em veículo não aquoso para uso parentérico; • Pós para uso parentérico (com exclusão das preparações liofilizadas); • Preparações para uso não parentérico. | |

Recipientes de matéria plástica para uso farmacêutico

| Recipientes destinados a acondicionar | Composição | Aditivos |
|---------------------------------------|---|---|
| Soluções aquosas para perfusão | <ul style="list-style-type: none"> • Polietileno (com ou sem aditivos); • Polipropileno; • Cloreto de polivinilo; • Politereftalato de etileno; • Copolímeros de etileno e de acetato de vinilo; • Cloreto de polivinilo (no mínimo 55% com ou sem aditivo) | <ul style="list-style-type: none"> • Ftalato de di(2-etil-hexilo) no máximo 40%; • Octanoato de zinco (2-etil-hexanoato de zinco) no máximo 1%; • Estearato de cálcio ou estearato de zinco, no máximo 1%; • N,N'-diacetilenedodiaminas no máximo 1%; • No máximo 10% de um dos 2 óleos ou 10% da sua mistura: <ul style="list-style-type: none"> • Óleo de soja epoxidado cujo teor em oxigénio oxirano é de 6 a 8 e índice de iodo <6; • Óleo de linha epoxidado cujo teor em oxigénio oxirano <10% e índice de iodo <7; |
| Sangue e seus componentes | <ul style="list-style-type: none"> • Cloreto de polivinilo (no mínimo 55% com ou sem aditivo) | <ul style="list-style-type: none"> • Óleo de linha epoxidado cujo teor em oxigénio oxirano <10% e índice de iodo <7; |

André Filipe Santos Ribeiro
Devora dos Santos Cavaleiro

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Barreiro, Chaves

Orientado por Dra. Teresa Barreiro

Lista de Abreviaturas

SWOT – *Strengths, Weakness, Opportunities, Threats.*

I. Introdução

O presente relatório diz respeito ao estágio curricular realizado em farmácia comunitária, que decorreu no período de 4 de março a 14 de junho de 2019, na Farmácia Barreiro, em Chaves. Durante este estágio, contactei com diversas situações que me permitiram adquirir aptidão a nível humano, social e ético.

O setor da farmácia comunitária é o ramo com mais visibilidade da profissão farmacêutica. Sendo que o farmacêutico comunitário centra a sua atividade no utente garantindo uma “utilização segura, eficaz e racional dos medicamentos”, e através da sua distinção académica, permite em articulação com os outros profissionais de saúde que se realize um melhor acompanhamento do doente [1,2].

A Farmácia Barreiro (FB) está localizada numa zona de fácil acesso, e dispõe dos seguintes serviços farmacêuticos: medição dos níveis de glicémia, determinação do colesterol total, assim como o perfil lipídico, avaliação do índice de massa corporal, administração de medicamentos, nomeadamente administração intramuscular, produção de alguns medicamentos manipulados, e por último, a realização de teste de gravidez. Para além de facilitar o transporte de medicamento para aldeias vizinhas, mantendo um contacto mais próximo com os seus utentes.

A equipa técnica constituída por três farmacêuticas (Dra. Teresa Barreiro, Dra. Sara Serralheiro, Dra. Simone Martins) e duas técnicas de farmácia (Dra. Mariza Ferreira e Dra. Vânia Batista) com quem tive a oportunidade de trabalhar possibilitou-me adquirir conhecimentos imprescindíveis para minha prática farmacêutica.

As atividades durante o estágio são analisadas no presente relatório, segundo uma análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*).

2. Análise SWOT da realização do estágio em farmácia comunitária

A análise SWOT aborda a nível externo as oportunidades e eventuais ameaças, e a nível interno, inclui os pontos fortes e os pontos fracos do estágio. A avaliação é feita segundo a visão do estagiário, e a aplicabilidade dos conhecimentos adquiridos ao longo da nossa formação académica no âmbito profissional da farmácia comunitária [3].



Diagrama I – Análise SWOT, principais forças, fraquezas, oportunidades e ameaças.

2.1. Forças - Strengths

2.1.1. Formação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) é um curso completo e muito abrangente, oferecendo formação que é aplicável a diversas situações. Os conhecimentos indispensáveis adquiridos nas unidades curriculares como, farmacologia, deontologia, farmacoterapia, entre outras, são testados diariamente, funcionando como ferramenta para a resolução de problemas. Para além de facilitarem a compreensão de novas temáticas, o que é essencial numa formação continua.

2.1.2. Integração na equipa

A relação interpessoal impecável entre toda a equipa facilitou a minha integração, para além da disponibilidade incondicional das colegas em resolver qualquer dúvida. As diversas funções estavam divididas pelos diferentes elementos, tendo colaborado na elaboração das mesmas. Devido a esse seccionamento das atividades, havia uma especialização em certas funções, o que me permitiu um melhor aproveitamento.

2.1.3. Localização da farmácia

A localização da farmácia permite servir uma população muito diferenciada, quer a nível de faixas etárias quer a nível socioeconómico. Desta forma, tive a necessidade de adaptar quer o meu discurso, quer o objetivo da venda e/ou aconselhamento às diferentes situações, para garantir que todas as informações necessárias eram percebidas da forma correta.

Devido à proximidade com um consultório médico, contribuiu para um maior contacto com planos de participação complementar e o processamento particular de receitas médicas manuais. Esta situação melhorou a minha sensibilidade no momento de validar, em particular as prescrições médicas manuais.

2.1.4. Contacto próximo com a comunidade

As visitas regulares dos utentes, permitem um contacto mais próximo com os mesmos, e desenvolver uma relação de confiança, esta sempre baseada no respeito e honestidade.

Durante o atendimento, a heterogeneidade da população atendida representou um desafio para mim, uma vez que permitiu-me enfrentar diferentes situações aplicando os conhecimentos adquiridos e ganhando confiança como profissional de saúde.

2.1.5. Atividades desenvolvidas

a) Atendimento aos utentes:

Iniciei o contacto com os utentes através da medição da tensão arterial, níveis de glicémia, colesterol total e perfil lipídico. Através deste primeiro contacto, apercebi-me que é necessária muita calma, empatia e rigor, pois os utentes idosos apresentam muitas dúvidas sobre o controlo das suas patologias, e a possibilidade de acompanhamento através destes

serviços é uma mais-valia, pois não só transmite confiança no farmacêutico como também, permite detetar precocemente algumas patologias.

Durante o atendimento ao balcão, contactei com uma diversidade de situações, que me permitiu entender as necessidades dos diferentes utentes. Quando mais jovens gostam de uma abordagem mais rápida, direta, e utentes mais idosos preferem uma abordagem mais calma e com uma linguagem mais simples, reforçando as ideias escrevendo nas próprias embalagens da medicação o esquema posológico. Ao longo dos atendimentos, notei uma evolução da minha parte em vários níveis, nomeadamente no adequar das perguntas, e aconselhamento dado, e também maior eficiência no manuseamento do programa Sifarma 2000®.

Durante o estágio aviei diversos tipos de receitas: receitas eletrónicas, receitas manuais e receitas de psicotrópicos, cada uma apresenta as suas especificidades, sendo que estas últimas requerem um maior controlo, uma vez que é necessário recolher dados quer do doente quer da pessoa que recolhe a medicação, que por vezes não é o doente, para além de toda a logística associada a estes medicamentos.

A diversidade de produtos de saúde na farmácia responde a diversas necessidades, e as situações com que contactei permitiram-me adquirir conhecimentos sobre produtos de saúde e bem-estar adequados para a mãe e bebé durante a gestação e pós-parto; produtos dietéticos para alimentação especial; as principais situações de requisição de medicamentos de uso veterinário, entre outras.

A farmácia muitas vezes é a primeira escolha dos utentes para a resolução de situações clínicas menores. Como tal, os conhecimentos adquiridos na minha formação académica e no percurso do estágio foram cruciais para alertar para os riscos de automedicação; proceder à distinção de situações clínicas que apenas necessitam medidas não farmacológicas e de situações que necessitam de recorrer a MNSRM; e identificar quadros sintomáticos que exigem cuidados médicos.

b) Aprovisionamento e gestão de stocks:

Essencialmente nas primeiras semanas, as principais tarefas que me eram concedidas eram receção e conferência de encomendas e posterior armazenamento da mesma, garantindo a regra “*First-in, first-out*”. Desta forma, contactava com a diversidade de produtos que constam no stock da farmácia, permitindo-me conhecer nomes de marca de medicamentos, dispositivos médicos, e a sua disposição na farmácia.

Por forma a satisfazer as necessidades particulares de alguns utentes da farmácia, tive a necessidade de fazer encomendas instantâneas, assim como ligar para o fornecedor para esclarecer a disponibilidade e existência de determinados produtos.

O *stock* diário da farmácia é assegurado através de pelo menos duas encomendas diárias que são feitas segundo uma encomenda modelo, baseada no número de embalagens vendidas no mês vigente e nos últimos três meses, além de serem sugeridos os produtos sem *stock* na farmácia. No caso particular da farmácia estar de serviço, o tipo de encomenda é ligeiramente diferente das habituais, sendo que além dos pedidos comuns é feito um reforço de antibióticos, anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides, antieméticos, entre outros. Estas atividades não as realizei de forma autónoma, mas observei a sua realização.

Durante o estágio, também realizei o controlo dos prazos de validade e correção de *stock*, e por motivos de prazo de validade ou erro de pedido, realizei algumas devoluções, assim como reclamações por produto faturado e não enviado aos respetivos fornecedores. Através das atividades desenvolvidas neste setor compreendi a visão global e integrada das distribuidoras e indústrias com a farmácia.

c) Farmacotecnia:

Durante o estágio elaborei uma pomada salicilada, cuja a respetiva ficha de preparação é apresentada em Anexo. Assim como também tive oportunidade de realizar algumas preparações extemporâneas, nomeadamente de antibióticos.

Ao proceder ao registo dos medicamentos manipulados no sistema informático, foi-me enquadrado o regime de participações do SNS e das diversas entidades, relativamente a este tipo de medicamentos.

d) Outras atividades

No início de cada mês é realizada o processamento do receituário e faturação mensal, neste sentido foi-me proporcionada a possibilidade de participar no processamento do receituário, e observação de algumas operações fiscais.

Por vezes satisfiz pedidos de encomenda e esclarecimento de dúvidas via telefónica. Esta é uma forma diferente de atendimento ao utente, mas da mesma forma importante, pois é necessário que todas as informações necessárias à utilização correta dos medicamentos são fornecidas.

A FB é uma farmácia ativa, e teve várias atividades ao longo do meu estágio, como rastreios de insuficiência venosa e densidade óssea, entre outros.

2.2. Fraquezas - *Weakness*

2.2.1. Acompanhamento farmacoterapêutico

O serviço de acompanhamento farmacoterapêutico não está disponível na FB, pelo que não foi observar a realização desta atividade farmacêutica que seria uma mais-valia para a minha formação. No entanto, é sempre reforçada a necessidade de consultar o médico no caso de persistência ou agravamento da sintomatologia.

2.2.2. Aconselhamento ao utente

A formação académica essencialmente teórica, e a escassez de contacto com o doente, dificulta a perceção dos problemas na visão do doente, e notei que estas dificuldades se revelaram na minha insegurança e pouca de autonomia durante situações novas no atendimento ao balcão. Adicionalmente, por vezes a pressa e insensibilidade das pessoas funciona como barreira, dificultando a transmissão dos meus conhecimentos. Apesar disso, todo o apoio que recebi por parte da equipa contribuiu para aumentar a minha autoestima, sentindo-me mais confortável e transmitir mais segurança ao utente.

