



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Alexandre da Silva Ribeiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer - Novo Olhar Farmacoterapêutico”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Cristina Silva e do Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Alexandre da Silva Ribeiro

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer - Novo Olhar Farmacoterapêutico”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Cristina Silva e do Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2021

Eu, Alexandre da Silva Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016233429 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer - Novo Olhar Farmacoterapêutico” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer informação 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, 25 de outubro de 2021.



(Alexandre da Silva Ribeiro)

Agradecimentos

Ao meu orientador Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa por todo o apoio, disponibilidade e empatia imprescindíveis para o culminar destes 5 anos de esforço e dedicação, agora impressos neste documento.

À Dra. Cristina Silva e a toda a equipa da Farmácia Antunes por me receberem de forma tão amável, fazendo-me sentir parte integrante da farmácia.

À minha família, mãe, pai, irmã e avós por acreditarem em mim, nas minhas escolhas e no caminho que escolhi para continuar a viver a felicidade invisível do essencial.

Às incríveis pessoas a quem posso chamar de amigos com quem tive o privilégio de me cruzar neste percurso enriquecedor de 5 anos, porque os momentos partilhados perdurarão no meu coração.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todos os conhecimentos transmitidos através do corpo docente que me tornaram numa pessoa tão qualificada quanto crítica e exigente no desempenho desta nobre profissão.

A ti Coimbra por me acolheres tão bem com esse sol tão especial, essa lua tão brilhante e esse aroma a saudade, sempre tão intenso, que aparenta nunca cessar.

As memórias não se esvanecem, encontram-se enraizadas na pessoa que sou, na pessoa em que me aprimorei, na pessoa que cresceu rodeada de amizades únicas, de pessoas tão extraordinárias.

Um eterno e sentido,

Obrigado.

“Look deep into nature, and then you will understand everything better.”

Albert Einstein

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	9
1. Introdução.....	10
2. Contextualização da Farmácia Antunes	11
2.1 Localização	11
2.2 Horário de funcionamento.....	11
2.3 Instalações	11
3. Análise SWOT	12
3.1 Pontos Fortes	13
3.1.1 Localização.....	13
3.1.2 Elevada variedade de cosméticos e suplementos alimentares.....	13
3.1.3 Existência de <i>robot</i>	14
3.1.4 Diversidade nos serviços prestados	15
3.1.5 Desenvolvimento de novos projetos	16
3.1.6 Sifarma® 2000 e novo módulo de atendimento.....	17
3.1.7 Multiplicidade de tarefas e autonomia.....	18
3.1.8 Pertencer a um grupo de farmácias.....	19
3.1.9 VALORMED	20
3.2 Pontos Fracos	21
3.2.1 Instabilidade na constituição da equipa	21
3.2.2 Baixa percentagem de farmacêuticos na equipa.....	21
3.2.3 Horário de funcionamento	22
3.2.4 Rara Preparação de Medicamentos Manipulados	22
3.3 Oportunidades	23
3.3.1 Consulta Farmacêutica.....	23
3.3.2 Formação contínua	23
3.3.3 Diversidade de atendimentos.....	24
3.3.4 Fidelização de utentes.....	25
3.4 Ameaças.....	25
3.4.1 Pandemia relativa à COVID-19.....	25
3.4.2 Receitas manuais	26
3.4.3 Falta de medicamentos e erros de <i>stock</i>	28
3.4.4 Banalização do ato farmacêutico	29
4. Casos Clínicos.....	30
4.1 Tosse Produtiva	30
4.2 Rinite Alérgica	31
4.3 Doença Hemorroidária	32
5. Conclusão	33
6. Bibliografia.....	34

Parte II – Doença de Alzheimer - Novo Olhar Farmacoterapêutico

Lista de Abreviaturas	37
Resumo	39
Abstract	40
1. Introdução.....	41
2. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer	42
3. Influência da microbiota intestinal em doenças do foro neurológico	45
4. Eixo microbiota - intestino - cérebro.....	46
5. Interação SNC e Microbiota Intestinal na DA.....	46
5.1 Microbiota Intestinal	46
5.2 Dieta	47
5.3 Fator de Crescimento	48
5.4 Neurotransmissor	48
5.5 Citocinas Inflamatórias	48
5.6 Lipopolissacarídeos e Proteína β -Amilóide.....	48
6. A Antibioterapia na DA	49
7. Envelhecimento na DA	50
8. Probióticos na DA	51
9. Transplantação Fecal da Microbiota.....	52
10. MicroRNAs como Biomarcadores de DA	53
11. Terapêuticas Farmacológicas.....	54
11.1 Terapêutica Bem Estabelecida.....	54
11.2 Terapêutica Inovadora – O caso do Aducanumab	56
12. Potenciais Abordagens Terapêuticas	57
12.1 Associação Terapêutica – Inibidor da AChE e Antagonista do recetor NMDA	57
12.1.1 Galantamina e Memantina.....	57
12.2 Reguladores da Microbiota Intestinal.....	58
12.3 Imunoterapia.....	59
12.4 Terapia Celular.....	59
12.4.1 MicroRNA.....	59
12.5 Nanotecnologia	60
12.5.1 Lipossomas	61
12.5.2 Nanopartículas Lipídicas Sólidas.....	61
12.5.3 Dendrímeros.....	62
13. Apoio Não Farmacológico	62
14. Conclusão	63
15. Bibliografia	65

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Sob orientação da Dra. Cristina Silva

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

DCI – Designação Comum Internacional

FA – Farmácia Antunes

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

IMC – Índice de Massa Corporal

MAPA – Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVF – Preço de Venda à Farmácia

PVP – Preço de Venda ao Público

SWOT – Do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) apresenta enorme relevo no âmbito das Ciências da Saúde, devido à sua abrangência e multidisciplinaridade de valores que servem a sociedade. Este mestrado tem como objetivo formar profissionais na área do Medicamento e do Doente capacitados de ferramentas tanto científicas como sociais essenciais para impactar positivamente as condições de higiene e saúde pública. Desta forma, o MICF proporciona uma preparação adequada e consistente tendo em conta as futuras exigências do mercado farmacêutico e o melhor enquadramento profissional e científico.

O farmacêutico, como agente de saúde pública, é o contacto mais próximo dos cuidados de saúde às populações. Tal facto confere-lhe um papel fundamental no desenvolvimento da literacia em saúde na sociedade. Os impactos do farmacêutico abrangem não só a vertente cívica e social mas também a científica. O farmacêutico possui competências científicas que tornam o seu contributo indispensável no processo de desenvolvimento farmacêutico como também no processo de descoberta científica.

O farmacêutico é o especialista do medicamento, como tal, assegura o acesso à população de medicamentos de qualidade, seguros e eficazes e o uso racional do medicamento. Além disso, as competências do farmacêutico são imprescindíveis no desenvolvimento e preparação do medicamento, no seu registo através de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e no seu acompanhamento, vigilância e controlo após entrada no mercado.

De facto, o farmacêutico é um profissional com imensas oportunidades laborais, pois o seu conhecimento e competências práticas - “*know-how*” - destacam-no dos demais profissionais na comunidade científica. Um ramo profissional primordial para o farmacêutico é a farmácia comunitária. O acompanhamento e aconselhamento farmacêutico - cada vez mais na dimensão de consulta farmacêutica -, a preparação de medicamentos, a monitorização da terapêutica e a determinação de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos destacam-se como serviços prestados pelo farmacêutico onde a sua intervenção se torna indispensável. Portanto, é notória a mais-valia que o farmacêutico aporta na prestação de cuidados de saúde essenciais à população.

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) confere o grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas após cursados 10 semestres de avaliação teórica e teórico-prática definida no plano de estudos. O último semestre apresenta a particularidade de ser composto por um estágio curricular em farmácia comunitária e ou farmácia hospitalar, sob a orientação de farmacêutico responsável.¹ Este último momento de aprendizagem constitui uma

oportunidade única para o primeiro contacto com o ambiente profissional e sistematização dos conhecimentos adquiridos durante o percurso académico. Desta forma, no âmbito da unidade de Estágio Curricular integrada no plano de estudos do MICEF, realizei o estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Antunes (FA), entre 25 de janeiro de 2021 e 10 de junho de 2021, sob orientação da Dra. Cristina Silva.

Através de uma reflexão crítica do estágio decorrido, segue o presente relatório na forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*). A utilização desta metodologia tem como objetivo a identificação, a nível interno, de pontos fortes e fracos que decorrem dos procedimentos adotados e, a nível externo, de oportunidades e ameaças que os possam influenciar. Por fim, integram o respetivo relatório, três casos clínicos referentes a situações decorridas aquando da realização do estágio curricular que, em muito, contribuíram para a consolidação de conhecimentos na vontade inabalável de evolução enquanto farmacêutico.

2. Contextualização da Farmácia Antunes

2.1 Localização

A FA localiza-se na rua Vale de Lobos, n.º 30, Guimarota, Leiria, zona próxima ao Centro Hospitalar de Leiria - Hospital Santo André. A FA faz parte de um grupo de farmácia comunitárias denominado Grupo Antunes. Este grupo abrange farmácias de três distritos. A área geográfica deste grupo de farmácia estende-se desde Coimbra, passando por Leiria até Santarém.

2.2 Horário de funcionamento

A FA encontra-se em funcionamento durante as 24 horas, todos os dias do ano. A farmácia apresenta um horário noturno desde as 0 horas até às 8 horas e 30 minutos e um diurno que se inicia desde as 8 horas e 30 minutos até às 0 horas do dia seguinte. Portanto, a FA encontra-se em serviço ininterrupto.

2.3 Instalações

Definido pelo Regime Jurídico das Farmácias de Oficina no artigo 29º, as instalações de uma farmácia devem garantir “segurança, conservação e preparação dos medicamentos” e “acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal”.²

A FA possui uma sala de atendimento ao público contendo quatro balcões individuais e dois gabinetes de atendimento ao público, onde é realizado a medição de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos bem como o aconselhamento mais individualizado e privado no cumprimento dos projetos desenvolvidos pela farmácia. Ao nível do *backoffice* destaca-se uma zona para entrega e receção de encomendas, uma zona para armazenamento de medicamentos e outra zona contendo cacifos e instalações sanitárias. Para além disso, a farmácia possui a zona respeitante ao laboratório, onde ocorre a preparação dos medicamentos manipulados.

3. Análise SWOT

Tabelas 1 e 2 – Análise SWOT relativa ao estágio curricular em Farmácia Comunitária

Avaliação Interna	
Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Localização ✓ Elevada variedade de cosméticos e suplementos alimentares ✓ Existência de <i>robot</i> ✓ Diversidade nos serviços prestados ✓ Desenvolvimento de novos projetos ✓ Sifarma® 2000 e novo módulo de atendimento ✓ Multiplicidade de tarefas e autonomia ✓ Pertencer a um grupo de farmácias ✓ VALORMED 	<ul style="list-style-type: none"> × Instabilidade na constituição da equipa × Baixa percentagem de farmacêuticos na equipa × Horário de funcionamento × Rara preparação de medicamentos manipulados

Avaliação Externa	
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> • Consulta farmacêutica • Formação continua • Diversidade de atendimentos • Fidelização de utentes 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pandemia relativa à COVID-19 ❖ Receitas manuais ❖ Falta de medicamentos e erros de <i>stock</i> ❖ Banalização do ato farmacêutico

3.1 Pontos Fortes

3.1.1 Localização

O imprescindível papel da farmácia comunitária na prestação de cuidados de saúde à população é um facto inequívoco, sendo a sua localização fulcral no cumprimento deste objetivo. A FA encontra-se numa zona próxima do Centro Hospitalar de Leiria - Hospital Santo André e do Centro Hospitalar São Francisco. Tal proximidade demonstra-se um desafio no tipo de atendimento efetuado devido à elevada afluência de utentes mas também aos diferentes níveis de literacia dos mesmos. Por outro lado, o ambiente urbano onde a farmácia se encontra inserida motiva a existência de atendimentos muito focalizados em áreas específicas como a cosmética, suplementação alimentar e puericultura.

Relembrando que a farmácia comunitária se apresenta como um dos primeiros intervenientes na prestação de serviços de saúde à população, a fidelização de utentes significa um enorme sinal de desenvolvimento e credibilidade da instituição e seus profissionais. Deste modo, a existência de utentes fidelizados - utentes habituais - permite a realização de um aconselhamento muito diversificado, baseado numa relação de confiança bem-estabelecida, fulcral para uma elevada adesão à terapêutica. Neste ponto, o enquadramento geográfico limítrofe da farmácia é bastante decisivo. Assim, pude verificar o contraste de atendimentos entre a formalidade mais característica do ambiente citadino com a informalidade e maior proximidade particulares do ambiente rural.

Considero, ainda, que a gestão farmacêutica deste contexto deve ser entendida numa visão integrada do utente, potenciando a adaptabilidade do discurso adotado e soluções oferecidas durante o aconselhamento farmacêutico. De facto, na FA, a consciência desta realidade geocultural é muito bem potencializada não só conseguindo um aumento de qualidade no atendimento mas também no estabelecimento de diferentes projetos que visam complementar a prática clínica hospitalar. Desta forma, priorizando a qualidade e equidade dos serviços prestados, o propósito da farmácia comunitária é, eximamente, alcançado.