2.3. Oportunidades - *Opportunities*

2.3.1. Rastreio de risco cardiovascular

Durante o mês de maio, tive a possibilidade de desenvolver um rastreio de avaliação do risco cardiovascular. Esta iniciativa criada e desenvolvida por mim, e foi desde o início muito suportada por todos elementos que contribuíram para o sucesso desta atividade. Graças ao patrocínio da Farmodiética foi possível a medição dos níveis de colesterol de forma gratuita, e segundo os resultados obtidos destas medições, da tensão arterial, e outros parâmetros, foram feitas recomendações de mudança de estilo de vida, reforço de adesão à terapêutica e também recomendação de suplementos alimentares ricos em ómeegas-3 e levedura de arroz vermelho. Sem dúvida que esta atividade foi enriquecedora para o meu percurso. Os resultados obtidos durante esta atividade são apresentados em anexo.

2.3.2. Formação continua

Durante todo o meu estágio, tive sempre acesso a diversos materiais de apoio: fluxograma de aconselhamento, *dossiers* técnicos de cosmética, entre outros. Posso afirmar que tive uma formação muito rica, pois foram-me proporcionadas diversas formações sobre cosmética, dispositivos médicos e serviços. Os certificados recebidos das mesmas formações constam em Anexo.

A importância da aprendizagem contínua é incontornável, uma vez que as inovações em saúde são uma realidade muito frequente e presente, e para desta forma melhorar a qualidade do aconselhamento. Nestas formações não é apenas explicada a formulação como também é feita a experimentação dos produtos que é importante para conhecer as características dos mesmos.

2.3.3. Acordos com lares

A estreita relação entre os profissionais dos lares de idosos e a farmácia verifica-se não só na dispensa de medicamentos com acordos benéficos para ambas as partes, mas também na confiança para a resolução de questões, e por vezes para recomendação de diferentes opções terapêuticas.

No sentido de satisfazer os pedidos do lar, colaborei na realização de algumas das encomendas.

2.4. Ameaças - *Threats*

2.4.1. Confiança variável do utente

A constante rotura de *stock* e as alterações nos preços dos medicamentos afeta a confiança dos utentes no farmacêutico. Alguns dos casos de medicamentos esgotados que me deparei na farmácia foram o da Aspirina GR, Lasix, que sendo medicamentos essenciais para muitos doentes, levam a um grande descontentamento por parte dos utentes. Na tentativa de suplantar este problema, cabe ao farmacêutico e ao médico tentar encontrar alternativas terapêuticas para que estes doentes não estejam sem terapêutica.

3. Conclusão

Através deste estágio, sinto que consegui consolidar conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico, e desenvolver competências a nível profissional e pessoal. Apesar de não ter sido o meu primeiro contacto com a farmácia comunitária, ainda me sentia pouco confiante em abordar as pessoas durante o atendimento ao balcão, e ao longo do tempo verifiquei uma grande evolução positiva. Desta forma sinto que este período foi essencial para eu melhorar a forma como abordo as pessoas, de modo a tentar atingir de forma eficaz o que cada utente deseja.

O desenvolvimento e organização do rastreio foi um desafio interessante, pois através do contacto mais próximo com a comunidade, tive a perceção das dúvidas das pessoas relativas a fatores de risco para o desenvolvimento de eventos cardiovasculares, e outras dúvidas relativas a resultados dos parâmetros avaliados.

A farmácia comunitária é uma área desafiante pois todos os dias são diferentes, permitindo aprender sempre com as novas situações. E a confiança depositada no trabalho do farmacêutico, permite-nos ser um suporte à comunidade.

Sem dúvida que todos os conhecimentos adquiridos durante a minha formação serão muito úteis como farmacêutica. O espírito de equipa, o genuíno interesse pelo bem-estar dos utentes, o profissionalismo, o dinamismo e simpatia são valores que pretendo implementar na farmacêutica que quero ser no futuro.


4. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A farmácia comunitária – Farmácia Comunitária – Áreas Profissionais – Ordem dos Farmacêuticos** – [Consult. a 17 de jun. 2019]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Consult. a 17 jun. 2019]. Disponível em: <http://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/regulamentos/>
3. HARRISON, Jeffrey P. - Strategic Planning and SWOT analysis. **Essentials of Strategic Planning in Healthcare**. 1:12 (2010) 91–108.

5. Anexos

Documento I – Póster abordando a temática da importância da proteção solar.


SOL SAUDÁVEL



SABIA QUE...

- Depois dos 20 anos, 50% da capacidade da sua pele em responder aos danos solares está esgotada.
- A exposição exagerada aos raios UV leva ao envelhecimento precoce.
- O protetor não evita o bronzeado, mas sim as queimaduras solares.
- Por cada queimadura solar, o risco de melanoma é duplicado.
- O bronzeado consegue-se com exposição por curtos períodos (menos que 2h), mas em dias consecutivos.
- O bronzeado escuro numa pele originalmente clara protege tanto como um protetor FPS 4.
- Apesar da radiação de inverno ser menos intensa, não é inofensiva.
- Nos dias de vento e nevoeiro, o sol queima sem dar de conta.
- Há medicamentos fotossensibilizantes (antibióticos, anti-inflamatórios...).
- Mesmo que os raios de sol não se sintam quentes pode ficar queimado.
- Nem todos os protetores solares protegem contra os raios UVA (responsáveis por aparecimento de manchas e rugas).

Fale com o seu farmacêutico e escolha o seu protetor solar!



Devora Cavaleiro

Documento 2 – Casos Clínicos.

CASO I

Um doente do sexo masculino, de aproximadamente 45 anos, dirigiu-se à farmácia referindo sentir fortes dores na zona estomacal, e ter sensação de enfartamento, azia. Após de alguma conversa, acrescentou ser diabético, e ter feito no passado tratamento para a bactéria *Helicobacter pylori*, mantendo o tratamento com Pantoprazol 20 mg, ao pequeno-almoço, mas não seguia com rigor a terapêutica.

Para tratamento desta situação, sugeri reforçar a necessidade de adesão à terapêutica com Pantoprazol, tomando 15 minutos antes do pequeno almoço, desta forma aliviaria a sensação de enfartamento e azia, por diminuição das secreções ácidas causadoras dos sintomas. Para aliviar a sintomatologia durante o almoço e jantar, recomendei a toma de Rennie® (Carbonato de cálcio/Carbonato de magnésio), após a refeição. Esta combinação de antiácidos neutraliza o ácido gástrico, sendo que o Carbonato de cálcio tem uma ação neutralizante forte, rápida e prolongada, esta ação é amplificada pelo Carbonato de magnésio.

À hora do jantar o doente deve optar também por fazer refeições mais leves por forma a evitar o desenvolvimento da sensação de enfartamento.

CASO 2

Um idoso dirige-se à farmácia referindo que a sua esposa tem tido dificuldades a evacuar, persistindo há 4 dias. Por forma a regular o trânsito intestinal, aconselhei a toma de Laevolac[®] xarope (Lactulose), uma colher três vezes por dia. Quando normalizar o fluxo de ejeção, deve-se reduzir a toma gradualmente, desta forma, durante dois a três dias fazer uma colher de manhã e à noite, fazendo por fim apenas uma colher à noite, mais dois a três dias. Assim, a Lactulose irá estimular o peristaltismo do intestino e normalizar a consistência das fezes.

Em situações pontuais e de extremo desconforto, pode recorrer a uma ampola de Melilax[®] (microclister à base de mel), para um alívio rápido de uma obstrução do intestino numa zona mais inferior.

Devido a ser uma doente idosa, possivelmente não faz aporte de água, como tal tentei sensibilizar para a importância da sua ingestão, e de também criar uma rotina de ir à casa de banho.

Documento 3 – Certificados de formação.





Documento 4 – Ficha de preparação de medicamento manipulado.

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados Página 1 de 1

Medicamento: Magnésio sulfato heptahidratado 200

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 2 g (ml) de Quiloso sulfato

Forma farmacéutica: solução Data de preparação: 02/09/2019

Número do lote: AQ 5 Quantidade a preparar: 100 mg

| Material-prélio | Lote nº | Origem | Farmacopeia | Quantidade por 100 g (ou ml) de substância | Quantidade utilizada | Quantidade perdida | Ratios de Operação e Data | Ratios de Supervisão e Data |
|-----------------|---------|--------|-------------|--|----------------------|--------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Quiloso sulfato | 100000 | TEVA | USP | 100 mg | 100 mg | 0 mg | 100% | 02/09/2019 |

Preparação

| | Ratios de Operação |
|--|--------------------|
| 1. Pesagem | OK |
| 2. Preparação do veículo sulfato | OK |
| 3. Espalhar o veículo sulfato com o receptor | OK |
| 4. Colocar o veículo sulfato com o receptor | OK |
| 5. Rotulagem | OK |
| 6. | |
| 7. | |

Embalagem

Tipo de embalagem: 100 mg

Capacidade do recipiente: 100 mg

| Material de embalagem | Nº do lote | Origem |
|-----------------------|------------|--------|
| C. 100 mg | | |

Operador: M. Sousa

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados Página 1 de 1

Condições de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: Conservar em embalagem original e armazenar em local fresco e seco

Operador: M. Sousa

Prazo de utilização: 3 meses

Operador: M. Sousa

Verificação

| ENSAYO | ESPECIFICAÇÃO | RESULTADO | Ratios de Operação |
|--------|---------------|-----------|--------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Aprovado Rejeitado

Supervisor: M. Sousa

Nome, endereço e telefone do cliente:

Nome do prestador:

Assinaturas:

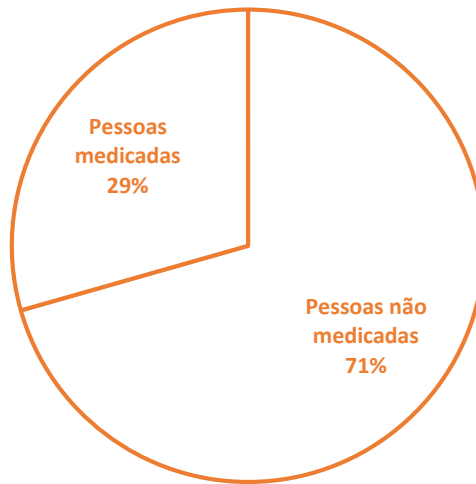


Gráfico 2 – Rastreio de risco cardiovascular. A percentagem de pessoas incluídas no rastreio que não estavam medicadas para a hipertensão, hipercolesterolemia ou diabetes, representava 71%, já percentagem de pessoas que tinha terapêutica farmacológica era de 29%.

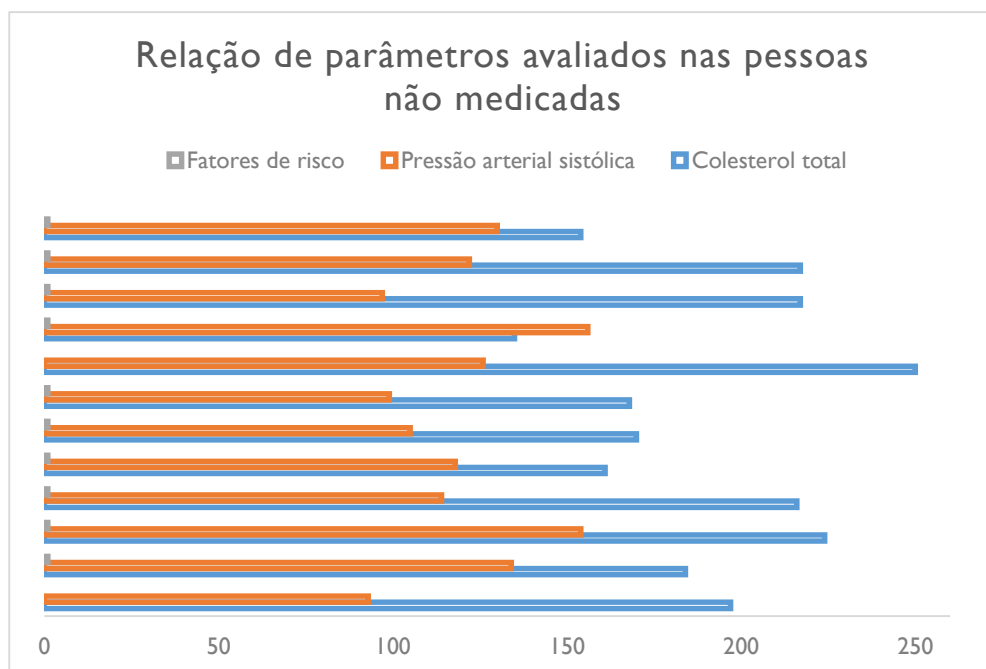


Gráfico 3 – Rastreio de risco cardiovascular. O seguinte gráfico apresenta a relação entre os parâmetros avaliados (pressão arterial sistólica e colesterol) dos diferentes participantes do rastreio que não estavam medicados para hipertensão, hipercolesterolemia ou diabetes. Também foi avaliada a presença de fatores de risco como histórico de eventos cardiovasculares, estilo de vida sedentário e fumador, entre outros.

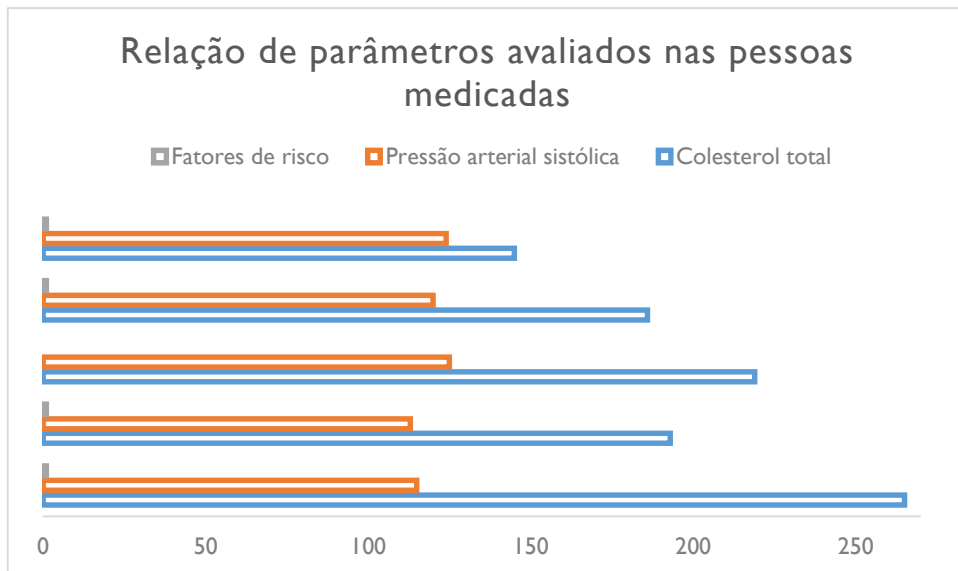


Gráfico 4 – Rastreamento de risco cardiovascular. Rastreamento de risco cardiovascular. O seguinte gráfico apresenta a relação entre os parâmetros avaliados (pressão arterial sistólica e colesterol) dos diferentes participantes do rastreamento que estavam medicados para hipertensão, hipercolesterolemia ou diabetes. Também foi avaliada a presença de fatores de risco como histórico de eventos cardiovasculares, estilo de vida sedentário e fumador, entre outros.

Parte III

**A neuroinflamação na doença de Alzheimer e as
alterações da barreira hematoencefálica**

Orientado por Doutora Armanda Emanuela Castro Santos

Lista de Abreviaturas

AINE – Anti-inflamatórios não esteroides.

AP-1 – Proteína ativadora 1

Apo – Apolipoproteína.

ApoE ϵ 2 – Alelo ϵ 2 da ApoE.

ApoE ϵ 3 – Alelo ϵ 3 da ApoE.

ApoE ϵ 4 – Alelo ϵ 4 da ApoE.

APP – Proteína precursora amiloide.

ASC – *Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD*.

A β – Peptídeo beta amiloide.

A β 40 – Peptídeo beta amiloide com 40 aminoácidos.

A β 42 – Peptídeo beta amiloide com 42 aminoácidos.

BACE 1 – β -secretase Beta-site APP Cleaving Enzyme 1.

BHE – Barreira hematoencefálica.

CatB – *Cathepsin B*.

CGA – Cromogranina A.

DA – Doença de Alzheimer.

DAMPs – *Danger-associated molecular patterns*.

DAP 12 – *DNAX activation protein of 12kDa*.

ERK 1/2 – *Extracellular Signal-Regulated Kinase*.

HMC – Complexo major de histocompatibilidade.

IL – Interleucina.

iNOS – Óxido nítrico sintase.

ITAM – *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*.

JNK – *c-Jun NH2-terminal kinase*.

LCR – Líquido cefalorraquidiano.

LPS – Lipopolissacarídeo.

LRP – *LDL Receptor Related Protein*.

MAPKs – *Mitogen Activated Protein Kinases*.

MMP9 – *Metaloproteinase de matriz 9*.

MyD88 – *Innate immune signal transduction adaptor*.

NF- κ B – *Fator Nuclear Kappa B*.

NO – *Óxido nítrico*.

PAMPs – *Pathogen-associated molecular pattern*.

PET – *Tomografia por emissão de positrões*.

P-gp – *Glicoproteína-P*.

PSEN 1 – *Presenilina 1*.

PSEN 2 – *Presenilina 2*.

pTau – *Proteína Tau fosforilada*.

pTyr – *Tirosina fosforilada*.

RAGE – *Recetor dos produtos finais de glicação avançada*.

sLRP 1 – *LRP 1 solúvel*.

SNC – *Sistema nervoso central*.

SRA – *Class A scavenger receptor*.

sTREM 2 – *TREM 2 solúvel*.

SYK – *Spleen tyrosine kinase*.

TLR – *Toll like receptor*.

TNF α – *Fator de necrose tumoral α* .

TREM 2 – *Triggering receptor expressed on myeloid cells 2*.

VEGF – *Fator de crescimento endotelial vascular*.

VLDLR – *Recetor das VLDL*.

ZO – *Proteínas da zona oclusiva*.

Resumo

A doença de Alzheimer é uma patologia multifatorial, na qual diferentes fatores vasculares, ambientais, genéticos e idade avançada estão envolvidos. O estado inflamatório crônico presente é responsável pela degradação da barreira hematoencefálica e neurodegeneração, sendo causado pela acumulação de proteínas que progride ao longo do tempo originando um estado distrófico da microglia, inviabilizando as suas funções neuroprotetoras.

Na tentativa de encontrar um fármaco capaz de prevenir ou alterar a progressão da doença estão a ser desenvolvidas novas opções terapêuticas, baseadas essencialmente em imunoterapia dirigida ao peptídeo beta amiloide e anti-neuroinflamação.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Barreira hematoencefálica; Neuroinflamação; Microglia; Peptídeo beta amiloide; Terapia.

Abstract

Alzheimer's disease is a multifactorial condition, where different vascular, environmental, genetic and advanced age factors are involved. The chronic inflammatory state found is responsible for the breakdown of the blood-brain barrier and neurodegeneration, and it is caused by the accumulation of proteins, that overtime leads to a dystrophic state of microglia, impairing their neuroprotective functions.

In an attempt to find a disease-modifying drug new therapeutic options are under investigation, based essentially on beta amyloid peptide immunotherapy and anti-neuroinflammation.

Keywords: Alzheimer's disease; Brain-blood barrier; Neuroinflammation; Microglia; Amyloid beta peptide; Therapy.

I. Introdução

O envelhecimento está associado a uma maior prevalência de doenças neurodegenerativas, como é o caso da doença de Alzheimer (DA) [1]. Esta é uma doença crónica com uma fase pré-clínica de duração média de 20 anos, tendo, no geral, duração clínica de 8 a 10 anos [1]. Na DA ocorre uma acumulação de proteínas neurotóxicas no parênquima cerebral, originando uma diminuição de neurotransmissores específicos, levando a lesões neuronais, associadas a declínio cognitivo [1, 2]. Além disso, pode observar-se também uma deposição de proteínas neurotóxicas nos vasos sanguíneos que contribui para uma disfunção neurovascular [1, 2].

A deteção pré-clínica inclui o estudo de imagens de Tomografia por Emissão de Positrões (PET) combinada com imagens de ressonância magnética, e o uso clínico de biomarcadores patológicos, que compreendem a proteína Tau total, a sua forma fosforilada (pTau) na Treonina 181 e 231 e o peptídeo beta amiloide (A β) de 40 aminoácidos (A β 40) e de 42 aminoácidos (A β 42) [2, 3, 4]. O diagnóstico, recorrendo a amostras de líquido cefalorraquidiano (LCR), é determinado por níveis de A β 42 diminuídos e aumento de Tau total e sua forma fosforilada, o que é concordante com a disseminação da patologia através do lobo temporal medial e neocórtex, por formação de aglomerados proteicos [3]. A disfunção da Tau leva à sua agregação em tranças neurofibrilares, o que prejudica a função dos microtúbulos e a manutenção de neurites e neurónios; já os aglomerados de A β estimulam uma sobre-ativação do sistema imunológico que compromete a integridade da barreira hematoencefálica (BHE) [5]. A cascata de eventos tóxicos que se observa no cérebro de doentes de Alzheimer culmina no comprometimento cognitivo [6].

A DA afeta diversas células da unidade neurovascular que inclui células vasculares cerebrais (células endoteliais, perícitos e células musculares lisas), células gliais (astrócitos e microglia) e neurónios, sendo que as interações entre o sistema imunológico e o sistema nervoso são determinantes na progressão da maioria das doenças do sistema nervoso central (SNC) de início tardio [2, 7].

O objetivo desta monografia é abordar, de forma sistemática, a relação entre a neuroinflamação e a BHE na DA, bem como a influência das alterações causadas ao nível do transporte de fármacos para o cérebro. Neste sentido, serão apresentadas as perspectivas futuras, relativamente a este assunto.

2. Patogénese da doença de Alzheimer

A DA de origem familiar é uma doença autossômica dominante rara com início precoce, sendo causada por mutações genéticas nos cromossomas 21, 14, ou 1, que afetam a proteína precursora amiloide (APP), a presenilina 1 (PSEN 1) e a presenilina 2 (PSEN 2), respetivamente [1, 8, 9]. Estas mutações afetam o processamento da APP [9].

Há trinta mutações conhecidas que afetam a APP e influenciam o processamento desta proteína [9, 11]. Estas mutações aumentam o processamento amiloidogénico da APP, por ação da β -secretase que produz a APP solúvel β e um outro fragmento resultante da clivagem do carboxilo terminal (CTF β) [9, 10, 11]. Este último é substrato da γ -secretase para a produção de A β [9]. As mutações na proteína Tau não levam a deposição de A β [12].

Indivíduos portadores de mutações que afetem a PSEN-1, das quais estão estudadas aproximadamente duzentas mutações, e a PSEN-2, em que aproximadamente doze mutações são atualmente conhecidas, têm a função das presenilinas alterada, o que afeta o centro ativo da enzima γ -secretase que processa APP, deste modo condicionando o tamanho do peptídeo A β resultante [9, 10, 11]. Assim, verifica-se um aumento da razão A β -42/A β -40 [1].

A maioria dos casos de DA são de origem esporádica e têm início tardio, não estando relacionados com uma mutação que cause um aumento do processamento da APP pelo que nesta forma da doença estão envolvidos outros mecanismos na acumulação de A β [10]. O fator de maior risco é a presença do alelo ϵ 4 da apolipoproteína (Apo) E (ApoE ϵ 4), sendo este risco mais acentuado em indivíduos homozigóticos [1, 3, 8, 13].