3.1.2 Elevada variedade de cosméticos e suplementos alimentares

Localizada numa área urbana, a FA assiste uma população com necessidades muito variadas. Deste modo, é fundamental uma oferta variada de produtos de elevada qualidade tanto de dermofarmácia e cosmética como de suplementação alimentar.

Ao nível dos produtos de dermofarmácia e cosmética, pude contactar com as diversas marcas e gamas comercializadas na farmácia, o que me possibilitou não só adquirir novos

conhecimentos acerca das mais recentes inovações tecnológicas - sempre essenciais no aconselhamento farmacêutico - como também perceber o seu potencial crescimento. Considero ser crítico e essencial numa farmácia comunitária a disposição de uma vasta gama de cosméticos para diferentes necessidades, faixas etárias e disponibilidades financeiras de forma a abranger os cuidados de saúde a todos os utentes, mantendo, sempre, um elevado grau de qualidade e segurança.

Já no que concerne a suplementação alimentar, a FA dispõe de uma enorme oferta, o que aliada a uma maior consciencialização da população acerca dos seus benefícios se reflete numa crescente procura por estes produtos. De tal forma que, o seu aconselhamento farmacêutico me permitiu alcançar um maior entrosamento com as diferentes marcas comerciais e aplicar todo o conhecimento teórico adquirido ao longo do MICF nesta temática.

Paralelamente à dispensa de medicamentos, a procura por produtos de dermofarmácia e cosmética e suplementação alimentar é cada vez maior. Considerando a rápida expansão desses mercados, urge a necessidade de uma aposta sólida e profícua na formação do farmacêutico nestas áreas. De facto, só através da capacitação do profissional farmacêutico com ferramentas de vanguarda científica se atingirá uma melhoria substancial no aconselhamento farmacêutico e conseqüentemente na elevação da qualidade dos serviços farmacêuticos.

3.1.3 Existência de *robot*

Segundo as Boas Prática em Farmácia Comunitária, medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) devem estar armazenados em local fora do contacto do público. A FA possui um *robot* para armazenamento de MSRM. Destes excluem-se, naturalmente, os que necessitam de refrigeração que se encontram armazenados no frigorífico por ordem alfabética e segundo a regra "*first in - first out*". Outros medicamentos não sujeitos a receita médica, produtos cosméticos e dispositivos médicos são, também, armazenados segundo a regra anteriormente referida, mas contrariamente aos MSRM são armazenados ou nos deslizantes que se situam no *backoffice* ou nas gavetas e prateleiras existentes na zona de atendimento ao público.

O *robot* permite otimizar a arrumação das prateleiras no seu interior em função do tipo e forma das caixas de medicamentos que possui. Através de uma organização criteriosa, o *robot* coloca os medicamentos de maiores dimensões em prateleiras de maiores dimensões e os de menores em prateleiras de menores dimensões obtendo, assim, uma melhor gestão e aproveitamento do espaço disponível para armazenamento.

Além disso, este equipamento possibilita selecionar os medicamentos em função dos prazos de validade. Desta forma, possibilita que mensalmente se proceda à retirada dos medicamentos que brevemente expirarão para, posteriormente, se efetuar a devolução ao fornecedor (distribuidor farmacêutico ou indústria farmacêutica). Este procedimento de controlo de qualidade é fundamental para assegurar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento e consequentemente garantir a integridade da cadeia de distribuição do medicamento.

O importante impacto desta tecnologia verifica-se, também, na redução substancial de tempo dispensado no armazenamento dos MSRM, permitindo à equipa maior foco no desempenho das restantes tarefas, nomeadamente, no atendimento ao balcão e no desenvolvimento de diferentes projetos. Embora, os encargos financeiros necessários para a sua aquisição e manutenção periódica sejam elevados, os benefícios retirados a longo prazo permitem o crescimento dos serviços prestados na farmácia e o aparecimento de novos.

Portanto, o *robot* pode ser considerado, efetivamente, uma ferramenta essencial na otimização de processos na farmácia e, por conseguinte, na melhoria dos serviços prestados à comunidade.

3.1.4 Diversidade nos serviços prestados

A Portaria n.º 1429/2007 concretiza a tipologia de serviços farmacêuticos prestados à população. Esta portaria tem vindo a ser sucessivamente alterada de forma a abranger mais serviços de saúde que poderão ser aí prestados, tornando a oferta cada vez mais completa.³

A FA possui um manancial de serviços que servem as mais diversas necessidades da população. Onde se destacam a administração de vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação e de injetáveis por profissionais devidamente qualificados, a avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca, a medição de parâmetros bioquímicos como colesterol total, triglicéridos e glicémia e de outros parâmetros como altura, peso e Índice de Massa Corporal (IMC).

As consultas de dermofarmácia e cosmética, pé diabético, nutrição e podologia realizadas por profissionais especializados são, também, parte integrante dos serviços prestados na FA. Esta diversidade de consultas permite oferecer uma maior capacidade de resposta da farmácia às necessidades específicas de cada utente.

A oferta destes serviços permite colocar a farmácia num patamar de qualidade de prestação de cuidados de saúde cada vez mais robusto e consistente. O papel da farmácia passa não só pelo ato farmacêutico mas também pelo estabelecimento de alternativas noutras áreas de saúde, onde o recurso a centros hospitalares não é necessário. A confiança dos utentes nestes

serviços é, também, um fator que tem vindo a crescer, uma vez que, aliado ao compromisso de qualidade na prestação dos mesmos, estabelece-se uma maior proximidade entre a farmácia comunitária e o utente, o que proporciona uma maior valorização da instituição.

Assim, a sobrecarga de atendimentos, sem necessidade confirmada, em ambiente hospitalar ou nos centros de saúde torna-se progressivamente menor, permitindo um incremento no tempo de atendimento por consulta e, conseqüentemente, uma melhoria significativa na qualidade dos serviços aí realizados.

Por fim, enquanto observador atento desta realidade considero que esta abordagem farmacêutica, apesar de bem cimentada no quotidiano da farmácia comunitária, deve ser continuamente reforçada de forma a tornar cada vez mais eficazes os serviços de saúde em Portugal. A visão de serviços de saúde não se deve desintegrar pelas diferentes profissões prestadoras de cuidados de saúde, mas sim basear-se na integração de novas áreas e agregar as já existentes.

3.1.5 Desenvolvimento de novos projetos

Na farmácia comunitária, a inovação é uma constante. Os novos projetos aí desenvolvidos representam uma panóplia de novos serviços que procuram aumentar não só a qualidade de prestação de cuidados aos doentes mas também constitui uma forma de aproximação e maior acompanhamento da condição de saúde da população e, em especial, daqueles que apresentam doenças classificadas como crónicas.

Durante o estágio curricular, pude participar no desenvolvimento de diferentes projetos, dentro dos quais destaco o “Diabetes *Check*”, projeto direcionado para doentes diabéticos tipo 2. A diabetes *mellitus* tipo 2 é uma doença caracterizada por um défice na produção de insulina devido a uma resistência à mesma. Comumente denominada de diabetes não insulino dependente, a diabetes *mellitus* tipo 2 representa mais de 90% dos casos de diabetes *mellitus* mais frequente em adultos.^{4,5,6}

Este projeto consistia num acompanhamento farmacoterapêutico do utente diabético dividido em três fases. Em cada fase é realizada uma consulta farmacêutica cumprindo um protocolo previamente estabelecido na forma de um questionário. Na primeira e terceira consultas farmacêuticas é exigido a presença do utente na farmácia, enquanto que na segunda consulta tal não é necessário, realizando-se a mesma por via telefónica.

Assim, na primeira consulta presencial procede-se ao registo de toda a medicação que o utente toma e à entrega de um novo medidor da glicémia da marca que se associou ao projeto.

Nesta altura, o utente é instruído a realizar medições periódicas da glicemia, duas vezes por semana, nomeadamente no início e no fim da mesma. Passados seis meses, realiza-se nova consulta via telefónica na qual se regista todas as alterações do perfil farmacoterapêutico. Por fim, passado novo semestre, é pedido ao utente que traga o medidor da glicémia para posterior análise e tratamento de dados das medições efetuadas.

A adesão dos utentes é deveras elevada, isto porque a realização das medições periódicas da glicemia exigidas ao utente diabético é para este tipo de utente uma rotina tão necessária como habitual e de simples execução, não sendo algo novo que requeira tempo para assimilação e aprendizagem. Por outro lado, o utente tem ao seu dispor um acompanhamento farmacoterapêutico individualizado e prolongado que aporta maior segurança, qualidade e eficácia à terapêutica que se encontra instituída. Suportado pela elevada adesão dos utentes participantes, este projeto revela-se uma oportunidade urgente e necessária numa sociedade portuguesa onde a prevalência de diabetes *mellitus* tipo 2 é significativa.

O desenvolvimento deste projeto apenas demonstra a necessidade na aposta de serviços de acompanhamento farmacêutico individualizado e dos benefícios que dele se extraem. O fortalecimento da interação utente-farmacêutico leva conseqüentemente ao aumento de credibilidade e confiança tanto na instituição-farmácia como no profissional farmacêutico, o que contribui para a afirmação dos serviços farmacêuticos como fator incrementador de melhorias na qualidade de vida dos utentes.

3.1.6 Sifarma® 2000 e novo módulo de atendimento

As farmácias comunitárias necessitam de um programa informático - *software* - para o desempenho da maioria das tarefas. Na FA, o *software* utilizado é o Sifarma® 2000 desenvolvido pela empresa Glintt®. Este *software* é essencial no processamento do atendimento ao público, na receção e gestão de encomendas, na faturação e na gestão dos produtos e fichas de utentes da farmácia. Adicionalmente, a FA encontra-se, também, a utilizar o novo módulo de atendimento, o qual irá futuramente substituir o Sifarma® 2000. Apenas, integralmente capacitado para o processamento do atendimento ao balcão, o novo módulo está ser gradativamente aprimorado para minimizar erros inerentes ao desenvolvimento desta nova tecnologia mas também para introduzir novas funcionalidades em resposta às restantes necessidades da farmácia comunitária. Assim, o novo módulo abrange cada vez mais não só a área de atendimento como também as restantes vertentes em que o Sifarma® 2000 é utilizado.

A minha experiência no atendimento ao público foi repartida entre a utilização do Sifarma® 2000, basicamente para a consulta da ficha do utente - funcionalidade que o novo *software*

ainda não dispunha -, e do novo módulo de atendimento para o processamento da venda e reserva de produtos.

Portanto, num setor farmacêutico onde a inovação é um princípio basilar para o crescimento contínuo, a introdução deste novo módulo mais capacitado, sofisticado e intuitivo facilita o desempenho do farmacêutico contribuindo para a melhoria dos serviços prestados na farmácia. Por fim, enquanto estagiário, a oportunidade de contacto com ambos os *softwares* capacitou-me de valências importantes a nível profissional, já que o Sifarma® 2000 é adotado pela maioria das farmácias comunitárias e o novo módulo de atendimento irá ser uma realidade, substituindo, progressivamente, o Sifarma® 2000.

3.1.7 Multiplicidade de tarefas e autonomia

Estabelecer um bom funcionamento na farmácia comunitária requer, essencialmente, a solidificação de processos e metodologias adotadas. A distribuição uniforme das tarefas pela equipa é, também, essencial para a responsabilização tanto individual como coletiva. A centralização de tarefas de maior grau de dificuldade no diretor técnico deve ser criteriosamente avaliada. Tal estratégia pode não contribuir para o aumento de eficácia dos procedimentos, mas pelo contrário para a deterioração dos mesmos.

A implementação de *checkpoints* durante os procedimentos deve ser prática estabelecida em qualquer circunstância. Desta forma, evita-se a propagação dos erros e promove-se um maior entrosamento da equipa. Considero, também, que, no caso da farmácia comunitária, o trabalho por turnos é, fundamentalmente, influenciado pela capacidade de manutenção de padrões de execução que não devem ser influenciados pela substituição de um elemento da equipa. Na verdade, esta abordagem não retira nem acrescenta maiores responsabilidades ao farmacêutico. Essas estão legalmente definidas e conscientemente presentes na classe profissional.

Durante o estágio curricular tive a oportunidade de experienciar as diferentes tarefas incumbidas ao farmacêutico. Inicialmente, desempenhei tarefas de *backoffice* como receção e entrada de encomendas, arrumação dos produtos, gestão das reservas, gestão de *stocks* e prazos de validade, devoluções a fornecedores e empréstimos ou transferências entre farmácias constituintes do Grupo Antunes, grupo no qual se encontra inserida a FA.

Na receção e entrada de encomendas, deve ter-se o maior cuidado na verificação de diversos parâmetros como: o preço de venda à farmácia (PVF), as margens de comercialização na definição do preço de venda ao público (PVP) dos produtos de venda livre, a quantidade

encomadada e recebida e os prazos de validade dos produtos encomendados. De seguida, a arrumação dos produtos é realizada pela regra “*first in - first out*” tendo-se sempre em consideração o prazo de validade. Os MSRM são armazenados no *robot* e os restantes produtos são arrumados de acordo com a sua finalidade na área delimitada. Excepcionalmente definidos em ambos os procedimentos, os medicamentos com necessidades de conservação especiais (refrigeração abaixo de 8º Celsius) possuem prioridade sobre os demais produtos.