2.1. Principais fatores de risco da patologia

2.1.1. ApoE ϵ 4

A ApoE tem elevada expressão no cérebro, sendo produzida principalmente por astrócitos, e está envolvida no catabolismo de lípidos e triglicéridos, para além de participar no transporte de A β [1, 8]. As diferentes isoformas - ApoE ϵ 2, ApoE ϵ 3 e ApoE ϵ 4 - diferenciam-se por variações nos aminoácidos, o que resulta em diferente estabilidade, taxa de produção e depuração, assim como na capacidade de influenciar a ativação da microglia [1, 6, 8, 14, 15]. Das diferentes isoformas de ApoE, a mais estável é a ApoE ϵ 2 e a mais comum é a ApoE ϵ 3 [8].

Verifica-se que os complexos ApoE ϵ 2-A β e ApoE ϵ 3-A β são eliminados através da BHE mais rapidamente que os complexos ApoE ϵ 4-A β , pois os primeiros são reconhecidos pelo *LDL Receptor Related Protein* (LRP) 1, enquanto a ApoE ϵ 4 se liga ao recetor das VLDL (VLDLR) [8, 15]. Da mesma forma, os complexos ApoE-A β ricos em lípidos são eliminados mais lentamente que os correspondentes complexos ApoE-A β pobres em lípidos [6, 8].

A ApoE é reconhecida pelo recetor LRP 1 nos perícitos, onde se verifica a ativação da ciclofilina A, uma proteína intracelular secretada em resposta a estímulos inflamatórios [16]. Esta é capaz de ativar diversas vias pró-inflamatórias, como a via das *Mitogen Activated Protein Kinases* (MAPKs) e o fator nuclear *kappa* B (NF- κ B) [16]. Aquando da ativação da via NF- κ B, ocorre a translocação para o núcleo deste modulador da transcrição génica, levando a um aumento da expressão de metaloproteinase de matriz 9 (MMP 9) [16, 17]. A MMP 9 é uma enzima proteolítica extracelular de ligação ao zinco, que em condições fisiológicas, modela a matriz extracelular [17].

A presença de citocinas pró-inflamatórias e ciclofilina A é mais marcada em portadores do alelo ϵ 4 ApoE, pois a ApoE ϵ 4 é menos eficaz a interagir com o LRP 1 e, como tal, não inibe a via NF- κ B pela ciclofilina A [17, 18]. Nestas condições patológicas, há degradação dos componentes da lâmina basal, nomeadamente, das proteínas da junção apertada e, como tal, alteração da permeabilidade da BHE [17, 18]. Através da posterior rotura da BHE, a MMP 9 vai modular a distribuição de células inflamatórias [18].

Estudos com murganhos portadores dos alelos ϵ 2 e ϵ 3 da ApoE revelaram que estas apolipoproteínas secretadas pelos astrócitos mantêm a integridade da BHE, suprimindo a via pró-inflamatória mediada pela ciclofilina A e MMP 9, uma vez que têm mais afinidade para o LRP 1 [8, 16].

2.1.2. TREM 2

Doentes com DA apresentam uma elevada expressão do *Triggering receptor expressed on myeloid cells 2* (TREM 2) - proteína transmembranar expressa em fagócitos mononucleares, como a microglia [4].

A presença da mutação R47H, troca de uma Arginina para uma Histidina, leva à diminuição da afinidade do TREM 2 aos seus ligandos, da fagocitose e da microgliose em redor das placas amiloides [4].

A via de sinalização mediada pelo TREM 2 inicia-se com a associação da proteína de sinalização fagocitária *DNAX activation protein of 12kDa* (DAP 12), que é fosforilada no resíduo de Tirosina (pTyr) na *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif* (ITAM) [4]. O TREM 2 pode ser ativado por lípidos e, como tal, é ativado pela ApoE, sendo que todas as isoformas da ApoE ligadas a lípidos têm maior capacidade de ativação [4,9]. Após fosforilação da DAP 12, há recrutamento da *Spleen Tyrosine Kinase* (SYK), uma proteína adaptadora de TREM 2, que regula diversas vias de sinalização como a fosfatidilinositol 3-cinase, o inositol trifosfato, a via das MAPKs, o NF- κ B, entre outras [19-21]. Mutações na SYK estão associadas à DA tardia, uma vez que, por regulação da via do NF- κ B, há regulação da expressão de β -secretase *Beta-site APP Cleaving Enzyme 1* (BACE 1) [22].

A via mediada pelo TREM 2 está altamente ativada na DA, regulando a libertação das citocinas inflamatórias e, também sobrevivência celular [19]. Nesta última, os pseudópodes microgliais ao redor das placas, restringem o crescimento da placa por diminuição da afinidade da mesma para o A β 42 e, levam a uma maior compactação dos filamentos amiloides, por projeção dos seus pseudópodes para a superfície da placa, ficando a microglia ancorada à placa [19, 22]. Assim, o efeito barreira da microglia tenta isolar os efeitos das placas amiloides sobre outras células [19, 22]. Indivíduos portadores da variante R47H têm um aumento da quantidade de placa filamentosa pouco compacta, e menor cobertura microglial nessas regiões cerebrais, havendo uma perda das funções neuroprotetoras da microglia [23].

Na progressão da patologia, há um aumento dos danos neuronais, associados ao aumento dos níveis da proteína Tau e pTau, assim como um aumento do processamento de TREM 2, resultando num aumento de TREM 2 solúvel (sTREM 2), que é um indicador de processo inflamatório e neurodegeneração [19]. Verifica-se também que os níveis de sTREM 2 aumentam com a idade, consistente com um aumento da sinalização pró-inflamatória no envelhecimento [19].

3. Formação e depuração do peptídeo beta amiloide

O A β (38-43 aminoácidos) é um fragmento peptídico que resulta da clivagem proteolítica da APP pela β -secretase (BACE 1) e γ -secretase [1]. A APP está envolvida na plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal [24] e, a sua clivagem por ação da α -secretase *A Disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10* impediria a produção de A β [25].

O A β 40 é o mais abundante, mas o peptídeo A β 42 tem maior propensão para agregar, daí ser mais citotóxico [1].

A produção de A β no cérebro e sistêmica é um processo normal ao longo da vida [13]. A sua depuração do cérebro por via vascular, em que o peptídeo é drenado nos nódulos linfáticos cervicais, representa cerca de 15 a 20% da eliminação de A β [13]. O LRP é o principal recetor envolvido na sua depuração, sendo responsáveis por 80 a 85% da drenagem do peptídeo [16, 26]. Uma vez que, o A β associado a ApoE ϵ 2 e ApoE ϵ 3 é depurado rapidamente através do LRP 1 e, o peptídeo complexado com a Apo J tem uma depuração rápida mediada pelo LRP 2, evita-se a acumulação do peptídeo no cérebro [16, 26]. No entanto, a redução da expressão de LRP 1 pode contribuir para os elevados níveis de A β no cérebro [7].

Outro recetor alternativo muito importante para a depuração é a glicoproteína-P (P-gp) expressa no lúmen das células endoteliais cerebrais que, para além de impedir a entrada de xenobióticos através da BHE, está envolvida no efluxo de A β [27, 28]. A expressão deste recetor é induzida pelo contacto das células endoteliais cerebrais com os astrócitos, pois estes secretam fatores que regulam a expressão de *Pregnane X Receptor*, um recetor nuclear que regula a expressão de enzimas e transportadores envolvidos na eliminação de xenobióticos e endobióticos, protegendo as células endoteliais dos efeitos de A β [27, 28].

Durante a DA verifica-se uma diminuição da expressão de P-gp, isto porque a interação de A β com o recetor dos produtos finais de glicação avançada (RAGE) estimula a sinalização pelo fator de transcrição NF- κ B, que inibe a expressão do gene da P-gp, para além de aumentar a expressão de RAGE [27].

O mecanismo de depuração vascular está dependente do grau de constrição vascular e, no caso da DA, há um estado de vasoconstrição constante, devido ao qual a expressão dos genes que codificam proteínas contráteis que regulam a homeostasia do cálcio (calgranulinas) está aumentada [8, 29]. Em consequência, a depuração de A β ao longo dos espaços perivasculares diminui [8, 29].

As células da unidade neurovascular, nomeadamente a microglia, também têm a capacidade de degradar localmente os monómeros de A β , por fagocitose [11, 20, 32]. Já as formas oligoméricas e protofibrilares de A β , formas mais compactas devido ao núcleo rico em folhas β , têm um efeito tóxico na microglia resultando num estado distrófico destas células [11,20].

Por outro lado, o recetor responsável pelo influxo de A β para o cérebro é o RAGE [6, 8]. Este recetor tem elevada expressão na DA, nomeadamente em vasos cerebrais, neurónios, astrócitos e microglia ativada [6].

A β -secretase (BACE 1) interage com o domínio intracelular da LRP 1, levando à clivagem do N-terminal, formando LRP 1 solúvel (sLRP 1) [26, 30]. Este, em conjunto com o BACE 1, uma vez incorporado num endossoma, atravessam a célula até atingir a superfície, sendo libertados para o plasma [26, 30]. Esta molécula tem uma grande capacidade de ligar o A β presente no plasma que vai ser degradado no fígado, e no caso da DA, a ligação entre sLRP 1 e o A β está comprometida [26]. O que pode contribuir para a acumulação amiloide no endotélio.

Devido às diferentes alterações na depuração, os peptídeos organizam-se em protofibrilas e fibrilas, que se tornam insolúveis e formam agregados, que se depositam no parênquima cerebral e vasos sanguíneos, formando as placas amiloides [23, 32]. Após a agregação, os depósitos tornam-se semiduros e os monómeros de A β recém-formados ligam-se com alta afinidade, levando a um aumento gradual da placa [6, 23].

4. Sistema imunológico

As alterações patológicas são detetadas pelo sistema imunológico em todos os tecidos, sendo que a reação inflamatória verificada na DA é causada principalmente por células residentes no SNC, como a microglia [11,33]. O espaço perivascular, que drena para o espaço subaracnóideu e depois para os nódulos linfáticos cervicais, permite que os antigénios cerebrais atinjam o sistema imunológico sistémico [13].

O sistema imunológico responde, inicialmente, a sinais exógenos (PAMPs – *pathogen-associated molecular pattern*) como, por exemplo, os lipopolissacarídeos (LPS), e sinais endógenos (DAMPs – *danger-associated molecular patterns*) como, por exemplo, interleucina (IL) 1, IL-33 e A β [34]. Habitualmente, os DAMPs são libertados em condições de *stress* celular, lesão tecidual ou morte celular [34].

As células da unidade neurovascular regulam o sistema imunológico, uma vez que, as células endoteliais cerebrais, em resposta a alterações da homeostasia vascular e sinais de neurónios e astrócitos causadas pela exposição às placas amiloides, recrutam a microglia para a placa amiloide que, quando ativada, secreta várias citocinas pró-inflamatórias [8, 13]. Além

disso, o tráfego de células do sistema imunológico periféricas é regulado por recetores específicos para ligandos CD95L presentes nos astrócitos, que desencadeiam a apoptose dos linfócitos CD95+ que tentam entrar no cérebro, ficando este controlo afetado em processos inflamatórios [26].

4.1. Microglia

As células da microglia são células com funções do sistema imunológico residentes no SNC, derivadas de precursores que expressam o recetor do fator estimulador de colónias de macrófagos durante o desenvolvimento hematopoiético [6]. Estas células encontram-se distribuídas pelo cérebro e, a sua densidade varia segundo a área do tecido cerebral, daí as diferentes regiões cerebrais terem diferente suscetibilidade à neuroinflamação [6].

Fisiologicamente, representam a 1ª linha de defesa no SNC (10% das células do SNC), procurando DAMPs e PAMPs, uma vez que a microglia “em repouso” apresenta pseudópodes altamente móveis e flexíveis e, uma expressão baixa do complexo major de histocompatibilidade (HMC) II [36]. Por estimulação dos DAMPs e PAMPs, a microglia adota fenótipos polarizados de ativação geralmente classificados em fenótipo pró-inflamatório M1 e, fenótipo imunossupressor M2 [35, 36]. No fenótipo M2, há um aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias (IL 4, IL 10, IL 13 e fator de transformação de crescimento β) e, um aumento da capacidade fagocitária, sem produção de óxido nítrico (NO), que promove a remoção de restos celulares e a restauração da homeostasia tecidular, funcionando como um fenótipo neuroprotetor [35, 36].

A ativação destas células pode ser feita através de neurotransmissores, citocinas, quimiocinas e, recetores de reconhecimento de padrões moleculares, sendo que com o envelhecimento, a obesidade, a inflamação sistémica, a lesão cerebral aguda e as doenças neurodegenerativas, há a uma maior ativação das mesmas, pois a microglia tem a capacidade de responder às mínimas alterações no microambiente [6, 35, 36].

5. Neuroinflamação

A neuroinflamação tem uma contribuição relevante na patogênese da DA [11]. A inflamação cerebral é facilitada após a degradação da BHE com subsequente infiltração de células do sistema imunológico periférico (modulam a secreção de citocinas pela microglia e estimulam uma resposta humoral) e entrada de proteínas séricas, sendo detetada em PET e através da análise do LCR [1, 6, 36, 37, 39]. A microglia ativada pode ser detetada *in vivo* por PET usando, por exemplo o PK11195, que além de ser análogo radioativo do corante amiloide fluorescente tioflavina-T, tem a capacidade de atravessar a BHE e, de se ligar ao recetor periférico das benzodiazepinas na mitocôndria [6, 36].

Como abordado anteriormente, os PAMPs e DAMPs podem induzir respostas inflamatórias, através da formação do inflamassoma e, subsequente libertação de citocinas pró-inflamatórias. Para além disso, estes podem, ainda, induzir a formação de espécies reativas de oxigénio e NO [34]. A extensa libertação de citocinas pela microglia potencia a neuroinflamação [6]. A neuroinflamação vai contribuir para o aumento das marcas patológicas da DA [6]. Os agregados de A β , reconhecidos como DAMPs, suprimem a potenciação de longa duração (um mecanismo de plasticidade sináptica), na presença da isoforma indutível óxido nítrico sintase (iNOS), cuja expressão é aumentada em situações de neuroinflamação [34, 38]. Assim, dependendo da fase da patologia, o NO exerce um efeito deletor na integridade e função neuronal [38].

5.1. Papel da microglia na neuroinflamação na DA

Diversos estímulos como, por exemplo, o LPS, levam a microglia “em repouso” a assumir um fenótipo M1, como se verifica em análises histológicas em que se observa um aumento da expressão de MHC II na microglia junto às placas amiloides, o qual, é acompanhado por um aumento da expressão de iNOS, para além da produção de mediadores inflamatórios [6, 7, 11, 36]. A ativação da microglia leva à retração dos pseudópodes e a um aumento do corpo celular, adquirindo uma forma amebóide [35]. Este fenótipo é citotóxico, sendo responsável por danos nas células neuronais circundantes [35]. Durante a reação inflamatória há perda da monitorização das sinapses neuronais pela microglia, o que pode levar a alterações neuronais e interrupção da neurotransmissão em circuitos relevantes [38].

A deficiência do neurotransmissor norepineferina pode facilitar o aumento da ativação da microglia e a inflamação, pelo que a norepineferina poderá atuar como imunossupressor

[6]. Este neurotransmissor é produzido principalmente no *locus ceruleus* que vai sendo degradado ao longo do desenvolvimento da DA [6]. Outro neurotransmissor com efeitos protetores é a acetilcolina que ao ativar os recetores colinérgicos presentes na microglia inibe a sua ativação e a resposta inflamatória induzida pelo LPS [6].

A ativação do inflamassoma NLRPI nos neurónios resulta na diminuição da concentração intracelular de potássio, o que contribui para a diminuição da libertação de neurotransmissores e, além disso, aumenta a dimerização de ASC (*Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD*) e a ativação da caspase 1, que ativa citocinas, contribuindo para o ambiente pró-inflamatório em que se encontra a microglia [34, 38].

Por outro lado, a manutenção do equilíbrio eletrofisiológico dos iões potássio e cálcio, subordinado aos canais de potássio dependentes de voltagem, é necessário para a regulação das funções da microglia (migração, proliferação, ativação e produção de citocinas) [6, 32, 40]. Durante a ativação da microglia, verifica-se uma sobre-regulação destes canais, para além da incapacidade destas células degradarem o A β , o que sugere uma influência destes canais na perda de funções da microglia [6].

Os inflamassomas são estruturas oligoméricas que regulam a resposta imunológica, particularmente a resposta inflamatória, sendo compostos classicamente por uma proteína de um recetor do tipo NOD (NLR) que reconhece DAMPs e PAMPs, pela proteína adaptadora ASC que recruta proteínas efetoras e, por último, por proteínas efetoras, que são as caspases, nomeadamente a caspase 1 [39]. Quando comparados com indivíduos saudáveis, os indivíduos com DA da respetiva idade têm maior expressão de caspase 1 [41].

Os níveis de expressão das diferentes isoformas de inflamassomas são regulados pela via NF- κ B, sendo dependentes da ativação de *Toll like receptor* (TLR) - por citocinas pró-inflamatórias, contacto direto com DAMPs e PAMPs ou contacto mediado por células apresentadoras de antígenos [34].

A frequente associação de cromogranina A (CGA), uma glicoproteína ácida neurosecretora, às placas amiloides, leva à ativação continuada e neurotóxica da microglia [41].

In vitro, a microglia é estimulada pela CGA através da ativação do TLR4 e seu co-recetor CD14, que leva ao recrutamento de uma proteína adaptadora, *innate immune signal transduction adaptor* (MyD88), para mediar a translocação NF- κ B [40]. Esta translocação ocorre graças à fosforilação da proteína I κ B α na serina de posição 32 e 36, mediada pela I κ B cinase, e posterior

ubiquitinação e degradação no proteossoma [40, 41]. O NF- κ B ativa a expressão de seu próprio repressor, I κ B α , para além de pro-IL-1 β e pro-CatB [40, 41]. O I κ B α recém sintetizado volta a inibir esta via, estando assim controlada a atividade de NF- κ B [40, 41]. Ao mesmo tempo, a CGA também se liga à SRA (*class A scavenger receptor*), induzindo a formação de fagolisossomas através da fusão de fagossomas com endossomas/lisossomas contendo Catepsina B (CatB) [40]. A CatB é armazenada nos lisossomas na microglia “em repouso”, após a clivagem proteolítica de pro-CatB [40]. As formas inativas de IL-1 β e caspase-1 são direcionadas para um subconjunto de fagolisossomas [40]. Nestas estruturas, a CatB ativa diretamente a pro-caspase-1, a qual ativa, sucessivamente, a pro-IL-1 β e pro-IL-18 [40]. Finalmente, a IL-1 β e IL-18 são secretadas por exocitose [40].

A microglia deteta os oligómeros de A β solúveis e fibrilas por diversos recetores como CD14, CD36, RAGE, TLR, sendo que a interação leva à produção de diferentes citocinas [11]. Os principais recetores envolvidos no reconhecimento de A β são os TLRs, apresentando como co-recetores o CD14 e o CD36 [11].

Assim, os agregados de A β ativam a microglia através da ligação ao recetor CD36 e, conseqüentemente, há formação do heterodímero TLR4-TLR6 que recruta a MyD88 que, devido ao seu domínio TIR, leva à ativação do NF- κ B, induzindo a sua translocação do citoplasma para o núcleo, onde se liga na região reguladora dos genes alvo e inicia a transcrição de moléculas como: IL-1 β , IL-6, fator de necrose tumoral α (TNF α) e iNOS [6, 34, 39]. Os TLR regulam a expressão dos inflamassomas e, neste caso, verifica-se um aumento da expressão de NLRP3 (inflamassoma mais estudado, presente na microglia), que tem como proteína adaptadora a ASC que recruta a pro-caspase-1 [6, 34, 39]. Em paralelo, ocorre a fagocitose do complexo A β e a passagem de CatB, armazenado no lisossoma, para o citoplasma [6, 41]. A interação de CatB com o complexo NLRP3-ASC leva à sua ativação, que é necessária para a ativação da pro-caspase-1, e subsequente ativação de pro-IL-1 β [6, 41]. A forma ativa da IL-1 β é posteriormente exocitada [6, 41].

Aquando da ativação da via NF- κ B, em paralelo, ocorre ativação de vias da MAPKs, que incluem a p38 MAPK, a *c-Jun NH2-terminal kinase* (JNK) e a *extracellular signal-regulated kinase* (ERK 1/2) [6, 35, 41]. A ativação da p38 e da JNK leva à ativação da proteína ativadora-1 (AP-1), que leva à transcrição de mediadores pró-inflamatórios [6, 35].

A elevada expressão de CD45 (o qual regula positivamente o TREM-2), e baixos níveis de P2Y12R (relevante na regulação da microglia por translocação celular) são características

de células mieloides periféricas, embora a microglia frequentemente associada às placas tenha estas características [19, 43, 44, 45]. Também foi demonstrado que o recrutamento de monócitos periféricos para o SNC era menos eficiente na localização da placa amiloide [19, 43-45].

Numa situação fisiológica, quando a inflamação é resolvida há níveis aumentados de IL-10 sugerindo uma mudança de fenótipo para M2 por parte da microglia [6]. No entanto, a produção sustentada de A β impede a resolução da inflamação no cérebro, levando a ativação crônica do sistema imunológico e manutenção de um fenótipo da microglia semelhante ao M1 [6].

A microglia disfuncional não tem propriedades benéficas, há uma produção sustentada de IL-1 β , NO e TNF α não ocorrendo fagocitose nem reparação celular [7, 11, 38, 40]. Além disso, a microglia neste estado distrófico apresenta alterações do citoesqueleto que levam a perda dos ramos distais e fragmentação lenta do citoplasma [46].

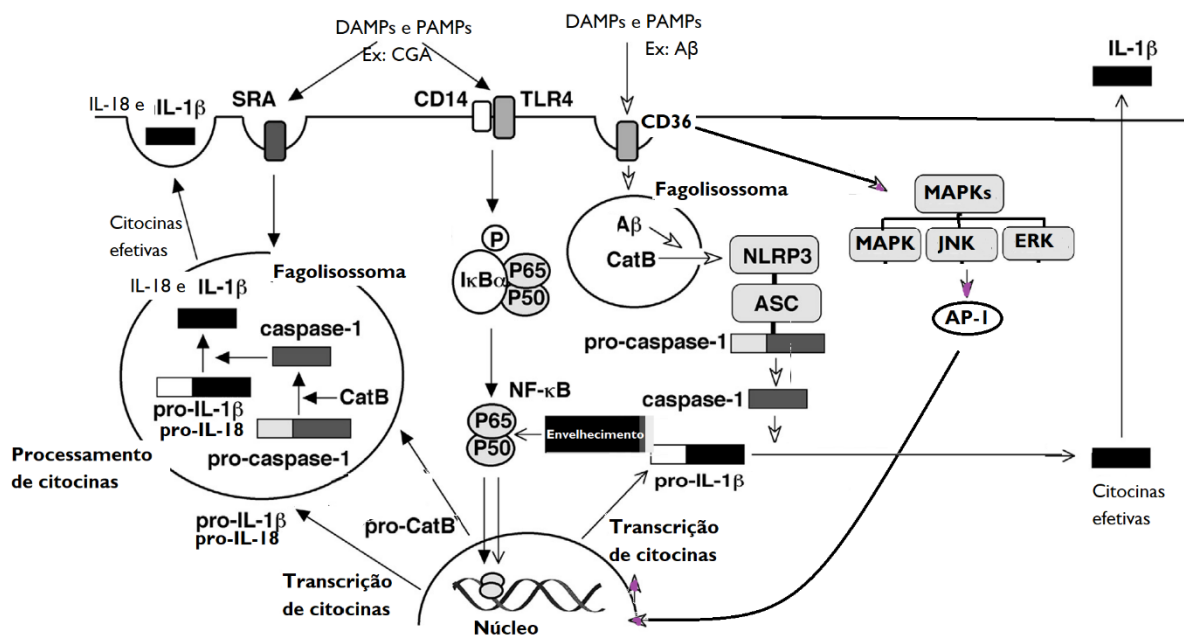


Figura 1 – Descrição de algumas vias inflamatórias desencadeadas na microglia. A estimulação quer por DAMPs (*danger-associated molecular patterns*), quer por PAMPs (*pathogen-associated molecular pattern*) leva à produção de citocinas pró-inflamatórias. A estimulação do *class A scavenger receptor* (SRA) leva à formação do fagolisossoma que vai processar as citocinas em citocinas efetivas (por exemplo a cromogranina A (CGA) estimula a secreção de IL-1 β , IL-18). Estas citocinas que estão no fagolisossoma foram produzidas por estimulação da via Fator Nuclear kappa B (NF- κ B). Também há outras vias também que podem levar à transcrição de citocinas, como é o caso da via *Mitogen Activated Protein Kinases* (MAPK). O NLRP3, é um inflamassoma que vai processar as pró-citocinas IL-1 β e IL-18 em citocinas efetivas [Adaptado da referência 41].