Após a realização das tarefas em *backoffice*, foi-me atribuída a gestão das marcações das diversas consultas que a FA promove, em consonância, com outros profissionais de saúde. A FA dispõe de consultas de pé diabético, dermofarmácia e cosmética e podologia, as quais se incluem nos diversos serviços prestados pela farmácia. Simultaneamente, foi-me permitido realizar medições de parâmetros bioquímicos como a glicémia e a avaliação da pressão arterial.

Passado o primeiro mês do estágio curricular, iniciei o atendimento ao balcão. Tratando-se da primeira vez em contacto direto com o utente, considero que a minha evolução foi bastante positiva, conseguindo aos poucos maior autonomia no desempenho das funções inerentes.

Na verdade, a realização de diversas tarefas propostas durante o estágio curricular permitiu-me adquirir um maior conhecimento sobre as diferentes marcas e referências que mais se comercializam na farmácia comunitária. Embora tivesse sempre o apoio inabalável de toda a equipa para os mais variados esclarecimentos, considero que o *background* teórico e teórico-prático incutido nas diversas disciplinas do plano de estudo de MICEF foi parte basilar para a adaptação e crescimento relativamente consistentes no que ao aconselhamento farmacológico concerne. Esta evolução contribuiu, decisivamente, para a realização de um atendimento ao público de qualidade.

3.1.8 Pertencer a um grupo de farmácias

A FA faz parte de um grupo de farmácias, o grupo Antunes, como já referido anteriormente. Durante o estágio curricular, tive a oportunidade de realizar diversos contactos com outras farmácias do grupo. Maioritariamente, os contactos realizavam-se por via telefónica de forma a otimizar a gestão de *stock* de cada farmácia do grupo em função das necessidades dos seus utentes.

Assim, pude, então, constatar que, para além de vantagens económicas associadas, também, o impacto psicológico sobre o utente é enorme. Pois, através da comunicação estabelecida entre farmácias, é possível indicar ao utente a farmácia que possui determinado medicamento

que possa, por algum motivo, não se encontrar tão facilmente disponível no mercado. Desta forma, a confiança do utente nos serviços tanto da FA como do próprio grupo é incrementada.

Adicionalmente, pude perceber os diferentes moldes de funcionamento e organização de um grupo de farmácias, onde a gestão de encomendas é um ponto extremamente importante. Na verdade, durante o atendimento ao balcão, a realização de encomendas instantâneas é uma prática necessária quando existe falta de medicamentos para se concretizar o plano terapêutico do utente. Mediante isto e assente numa gestão eficaz e criteriosa dos recursos da farmácia, o farmacêutico deve ser consciente da melhor abordagem para a aquisição dos medicamentos.

De maneira a atingir uma gestão do ponto de vista financeiro sustentável é importante acautelar diversos fatores tais como a sazonalidade, compras e vendas mensais, proporção de utentes fidelizados que necessitam de um medicamento em específico, assim como, oportunidades de negócio vantajosas - campanhas promocionais.

Por tudo isso, considero que estagiar num contexto de farmácia comunitária integrada num grupo foi uma mais-valia para me capacitar de uma visão alargada acerca dos diferentes aspetos profissionais que o farmacêutico pode encontrar.

3.1.9 VALORMED

A VALORMED tem como missão a organização e integração de diversas operações relativas à gestão de resíduos resultantes da atividade do setor farmacêutico. Esta instituição apresenta parcerias com diversas entidades, nomeadamente, farmácias comunitárias, onde se inclui a FA.⁷

A FA, sendo uma das farmácias aderentes à parceria proporcionada pela VALORMED, visa o cumprimento de objetivos fundamentais como: a transmissão da responsabilidade e preocupação do setor farmacêutico com o destino final dos resíduos de embalagens e medicamentos de origem doméstica, a minimização do impacto ambiental que os resíduos de embalagens e medicamentos podem causar e a sensibilização da população para evitar a acumulação de medicamentos nos domicílios e, a provável, automedicação indevida.⁷

Como especialista do medicamento, o farmacêutico possui um profundo conhecimento acerca dos impactos do setor farmacêutico nas mais diversas vertentes. O impacto social e ambiental de uma gestão adequada dos recursos é um ponto crucial para a garantia de sustentabilidade do ato farmacêutico. Consciente desse facto, o farmacêutico tem a

responsabilidade de sensibilizar e educar as populações acerca do uso racional do medicamento e a sua repercussão para a sustentabilidade ambiental.

3.2 Pontos Fracos

3.2.1 Instabilidade na constituição da equipa

Durante a realização do estágio, foi notória a constante mudança na constituição da equipa de trabalho o que se revela um obstáculo à implementação de procedimentos essenciais para o bom funcionamento da farmácia. Por conseguinte e apesar da existência de turnos que assegurem o funcionamento da farmácia, o seu horário alargado exige à equipa extrema coordenação e solidez no cumprimento dos procedimentos estabelecidos.

Ora, a mudança de pessoal impacta de forma premente a qualidade dos serviços prestados à população e, por conseguinte, deve ser efetuado de forma circunstancial e cautelosa, garantindo a manutenção do bom funcionamento da farmácia.

3.2.2 Baixa percentagem de farmacêuticos na equipa

Não obstante o bom desempenho das outras classes profissionais que com os farmacêuticos exercem funções na farmácia comunitária, deve realçar-se o termo de responsabilidade técnica definido pelo Artigo 82º do Código Deontológico dos Farmacêuticos. Este artigo descreve o farmacêutico como o “responsável pelos atos relacionados com o exercício da atividade farmacêutica praticados por outros profissionais sob a sua direção”.⁸

A equipa de colaboradores da farmácia é constituída por uma reduzida percentagem de farmacêuticos comparando com outros técnicos aí existentes (técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia). Considerando as aptidões e responsabilidades do farmacêutico nos procedimentos da farmácia, denotei que existiram momentos nos quais o seu raio de ação era limitado pela exigência da supervisão do exercício de aconselhamento dos outros profissionais não farmacêuticos (técnicos de farmácia e técnicos auxiliares de farmácia). Numa farmácia onde o volume de atendimentos é bastante significativo, este fator condiciona efetivamente a qualidade do ato farmacêutico.

Assim sendo, a existência de uma maioria de farmacêuticos no atendimento ao público deve ser priorizada para a manutenção de um bom funcionamento na farmácia e garantia de qualidade dos serviços prestados ao nível do aconselhamento farmacêutico e da monitorização da farmacoterapêutica.

Posto isto, é claramente premente que o papel do farmacêutico seja relevado dos demais profissionais no ramo das ciências da saúde e, mais concretamente, na farmácia comunitária. Existindo o risco de, no caso de tal não ocorrer, se assistir a um declínio na qualidade dos serviços prestados na farmácia e um desinvestimento, subsequente, na literacia em saúde da população.