5.2. Marcadores imunológicos

A elevação de marcadores imunológicos, nomeadamente, quimiocinas e citocinas no cérebro e no LCR indicam um processo inflamatório [39].

A IL-1 β é uma das principais citocinas pró-inflamatórias e, para além de induzir um efeito direto sobre os neurónios, sustenta a inflamação por estimulação da libertação de mediadores inflamatórios pelas células da glia e neurónios, contribuindo de forma direta para a neurotoxicidade [6, 39]. Os elevados níveis desta citocina estão associados a perdas de memória e de plasticidade sináptica [39, 41].

O TNF α leva a uma redução da fagocitose de A β pela microglia, tendo se verificado que a remoção do recetor de TNF em murganhos transgénicos que expressam APP humana levou à inibição da geração de A β e diminuiu a formação de placas senis no cérebro e, também diminuiu a ativação da microglia e a perda neuronal [6].

As quimiocinas atuam como quimiotáticos, regulando a migração das células do sistema imunológico, e a sua homeostasia e, regulando ainda um aumento da expressão do número de células da glia em distúrbios do SNC [6]. A deficiência no recetor de quimiocina CC tipo 2 está associado a uma progressão mais rápida da doença e acumulação da microglia comprometida em volta das placas A β , no entanto a sua sobreexpressão não se demonstrou benéfica em modelos animais [6].

6. Barreira hematoencefálica

A BHE é uma estrutura endotelial cerebral altamente especializada do sistema neurovascular, que inclui neurónios, astrócitos, perícitos e membrana basal [26]. Abrange todo o SNC, incluindo a espinhal medula, exceto as regiões circumventriculares [36]. Durante a angiogénese embrionária o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e o seu ligando são importantes devido à sua capacidade de modular a permeabilidade vascular [13]. O recrutamento de perícitos e células musculares lisas é importante para a integridade da BHE, sendo que o contacto direto dos perícitos com as células endoteliais cerebrais ocorre em zonas em que a membrana basal está ausente [13]. A componente celular da BHE sintetiza os seus componentes moleculares, como fibronectina, colagénio tipo IV, entre outros [36].

Uma característica fundamental da BHE é a sua capacidade de manter a composição do meio neuronal, que é necessária para a homeostasia do cérebro. Neste processo são essenciais as junções apertadas, também conhecidas como JAM (claudinas, ocludina, junção de moléculas de adesão) e junções aderentes (*VE-cadherin*, PECAM), que unem as células endoteliais, conectando-as intracelularmente aos filamentos de actina e regulam a permeabilidade da BHE [5, 26, 36]. As proteínas transmembranares interagem com a placa citoplasmática, formada por proteínas de zona oclusiva (ZO), que por sua vez se conectam ao citoesqueleto [36]. O equilíbrio através da BHE é quase instantâneo em todo espaço intersticial [26]. As moléculas hidrofílicas como, por exemplo, aminoácidos e glucose, atravessam a membrana através de transportadores específicos [26]. O espaço perivascular, que é delimitado pela membrana vascular e pela membrana basal da glia, é importante para a eliminação de proteínas, metabolitos e moléculas tóxicas, quer por transporte ativo quer por difusão facilitada através do epitélio do plexo coroide, ou por transporte vascular, através das granulações aracnoides epiteliais [26]. O transporte de antigénios do cérebro para a circulação sistémica também é feito por esta via [26].

As células da unidade neurovascular são interdependentes, revelando uma sinergia funcional entre neurónios, glia e células vasculares. Os astrócitos são essenciais para o desenvolvimento e manutenção das características da BHE e das células endoteliais cerebrais, sendo também importantes para a reorganização das redes vasculares após lesão cerebral [2, 36, 47]. Por sua vez, as células endoteliais cerebrais regulam o metabolismo glicolítico nos astrócitos através da produção de NO (num estudo *in vitro* usando uma cocultura de astrócitos e células endoteliais, de origem murina, verificou-se que sob influência de NO, havia expressão de várias enzimas glicolíticas assim como transportadores de glucose, por ativação da via PI3K/Akt/mTOR) [13, 48]. Os fatores secretados pelos astrócitos transmitem sinais aos perícitos que mantêm a integridade da BHE, através da deposição de proteínas da membrana basal e, libertação de mediadores que promovem a diferenciação das células endoteliais cerebrais e, a estabilidade dos vasos [2, 13, 47]. Assim, danos num tipo de células têm consequências para outras células da unidade neurovascular [2, 47].

A degradação da BHE leva a uma alteração do fluxo de transporte de moléculas entre o sangue e o cérebro e, vice-versa. Os vasos sanguíneos desempenham um papel fundamental neste processo, uma vez que, estão envolvidos não só na nutrição, mas também na sinalização trófica que está associada à homeostasia dos neurónios e da glia [26]. Assim, uma alteração destas funções devido a angiogénese deficiente, hipoperfusão, e a respostas inflamatórias, pode

iniciar e/ou contribuir para um círculo vicioso do processo da doença, devido à geração de produtos neurotóxicos, para além da ativação do sistema imunológico [26].

A hipoperfusão cerebral em associação com o envelhecimento vascular contribuem para a deterioração da BHE, sendo estas lesões concordantes com a evolução da DA, afetando inicialmente o hipocampo [49]. Estratégias para contornar a hipoperfusão para além de controlarem os danos na BHE, atuam também na neuroinflamação [49]. Apesar de durante o envelhecimento se verificar uma senescência das células vasculares e, conseqüentemente, da BHE, o conjunto de fatores patológicos da DA, agravam este processo [49].

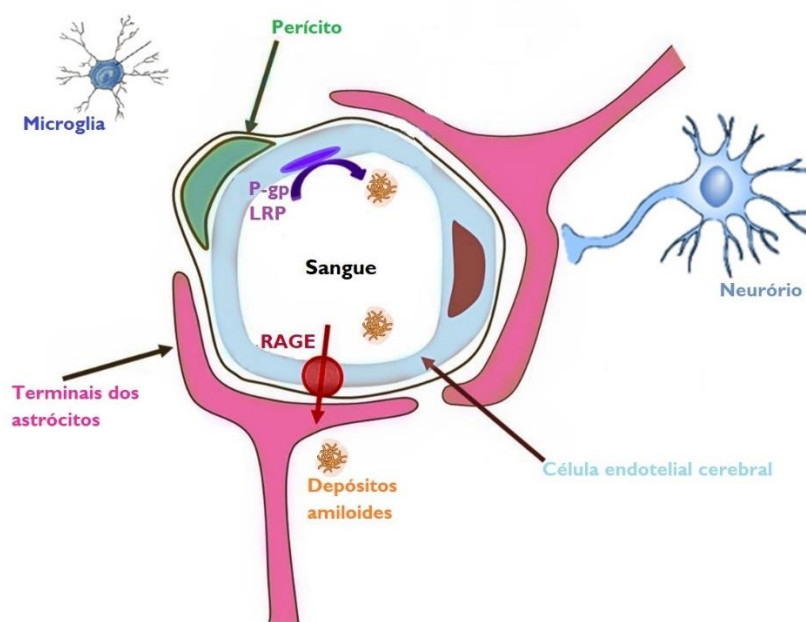


Figura 2 – Unidade neurovascular constituída por células vasculares cerebrais (células endoteliais, perícitos e células musculares lisas), células gliais (astrócitos e microglia) e neurónios. Na figura estão representados os principais recetores de efluxo de peptídeo beta amiloide ($A\beta$): a glicoproteína P (P-gp) e *LDL Receptor Related Protein* (LRP), e o principal recetor de influxo de $A\beta$; o recetor dos produtos finais de glicação avançada (RAGE). [Adaptado da referência 5].

6.1. O papel da BHE na patogénese da DA

A DA tem uma variedade de mecanismos patogénicos envolvidos como a disfunção da BHE, a neuroinflamação e a neurodegeneração.

Inicialmente, a patologia afeta essencialmente a zona do hipocampo [26]. A interação de $A\beta$ com o recetor RAGE na BHE, que está sobreexpresso devido à acumulação dos seus ligandos, leva a transcitose de $A\beta$ circulante no sangue, e no parênquima cerebral poderá ocorrer a sua ligação aos neurónios [26]. Por outro lado, há ativação da via do NF- κ B nas

células endoteliais, resultando na secreção de citocinas pró-inflamatórias, na expressão de moléculas de adesão e ainda, na produção de endotelina-I que suprime o fluxo sanguíneo cerebral [26]. Assim, o aumento do influxo de A β , em conjunto com a sua deficiente depuração através da BHE, favorece a acumulação de oligómeros neurotóxicos no cérebro e a formação das placas β amiloides que, por sua vez, promovem o recrutamento de microglia [8, 26, 47].

Com a progressão da doença, a BHE degrada-se de tal forma que há uma perda severa da capacidade de depuração de A β , levando ao aumento das placas amiloides e, redução do fluxo sanguíneo, conjuntamente com uma ativação da microglia e dos astrócitos conduzindo à secreção excessiva de citocinas e quimiocinas neurotóxicas [26, 47]. Para além disso, há também infiltração de macrófagos periféricos e neutrófilos devido à ativação da resposta imune inata e aumento da permeabilidade da BHE [47, 50].

O edema cerebral é evidente na DA, pois há difusão de fluido do parênquima cerebral devido a lesões nas células cerebrais que aumentam a captação de água (edema citotóxico), que, devido à acumulação de proteínas com o desenvolvimento da patologia, pode evoluir para edema vasogénico [36].

6.2. Marcadores da degradação da BHE

A hipótese da neuroinflamação e neurodegeneração estarem associadas a alterações da BHE é recente e, como tal, o conhecimento sobre as proteínas específicas envolvidas neste processo é ainda muito limitado [33]. No entanto, é possível recorrer à deteção de algumas proteínas, como a albumina e fibrinogénio, cujos níveis no LCR são afetados durante a degradação da BHE, apesar de não serem específicas da DA.

6.2.1. Quociente de albumina

A albumina é uma proteína presente no sangue e quando os seus níveis estão aumentados no LCR indicam degradação da BHE. No entanto, não é um biomarcador específico da DA, apesar de ser usado no diagnóstico de rotina de DA e de défice cognitivo ligeiro [26, 47]. A sua captação por microglia, astrócitos, neurónios e oligodendrócitos, além da sua clivagem proteolítica diminuem os seus níveis no LCR, subestimando-se o grau de degradação da BHE [26, 47]. E, no caso da DA, em que pode ocorrer diminuição da produção/reabsorção do LCR pode resultar num resultado falso-positivo da degradação da BHE [26, 47].

6.2.2. Níveis de fibrinogénio

A determinação dos níveis de fibrinogénio pode ser usada como biomarcador alternativo, devido ao seu envolvimento na via ciclofilina A – NF- κ B – MMP-9, sendo que se verifica um aumento destas moléculas em indivíduos portadores do alelo ϵ 4 ApoE [18, 47].