3.2.3 Horário de funcionamento

O atendimento ao público realiza-se, no interior das instalações da farmácia, das 8 horas e 30 minutos da manhã até às 9 horas da noite, enquanto que a partir das 9 horas da noite até às 8 horas e 30 minutos da manhã seguinte este ocorre ao postigo.

A garantia da prestação de serviços de qualidade alicerça-se num bom funcionamento com métodos de trabalho sólidos e consistentes. A FA apresenta um horário extremamente desafiante e exigente tanto para a gestão de recursos da direção técnica como para a própria equipa. De modo a ser cumprido o horário estabelecido, a equipa da farmácia apresenta-se dividida em turnos. Desta forma, o elevado número de turnos existente na farmácia (três) conjugado com outros fatores (falta de comunicação, pouco entrosamento na equipa e instabilidade na constituição das equipas) pode afetar, decisivamente, o bom funcionamento da farmácia como também a qualidade dos serviços de saúde prestados à população.

3.2.4 Rara Preparação de Medicamentos Manipulados

Um medicamento manipulado define-se como sendo uma “forma magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.⁹ Na preparação de medicamentos manipulados, a farmácia é a responsável por todo o circuito do medicamento manipulado, o que compreende a aquisição das matérias-primas até à dispensa do medicamento manipulado acompanhada sempre com o devido aconselhamento farmacêutico.¹⁰

Na origem do profissional farmacêutico, a preparação medicamentosa era um dos propósitos fundamentais da sua atividade. Contudo, desde a industrialização do medicamento se assiste a uma evolução exponencial tanto a nível científico como tecnológico. Tal facto permitiu colocar ao dispor do utente uma enorme variedade de medicamentos para diferentes patologias, nas mais diversas formas farmacêuticas e dosagens, personalizando cada vez mais a terapêutica ao utente. Assim, constata-se que a preparação de medicamentos manipulados é um serviço cada vez menos prescrito por médicos. Para além disso, a nível pediátrico o uso

off-label dos medicamentos promoveu uma diminuição no interesse dos medicamentos manipulados.

Apesar de tudo, nalguns grupos especiais de doentes, este serviço farmacêutico é chave para a sua terapêutica, pois nem todo o medicamento é produzido na indústria farmacêutica. Aliás, uma das vantagens da preparação de medicamentos manipulados advém do facto destes serem destinados a situações clínicas onde a resposta da indústria farmacêutica é insuficiente.

A preparação de medicamentos manipulados e de preparações extemporâneas é realizada no laboratório devidamente equipado da FA. Contudo, a FA não se apresenta como uma farmácia de referência na preparação de medicamentos manipulados. Aliás, apenas me foi possível realizar a reconstituição de antibióticos em pó na forma de suspensões orais.

Assim sendo, considero que, apesar de pouco requisitada, a preparação de medicamentos manipulados é, ainda, uma função importante exigida ao farmacêutico comunitário e que o valoriza. Portanto, a experiência em ambiente de estágio profissional nesta área de intervenção farmacêutica foi quase inexistente, o que em pouco contribuiu para o meu desenvolvimento enquanto profissional farmacêutico.

3.3 Oportunidades

3.3.1 Consulta Farmacêutica

A consulta farmacêutica é uma vertente do ato farmacêutico em crescimento considerável, embora ainda não completamente implementada na realidade das farmácias comunitárias portuguesas. Desta forma, considero importante um maior investimento neste serviço, o qual passa pela formação especializada em diferentes competências clínicas e farmacológicas. Por conseguinte, ao se responsabilizar e evidenciar o ato farmacêutico, potencializa-se o valor da profissão farmacêutica.

3.3.2 Formação contínua

Tendo em consideração a rápida evolução do setor farmacêutico, o Artigo 12º do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos declara o dever de atualização técnica e científica do profissional farmacêutico de forma a melhorar continuamente o seu desempenho na realização das suas funções profissionais.⁸

A nova situação sanitária causada pela pandemia resultante da propagação global do novo coronavírus SARS-CoV-2 levou à tomada de medidas de proteção e minimização de contágios dentro da equipa da FA. Uma dessas medidas consistia em reduzir ao máximo o contacto

próximo com delegados de informação médica. Por isso, quaisquer intervenções que pretendessem efetuar junto da equipa seriam realizadas ao balcão.

Contudo, pontualmente, foi-me permitido assistir a duas formações presenciais. Uma primeira desenvolvida no âmbito da introdução do projeto já referido (“Diabetes *Check*”) e uma segunda focada no novo serviço implementado, recentemente, na FA designado por Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA). Através destas experiências pude perceber como todo o processo de formação é gerido pela farmácia para que também ela fomente o desenvolvimento de competências em novas áreas. Desta forma, a capacitação dos seus elementos de ferramentas essenciais na implementação de novas vertentes de atuação junto da população representa uma oportunidade muito profícua de inovação da farmácia comunitária.

3.3.3 Diversidade de atendimentos

No decurso do estágio curricular, a introdução do atendimento ao balcão foi algo progressivo e natural. Os atendimentos variavam muito consoante a faixa etária e situação económica do utente. Definitivamente, o utente mais característico durante a semana é o idoso, o qual procura aviar as suas receitas, geralmente, contendo medicação crónica. É portanto, um utente mais fidelizado à farmácia. Por outro lado, ao fim de semana e feriados, o utente que mais comumente se desloca à farmácia é bem mais jovem e menos fidelizado à mesma. Este utente procura não só aconselhamento farmacológico mas também noutras áreas como a dermofarmácia e cosmética e puericultura.

Tendo a oportunidade de estagiar tanto em dias de semana como em fins de semana ou feriados, pude realizar as diferentes abordagens no atendimento, o que se revelou uma peça-chave no meu crescimento tanto a nível profissional como a nível pessoal. Assim, desenvolvi capacidades fundamentais como empatia, assertividade e confiança essenciais para a melhoria do aconselhamento farmacêutico. De facto, o aconselhamento farmacêutico deve ser o mais personalizado possível ao utente para que a comunicação seja eficaz. O farmacêutico é, sem dúvida, um promotor de literacia em saúde, pois reserva em si conhecimento científico atualizado e de qualidade no qual se alicerça o seu aconselhamento.

Considero, por isso, que a diversidade de atendimentos, motivada pela heterogeneidade de utentes que se dirigem à farmácia, é uma oportunidade única para o desenvolvimento não só do farmacêutico mas também da própria farmácia. O impacto da farmácia comunitária é, claramente, essencial quando se atinge uma elevada abrangência de atendimentos e serviços prestados à comunidade.

3.3.4 Fidelização de utentes

A FA apresenta uma enorme proporção de utentes habituais, tendo em conta o número total de utentes que se dirigem farmácia por dia. Definitivamente, a fidelização de utentes à farmácia não só é representativo da qualidade dos serviços prestados como também é um sinal de confiança e respeito pelo ato farmacêutico. Este processo é somente um “*work-in-progress*”, uma vez que a fidelização do utente não protege a farmácia da posterior desvinculação dos seus utentes.

A fidelização de utentes torna-se uma oportunidade para o farmacêutico incrementar a sua relação com o utente. Além disso, esta fidelização permite ao farmacêutico recolher, de forma detalhada, dados farmacoterapêuticos importantes para um aconselhamento farmacêutico mais personalizado, célere e de qualidade. Assim, o farmacêutico recorre-se do Sifarma® 2000 para o registo contínuo da medicação prescrita, permitindo, também, um acompanhamento farmacoterapêutico especialmente crucial em doentes crónicos e polimedicados. Na verdade, o acompanhamento farmacoterapêutico depende da coleta desta informação. Portanto, o farmacêutico passa a dispor de informação determinante na deteção de erros que possam existir tanto na prescrição como no plano terapêutico. A troca de dosagens, a introdução ou exclusão de medicamentos no plano terapêutico são algumas das situações que devem ser constantemente atualizadas e cuidadosamente validadas durante o aconselhamento farmacêutico.

Em suma, a fidelização do utente é a oportunidade das farmácias poderem, em consonância com o corpo médico, promover a adesão à terapêutica, fomentar um acompanhamento farmacológico de maior proximidade e combater a automedicação.

3.4 Ameaças

3.4.1 Pandemia relativa à COVID-19

Em 2020, a humanidade foi desafiada com o surgimento de uma pandemia, a pandemia da COVID-19, causada pela disseminação do novo coronavírus SARS-CoV-2. O estágio curricular realizou-se passado um ano, em 2021, mas a realidade sanitária e social em nada era diferente ao que se tinha vivido no ano transato. As medidas de segurança implementadas foram mantidas e, em muitos casos, reforçadas.

Numa altura em que a vacinação ainda não tinha sido implementada, sabia-se que o risco de contágio era elevado e, por isso, era provável o aparecimento de um caso de infeção num dos elementos da equipa.

Deste modo, estabeleceu-se a criação de duas equipas sem contacto entre si para os dois períodos do dia (turno da manhã e turno da tarde) permitindo assegurar, sempre, o funcionamento da farmácia, mesmo no caso de isolamento profilático de um dos turnos. A existência da separação física entre os dois turnos dificultou um pouco a comunicação na equipa, o que considero um ponto fundamental para o bom funcionamento da farmácia.

Para além dos novos condicionalismos, a procura de medicamentos superou a oferta tanto da distribuição farmacêutica como da indústria farmacêutica. Nos casos de medicação crónica, a inexistência de medicação foi um ponto bastante preocupante e danoso tanto para a adesão terapêutica como para a manutenção da qualidade de vida do utente. Consciente da importância dos cuidados de saúde na manutenção da qualidade de vida dos utentes, a FA disponibilizou um serviço de entregas de medicamentos ao domicílio. Embora seja uma alternativa para segurança dos utentes evitando os aglomerados no interior ou exterior da farmácia mesmo cumprindo com o distanciamento físico imposto na altura, foi notória uma quebra acentuada na venda de medicamentos. Assim, no decurso do estágio curricular, pude constatar uma redução no acesso dos utentes aos cuidados de saúde facultados pelo Serviço Nacional de Saúde e, em particular, pelas farmácias comunitárias.

Portanto, tendo em consideração os efeitos prejudiciais causados direta e indiretamente pela pandemia da COVID-19, o farmacêutico comunitário deve estar alerta para casos de risco de forma a poder sinalizá-los para os apoios sociais existentes. Por outro lado, requerem-se respostas e soluções preventivas tanto políticas como das próprias instituições farmacêuticas, salvaguardando o acesso universal das populações aos cuidados de saúde.

3.4.2 Receitas manuais

O uso racional dos medicamentos é uma prioridade tanto para o farmacêutico que dispensa o medicamento como para o médico que prescreve o medicamento. A prescrição de medicamentos é efetuada, salvo raras exceções, segundo a Designação Comum Internacional (DCI), procurando-se a forma farmacológica mais conveniente para a resolução do quadro clínico do utente.

No decurso do estágio, pude contactar com as três formas de prescrições médicas atualmente em vigor: as receitas eletrónicas materializadas, as receitas eletrónicas desmaterializadas e as receitas manuais. A legislação aplicável à prescrição médica tem sido alterada com a finalidade de promover a desmaterialização de todo o circuito (prescrição, dispensa e conferência do receituário).¹¹ Em consonância com essas alterações, as receitas manuais constituem uma forma minoritária de prescrições médicas presentes no atendimento

farmacêutico, verificando-se uma enorme adesão da classe médica às prescrições eletrônicas. Tal facto é justificável pelo regime excecional da prescrição manual. Assim, só é permitido o recurso a receita manual quando ocorre falência informática, inadaptação fundamentada do prescriptor - previamente confirmada e validada anualmente pela ordem profissional - prescrição no domicílio com exceção de lares de idosos ou outras situações num limite máximo de 40 receitas por mês.¹²

As receitas médicas manuais apresentam particularidades que aumentam a probabilidade de erros na validação dificultando a otimização do atendimento ao balcão. A validação das receitas manuais é efetuada mediante o cumprimento de determinados requisitos: identificação do local de prescrição ou respetiva vinheta; vinheta identificativa do prescriptor; especialidade médica, se aplicável, contacto telefónico e endereço de correio eletrónico; exceção que justifica a utilização da receita manual; identificação do utente (nome e número do Serviço Nacional de Saúde); entidade financeira respetiva; regime especial de comparticipação, se aplicável; identificação do(s) medicamento(s); identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação, se aplicável; data da prescrição e assinatura do médico prescriptor.¹¹

De salientar que as receitas não podem conter rasuras nem ser preenchidas com esferográficas ou caligrafias diferentes. Cada receita manual permite unicamente a prescrição de quatro medicamentos distintos, num total de quatro medicamentos por receita. No máximo podem ser prescritas duas embalagens por medicamento, excetuando o caso do medicamento se encontrar na forma unitária, onde é permitido a prescrição de quatro embalagens do mesmo medicamento. Os medicamentos do grupo dos psicotrópicos ou estupefacientes apenas podem ser prescritos isoladamente através da receita manual, sendo aplicáveis as restantes regras anteriormente referidas.¹¹ Portanto, perante casos esporádicos de dúvida ou incerteza na validação de receitas manuais, procedia à dupla verificação junto de outro elemento da equipa procurando o respetivo esclarecimento adicional.