Além do uso destes marcadores, o recurso a ultrassonografia e *arterial spin labelling* permite identificar e monitorizar a evolução dos danos na BHE, participando no diagnóstico precoce da DA. A ultrassonografia pode ser usada para identificar fatores de risco modificáveis que provocam demência [49]. A realização de Doppler transcraniano permite avaliar o fluxo sanguíneo cerebral, e a conjugação dos resultados com as imagens de ressonância magnética permite avaliar as alterações dos pequenos vasos, embora a resolução desta técnica não seja superior à de uma PET [49].

A aplicação de *arterial spin labelling* permite avaliar a influência da patologia microvascular e da hipoperfusão nos distúrbios neurodegenerativos, sendo que as zonas identificadas através dessa técnica são sobreponíveis às zonas identificadas através da PET, confirmando o potencial de *arterial spin labelling* no diagnóstico [49].

6.3. Avaliação de cérebros humanos *post-mortem*

A degeneração da BHE pode ser confirmada através de estudos *post-mortem* em cérebros de dadores portadores de DA, nos quais são avaliados diversos parâmetros como: o extravasamento de proteínas dos capilares no cérebro (mais propriamente A β), a degeneração da unidade neurovascular (revelado por imunocoloração), a infiltração de leucócitos e glóbulos vermelhos circulantes (devido a microhemorragias), angiogénese e alterações moleculares, como a diminuição da expressão de GLUT-1, assim como redução da expressão de LRP 1, e níveis aumentados de RAGE, entre outras [47,51]. Desta avaliação podem surgir possíveis novos alvos terapêuticos.

7. Terapias na DA

7.1. Terapêutica atual

Atualmente não há tratamentos que permitam a cura ou a interrupção da progressão da doença, sendo apenas possível atenuar os sintomas de forma transitória [1].

O retardamento da progressão do declínio cognitivo é conseguido através da terapêutica combinada dos inibidores da colinesterase e de um antagonista do recetor NMDA [1,52]. Os inibidores da colinesterase diminuem a degradação da acetilcolina, aumentando a permanência na fenda sináptica do neurotransmissor e aumentam a estimulação pós-sináptica [1,52]. Fármacos com estas ações são o Donepezil e Galantamina, inibidores de colinesterase, e a Rivastigmina, um inibidor duplo da colinesterase e da butirilcolinesterase [1,52]. Já como antagonista do recetor NMDA é frequente o uso de Memantina, que permite a inibição da neurotransmissão glutamatérgica [1,52].

As regiões afetadas pela neurodegeneração têm alterações da BHE que perturbam a eficácia dos agentes terapêuticos [47].

7.2. Alterações no transporte da terapêutica na BHE

O envelhecimento favorece um maior risco de toxicidade devido a alterações farmacocinéticas, as quais são agravadas pela presença da DA devido às alterações que esta provoca na BHE [5].

Dadas as características da BHE, as moléculas para atingirem o LCR por via transcelular, por forma a usufruírem de difusão passiva, devem ter características especiais como: peso molecular de <450Da, <3 dadores de pontes de hidrogénio, <7 aceitadores de ligações de hidrogénio, uma área de superfície polar <60-90 Å² e logD_{7.4} no intervalo de 1 a 3. Outra característica que restringe a passagem de moléculas pela BHE é a presença de transportadores de efluxo como a P-gp que evitam a passagem de vários fármacos [5,53].

A DA acelera e agrava as alterações observadas com o envelhecimento, verificando-se uma diminuição da densidade capilar, acompanhada de um aumento da espessura da vasculatura, que pode retardar a taxa de difusão de fármacos [5, 26]. As células endoteliais tornam-se mais alongadas para compensar a sua perda ao longo dos anos [5,26]. As alterações de permeabilidade da BHE, já discutidas anteriormente, e diminuição da expressão de P-gp, levam a um previsível aumento da captação cerebral de fármacos que são substrato da P-gp, e como tal, pode ocorrer um aumento dos efeitos adversos de fármacos [5,26]. Por outro lado,

os transportadores de influxo como o GLUT-1 diminuem a sua expressão, diminuindo o aporte de nutrientes [5,26].

7.3. Novas alternativas terapêuticas

Graças às pesquisas recentes sobre o envolvimento da neuroinflamação como uma das causas principais da DA, estão a ser desenvolvidas novas abordagens tendo como principais alvos, para além do A β , os mecanismos da neuroinflamação. Ao longo da monografia foi abordada a importância e o envolvimento do A β , pelo que um dos objetivos da terapêutica é prevenir e eliminar o seu excesso.

Devido às especificidades da BHE, o desenvolvimento de novos fármacos para patologias no SNC apresenta-se mais desafiante [47]. No entanto, o aumento de permeabilidade da BHE em situações patológicas pode ser considerado uma oportunidade de administração de terapêutica sem necessidade de manipular a BHE, embora não existam estudos que avaliem esta teoria [5].

Para permitir o desenvolvimento duma terapêutica mais direcionada à DA e aos seus novos alvos, é importante a elaboração de modelos *in vitro* da BHE humana derivada de células estaminais pluripotentes induzidas de doentes, incluindo formas genéticas e esporádicas da DA, para, desta forma, prevenir, interromper e reverter processos neurodegenerativos [47, 53].

O estudo de novas abordagens como inibidores dos recetores RAGE (por exemplo: FPS-ZMI, usado em murganhos, e o fármaco Pinocembrina), que bloqueiam a formação do complexo RAGE-A β , diminuem a produção de citocinas inflamatórias, atuando na redução da neuroinflamação e na melhoria do fluxo sanguíneo [2, 26].

Outra abordagem passa pela utilização de anticorpos neutralizantes contra os recetores RAGE e de inibidores da via NF- κ B, que impedem a diminuição da expressão da P-gp induzida pelo A β , levando a concluir que o mecanismo subjacente da redução da expressão de P-gp é através da via NF- κ B mediado pelo RAGE [27].

A imunização Anti-A β , em modelo de murganhos de DA, aumenta o agrupamento da microglia ao redor da placa resultando num aumento da fagocitose da placa por ativação dos recetores Fc, que estimulam a via mediada pelo TREM-2 [23]. Na aplicação desta terapia deve-se optar numa fase de DA pré-clínica precoce, uma vez que a função de barreira da microglia

é mais eficiente quando as placas são relativamente pequenas [23]. Por isso, em ensaios clínicos de doentes com DA ligeira a moderada de fase II e III com Bapineuzumab, não foram demonstradas reduções consistentes nos níveis de A β [23, 52, 54].

Estudos pré-clínicos (modelo de murganho Tg2576) sobre o tratamento inicial com imagem de ultrassonografia focada guiada por ressonância magnética para aumentar transitoriamente a permeabilidade da BHE (a permeabilidade foi restaurada em menos de 6 horas), facilitando a passagem do anticorpo Anti-A β (BAM-10) combinado com a administração de cilo-inositol que é transportado ativamente através dos transportadores de sódio/mio-inositol 1 e 2, revelaram uma significativa redução da carga amiloide e ativação de astrócitos e microglia no hipocampo e córtex [52]. Esta estratégia pretende contornar a dificuldade de administrar anticorpos, sendo que BAM-10 é dirigido aos resíduos 1-10 do terminal amínico de A β , e verificou-se ser efetivo na dissociação de agregados amiloides [54]. Como tal, estão a ser desenvolvidos ensaios de fase I em doentes com DA [54].

Como discutido anteriormente, a ApoE é de extrema relevância na DA, desta forma a imunoterapia contra esta apolipoproteína permite não só aumentar o recrutamento da microglia ao redor da placa, promovendo a polarização da microglia, o que evita o crescimento das placas amiloides e potencia o efeito neuroprotetor da barreira microglial [23].

O tratamento prolongado com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) reduz o risco de desenvolver DA, mas os resultados de ensaios clínicos não foram significativos, pois a fase da doença influencia o potencial dos AINE de modular a neuroinflamação [11, 36]. No entanto, um grande número de doentes demonstra melhorias cognitivas com tratamentos prolongados com AINE, uma vez que são potentes ativadores de PPAR- γ [11, 36, 39, 55]. O tratamento de murganhos APP/PS1 com agonistas de PPAR- γ aumenta rapidamente a remoção de A β , sendo que o mecanismo subjacente parece ser a regulação da expressão de CD36 na microglia e a lipidação da ApoE [39, 55]. Num estudo de fase II, o CHF5074, um AINE, mostrou ter efeitos positivos na redução de biomarcadores de neuroinflamação, para além da redução da carga amiloide e ativação da microglia [11].

O desenvolvimento de novos anti-neuroinflamatórios pode ser conseguido através da fusão dos anéis de resveratrol e GIBH-130 (piperazinil pirimidina), em que a distância entre eles deve ser considerável [56]. Como apresentado no estudo dirigido pela equipa de Yuying Fang, que conseguiu desenvolver um composto com capacidade de atravessar a BHE e ter ação na microglia, inibindo a produção da iNOS que está sobreexpressa nestas células quando ativadas, sem interferir com a via do NF- κ B [56]. O mecanismo do anti-inflamatório usado era

a supressão da ativação da MAPK induzida por LPS, que modula a ativação inflamatória na microglia [56].

Outro estudo com resveratrol demonstrou a sua ação antioxidante, diminuindo a expressão da via NF- κ B e, por conseguinte, os seus efeitos negativos na manutenção da BHE e depuração de A β , aumentando a expressão de proteínas de junção apertada e diminuindo RAGE e MMP-9 [57].

As tentativas de desenvolver, em modelos animais, inibidores de CD36 mostraram que estes atuam na inflamação na DA, sem comprometer a atividade de NLRP3 contra agentes patogénicos. No entanto, verifica-se que a regulação negativa destes recetores diminui também a depuração de A β , como tal são necessários mais estudos *in vivo*. [11]

8. Conclusão

A incidência da DA, com o aumento da esperança média de vida é expectável que aumente [6]. Deste modo, é imperativo o desenvolvimento de estratégias eficazes para a melhoria da qualidade de vida destes doentes, pois todos os doentes com DA ligeira a moderada progridem na patologia, e estão mais suscetíveis a outras co-morbilidades como doenças cardiovasculares, cancro, reduzindo o tempo de vida dos doentes [1].

Na DA, a deficiente depuração de $A\beta$ leva à sua acumulação primária no córtex progredindo para o hipocampo. Apesar da microglia inicialmente ter uma função benéfica, devido à incapacidade da microglia em isolar todos os depósitos amiloides, e o seu contacto crónico com um meio pró-inflamatório, estas células adquirem um fenótipo distrófico que é citotóxico. Este fenótipo distrófico da microglia contribui para a disfunção da BHE, cuja permeabilidade aumenta com o envelhecimento e, o processo neuroinflamatório instalado na patologia. De facto, as alterações nos vários tipos de células não são independentes e vão afetar outras células, como tal os efeitos devastadores do processo inflamatório levam à perda da BHE, contribuindo para uma progressão mais acelerada da patologia.

As terapias atuais apenas atenuam os sintomas, como tal o objetivo futuro passa por evitar a progressão da doença, através da modulação dos fatores de risco e direcionamento de mecanismos imunológicos [26].

Através dos resultados obtidos em diferentes estudos, verifica-se que para prevenir ou atenuar o desenvolvimento da patologia é essencial atuar em fases precoces e se possível pré-clínicos, uma vez que os resultados são mais favoráveis, podendo até mesmo impedir o desenvolvimento da DA. Permitindo, deste modo, melhorar exponencialmente a qualidade de vida dos doentes.

No entanto, há vários desafios, uma vez que durante o envelhecimento há diversas alterações que ocorrem na BHE que vão afetar o transporte de fármacos, como é o caso da alteração da espessura da vasculatura e a diminuição da densidade da rede capilar, que dificultam os acessos aos alvos terapêuticos. Assim, mais estudos são necessários, por forma a desenvolver estratégias que permitam contornar estas dificuldades.

Em suma, a homeostasia de toda unidade neurovascular, associada a uma deteção e monitorização precoce de fatores de risco, é essencial para um efeito neuroprotetor do sistema imune contra as doenças neurodegenerativas.

9. Referências Bibliográficas

1. MASTERS, COLIN L. [et al.] - **Alzheimer's disease**. Nature reviews. 1:15056, (2015), 1-18.
2. SWEENEY, MELANIE D; SAGARE, ABHAY P; ZLOKOVIC, BERISLAV V - **Cerebrospinal fluid biomarkers of neurovascular dysfunction in mild dementia and Alzheimer's disease**. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 35:7, (2015), 1055-1068.
3. HADAR, ADVA; GURWITZ, DAVID - **Peripheral transcriptomic biomarkers for early detection of sporadic Alzheimer disease?**. Dialogues in clinical neuroscience. 20:4, (2018), 293-300.
4. FOURIER, ANTHONY [et al.] - **Pre-analytical and analytical factors influencing Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarker variability**. Clinica Chimica Acta. 449 (2015), 9-15.
5. PAN, YIJUN; NICOLAZZO, JOSEPH A. - **Impact of aging, Alzheimer's disease and Parkinson's disease on the blood-brain barrier transport of therapeutics**. Advanced Drug Delivery Reviews. 135, (2018), 62-74.
6. TEJERA DARIO; HENEKA MICHAEL T. - **Microglia in Alzheimer's Disease: The Good, the Bad and the Ugly**. Current Alzheimer Research. 13, (2016), 1-11.
7. HENEKA, MICHAEL T [et al.] - **Neuroinflammation in Alzheimer's disease**. Lancet Neurol. 14, (2015), 388-405.
8. BELL, ROBERT D.; ZLOKOVIC, BERISLAV V. - **Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease**. Acta Neuropathol. 118:1, (2009), 103-113.
9. KHANAHMADI, M., FARHUD, D. D., & MALMIR, M. - **Genetic of Alzheimer's Disease: A Narrative Review Article**. Iranian journal of public health. 44:7, (2015), 892-901.
10. HUNTER, S; BRAYNE, C. - **Understanding the roles of mutations in the amyloid precursor protein in Alzheimer disease**. Molecular Psychiatry. 23:1, (2017), 81-93.
11. HEPPNER, FRANK L.; RANSOHOFF, RICHARD M.; BECHER, BURKHARD - **Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease**. Nature Review. 16:6, (2015), 358-372.
12. SELKOE, DENNIS J; HARDY, JOHN - **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years**. EMBO Molecular Medicine. 8:6, (2016), 595-608.

13. IADECOLA, COSTANTINO - **The Pathobiology of Vascular Dementia**. *Neuron*. 80, (2013), 844-857.
14. SUMIRTANURDIN, RIYADI [et al.] - **Effect of genetic polymorphisms on Alzheimer's disease treatment outcomes: an update**. *Clinical interventions in aging*. 14, (2019), 631-642.
15. ZVĚŘOVÁ, MARTINA - **Clinical aspects of Alzheimer's disease**. *Clinical Biochemistry*. (2019).
16. XIE, YIFAN; LI, XIAOTAO; GE, JUNBO - **Cyclophilin A–FoxO1 signaling pathway in endothelial cell apoptosis**. *Cellular Signalling*. 61, (2019), 57-65.
17. TENG, ZHIPENG [et al.] - **ApoE Influences the Blood-Brain Barrier Through the NF- κ B/MMP-9 Pathway After Traumatic Brain Injury**. *Scientific reports*. 7:1, (2017), 1-8.
18. HALLIDAY, MATTHEW R [et al.] - **Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease**. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. 36:1, (2016), 216-227.
19. ULRICH, JASON D.; [et al.] - **Elucidating the Role of TREM2 in Alzheimer's Disease**. *Neuron* 94:2, (2017), 237-248.
20. RAI, S.N. [et al.] - **The Role of PI3K/Akt and ERK in Neurodegenerative Disorders**. *Neurotoxicity Research*. 35: 775, (2019), 1-21.
21. KONISHI, HIROYUKI; KIYAMA, HIROSHI - **Microglial TREM2/DAPI2 Signaling: A Double-Edged Sword in Neural Diseases**. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 12:206, (2018), 1-14.
22. PARIS, DANIEL [et al.] - **The Spleen Tyrosine Kinase (Syk) Regulates Alzheimer Amyloid- Production and Tau Hyperphosphorylation**. *Journal of Biological Chemistry*. 289:49, (2014), 33927-33944.
23. NORDENGEN, KAJA [et al.] - **Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum**. *Journal of neuroinflammation*. 16:1, (2019), 1-13.
24. TANG, BL. - **Amyloid Precursor Protein (APP) and GABAergic Neurotransmission**. *Cells*. 8:6, (2019), 550.
25. WETZEL, SEBASTIAN; SEIPOLD, LISA; SAFTIG, PAUL - **The metalloproteinase ADAM10: A useful therapeutic target?**. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1864:11, (2017), 2071-2081.
26. ZLOKOVIC, BERISLAV V. - **The Blood-Brain Barrier in Health and Chronic Neurodegenerative Disorders**. *Neuron*. 57:2, (2008), 178-201.

27. PARK, R [et al.] - **A β 1–42 reduces P-glycoprotein in the blood–brain barrier through RAGE–NF- κ B signalling.** *Cell Death and Disease*. 5:6, (2014), e1299-e1299.
28. SHINDE, PRAVIN [et al.] - **Natural Products based P-glycoprotein Activators for Improved β -amyloid Clearance in Alzheimer's Disease: An in silico Approach.** *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*. 16:1, (2015). 50-59.
29. CRISTÓVÃO, JOANA S; GOMES, CLÁUDIO M. - **S100 Proteins in Alzheimer's Disease.** *Frontiers in neuroscience*. 13:463. (2019), 1-28.
30. VON ARNIM, C. A. F. - **The Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein (LRP) Is a Novel β -Secretase (BACE1) Substrate.** *Journal of Biological Chemistry*, 280:18, (2015), 17777–17785.
31. HENEKA, M. T. - **Inflammasome activation and innate immunity in Alzheimer's disease.** *Brain Pathology*. 27:2, (2017), 220-222.
32. SHUAIB, SUNIBA [et al.] - **Computational design and evaluation of β -sheet breaker peptides for destabilizing Alzheimer's amyloid- β 42 protofibrils.** *Journal of Cellular Biochemistry*. (2019), 1-16.
33. MUSZYNSKIA, PAWEŁ [et al.] - **The Relationship between Markers of Inflammation and Degeneration in the Central Nervous System and the Blood-Brain Barrier Impairment in Alzheimer's Disease.** *Journal of Alzheimer's Disease*. 59:3, (2017), 903-912.
34. VENEGAS, CARMEN; HENEKA, MICHAEL T. - **Danger-associated molecular patterns in Alzheimer's disease.** *Journal of Leukocyte Biology review*. 101:1, (2017), 87-98.
35. SUBHRAMANYAM, CHARANNYA SOZHEESVARI [et al.] - **Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases.** *Seminars in Cell & Developmental Biology*. (2019), 1-9.
36. DIONISIO-SANTOS, DAWLING A; OLSCHOWKA, JOHN A.; O'BANION, M. KERRY - **Exploiting microglial and peripheral immune cell crosstalk to treat Alzheimer's disease.** *Journal of neuroinflammation*. 16:1, (2019), 1-13.
37. PRESTA, IVAN [et al.] - **Innate Immunity Cells and the Neurovascular Unit.** *International Journal of Molecular Sciences*. 19:12, (2018), 1-27.

38. YAP, J.K.Y. [et al.] - **The Role of Neuronal NLRP1 Inflammasome in Alzheimer's Disease: Bringing Neurons into the Neuroinflammation Game.** *Molecular Neurobiology.* (2019), 1-13.
39. HENEKA, MICHAEL T; GOLENBOCK, DOUGLAS T; LATZ, EICKE - **Innate immunity in Alzheimer's disease.** *Nature Immunology.* 16:3, (2015), 229-236.
40. RANGARAJU S, GEARING M, JIN L-W, LEVEY A. - **Potassium channel Kv1.3 is highly expressed by microglia in human Alzheimer's disease.** *J Alzheimers Dis.* 44:3, (2015), 797-808.
41. WU, ZHOU [et al.] - **Differential pathways for interleukin-1 β production activated by chromogranin A and amyloid β in microglia.** *Neurobiology of Aging.* 34:12, (2013), 2715-2725.
42. PARK, MI HEE; HONG, JIN TAE - **Roles of NF- κ B in Cancer and Inflammatory Diseases and Their Therapeutic Approaches.** *Cells.* 5:2, (2016), 1-13.
43. EYO, UKPONG B [et al.] - **P2Y₁₂R-Dependent Translocation Mechanisms Gate the Changing Microglial Landscape.** *Cell reports.* 23:4, (2018), 959-966.
44. CATTANEO, M. - **P2Y₁₂ receptors: structure and function.** *J Thromb Haemost.* 13 (Suppl. 1), (2015), S10-S16.
45. RANGARAJU, SRIKANT [et al.] - **Differential Phagocytic Properties of CD45^{low} Microglia and CD45^{high} Brain Mononuclear Phagocytes-Activation and Age-Related Effects.** *Frontiers in immunology.* 9:405, (2018), 1-18.
46. TISCHER JASMIN [et al.] - **Inhomogeneous distribution of Iba-1 characterizes microglial pathology in Alzheimer's disease.** *Glia.* 64:9, (2016), 1562-1572.
47. SWEENEY, MELANIE D.; SAGARE, ABHAY P.; ZLOKOVIC, BERISLAV V. - **Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders.** *Nature Reviews Neurology.* 14:3, (2018), 133-150.
48. BRIX BRITTA; [et al.] - **Endothelial Cell-Derived Nitric Oxide Enhances Aerobic Glycolysis in Astrocytes via HIF-1 -Mediated Target Gene Activation.** *Journal of Neuroscience.* 32:28, (2012), 9727-9735.
49. MALOJCIC, BRANKO [et al.] - **Ultrasound and dynamic functional imaging in vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease.** *BMC Medicine.* 15:1, (2017), 1-16.
50. NORDENGEN, KAJA [et al.] - **Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum.** *Journal of neuroinflammation.* 16:1, (2019), 1-13.
51. JONKMAN, L.E. [et al.] - **Post-Mortem MRI and Histopathology in Neurologic Disease: A Translational Approach.** *Neuroscience Bulletin.* 35, (2019), 229-243.

52. ATRI, ALIREZA - **Current and Future Treatments in Alzheimer's Disease.** Semin Neurol. 39:2, (2019), 227-240.
53. MAJOLO, FERNANDA [et al.] - **Important advances in Alzheimer's disease from the use of induced pluripotent stem cells.** Journal of biomedical science. 26:1, (2019), 1-19.
54. LIU, MINGZHE [et al.] - **Investigating the efficacy of a combination Ab-targeted treatment in a mouse model of Alzheimer's disease.** Brain Research. 1678, (2018), 138-145.
55. ZHANG, YUQIN [et al.] - **PPAR γ coactivator-1 α (PGC-1 α) protects neuroblastoma cells against amyloid-beta (A β) induced cell death and neuroinflammation via NF- κ B pathway.** BMC neuroscience. 18:1, (2017), 1-8.
56. FANG, YUYING [et al.] - **Design, synthesis, and biological evaluation of compounds with a new scaffold as anti-neuroinflammatory agents for the treatment of Alzheimer's disease.** European Journal of Medicinal Chemistry. 149, (2018), 129-138.
57. ZHAO, H. F. [et al.] - **Resveratrol decreases the insoluble A β 1–42 level in hippocampus and protects the integrity of the blood–brain barrier in ad rats.** Neuroscience. 310, (2015), 641-649.