Depois de validada a receita manual, esta deve ser processada no sistema informático. O farmacêutico tem de introduzir manualmente os medicamentos prescritos acompanhados do respetivo plano de comparticipação e finaliza-se a venda. Neste passo, o farmacêutico deve ter o maior cuidado para evitar qualquer tipo de erro. A caligrafia do médico prescriptor e o elevado número de planos de comparticipação existentes são os principais motivos de erros na dispensa de medicamentos.

De facto, as receitas manuais apresentam riscos acrescidos em comparação com as receitas eletrónicas. Ademais, as receitas manuais apenas podem ser usadas uma única vez dentro de 30 dias após a data de emissão. Pelo que, na minha opinião, tal facto representa um problema para o utente e, em especial, para aquele com maiores dificuldades financeiras. Assim, este utente é imensamente prejudicado porque fica impossibilitado de realizar uma gestão financeira adequada que permita a aquisição de toda a medicação prescrita para o cumprimento do plano farmacoterapêutico.

Portanto, as receitas manuais revelam-se cada vez mais inadequadas perante as diversas tecnologias ao dispor do médico prescritor e, em especial, do farmacêutico. Estas novas tecnologias são essenciais para a otimização do circuito do medicamento e promoção do uso racional do mesmo.

3.4.3 Falta de medicamentos e erros de *stock*

Na farmácia comunitária, a falta de medicamentos e a existência de erros de *stock* são os fatores que mais impactam o seu bom desempenho.

A falta de medicamentos pode ter várias causas: regimes excecionais, erros de encomendas e falhas no fornecimento por parte da distribuição ou indústria farmacêutica. Regimes excecionais como pandemias e outras causas naturais afetam o normal funcionamento do circuito do medicamento. Atualmente, o impacto da COVID-19, enquadra-se nesse tópico. De facto, neste contexto espaciotemporal muito delimitado no qual decorreu o estágio curricular, foi-me possível observar os impactos incontornáveis que deixam o farmacêutico francamente impotente no exercício essencial da dispensa de medicação ao utente. Desta forma, no caso de medicação crónica, a inexistência de alternativas para substituição do medicamento em falta comprometia a manutenção da terapêutica, pondo o doente numa situação de risco.

Os erros nas encomendas são os menos comuns e passíveis de correção rápida através de encomenda instantânea, não impactando o bom funcionamento da farmácia. Apesar de todos os mecanismos de gestão disponíveis na farmácia, do farmacêutico ter uma noção das maiores necessidades sazonais no que diz respeito ao tipo de medicamentos a dispensar numa época específica do ano e de se possuir informação nas fichas de utentes que possibilita antever a medicação necessária para o utente habitual, podem ocorrer falhas na previsão dos medicamentos necessários. Este tipo de falhas está frequentemente relacionado com uma dispensa anormal de medicação a utentes não habituais.

As falhas no fornecimento por parte da distribuição e indústria farmacêuticas representam um dos principais entraves ao fornecimento de medicamentos aos utentes. Os medicamentos “rateados” apresentam uma menor facilidade no seu acesso, pelo que a farmácia deve ter atenção especial para este tipo de medicamentos de forma a dispor de um *stock* adequado que previna uma eventual rutura no fornecimento. Esta premissa é, também, tida em consideração para os restantes medicamentos.

Da mesma forma, os erros de *stock* apresentam diferentes causas: falha na receção e entrada das encomendas e falha na atualização do *stock* real após quebra do produto. Na receção e entrada das encomendas é necessária a verificação escrupulosa de todos os produtos faturados cruzando-os com o número real de produtos recebidos na farmácia. Quando tal é incorretamente executado, origina-se um erro de *stock* importante na gestão dos produtos da farmácia.

Por outro lado, produtos não são passíveis de serem devolvidos à distribuidora ou indústria farmacêutica seguem para “quebra”, isto é, são encaminhados para a VALORMED. Assim, a atualização da ficha do produto é fundamental para o acerto dos *stocks*. Quando tal não ocorre, facilmente se desencadeia uma inconformidade no registo do *stock*.

A conjugação destes dois fatores contribui para a degradação dos serviços prestados na farmácia comunitária, pondo em causa as necessidades terapêuticas dos doentes e, por conseguinte, diminuindo a sua qualidade de vida. De forma a melhorar o funcionamento da farmácia comunitária, a ocorrência destas incongruências deve ser minimizada e, se possível, evitada. O recurso a mecanismos de gestão mais assertivos, a implementação de um método de dupla verificação e a criação de uma equipa de farmacêuticos responsáveis pela otimização da gestão dos produtos na farmácia afiguram-se como estratégias importantes na redução substancial ou total destes fatores condicionadores do bom funcionamento da farmácia comunitária.

3.4.4 Banalização do ato farmacêutico

A oportunidade concedida em estagiar numa farmácia comunitária revelou-se, para mim, esclarecedora do nível de consciência da sociedade acerca do papel do farmacêutico comunitário. Deste modo, pude constatar que a desvalorização do profissional farmacêutico é cada vez mais um entrave no estabelecimento de uma relação de confiança e empatia durante o ato farmacêutico, ato esse fulcral na adesão terapêutica e, conseqüentemente, no sucesso do plano terapêutico.

Esta desconfiança perante o farmacêutico é correlacionável com o pouco conhecimento da população acerca do grau de estudos exigido para o exercício desta profissão, e, por conseguinte, do nível de conhecimento científico que este profissional possui. Assim, a conceção do profissional farmacêutico, apenas, como comerciante de medicamentos encontra-se bastante enraizada numa sociedade cada vez mais informada, mas pouco formada.

Com o exponencial desenvolvimento tecnológico, o acesso à informação de forma célere e simples é também, atualmente, um entrave a qualquer profissional do ramo das ciências da saúde, e, em particular, do farmacêutico. Na verdade, considerando as competências globais do farmacêutico comunitário, o aconselhamento farmacêutico não pode nem deve ser subvalorizado ou até mesmo banalizado com a realização espontânea e autónoma pelo utente do mesmo na base de um “clique”.

Portanto, passa pelos profissionais farmacêuticos e suas instituições representativas a defesa e valorização do ato farmacêutico, assim como, a consciencialização e formação da sociedade vindoura na temática, muitas vezes tão esquecidas, da saúde pública. Elevando, assim, o nível de literacia em saúde para um contexto de maior qualidade e abrangência na população portuguesa.

4. Casos Clínicos

4.1 Tosse Produtiva

Senhor X, 24 anos, dirige-se à farmácia alegando ter uma tosse irritativa e não apresentando qualquer outra queixa. Referiu, ainda, que não queria tomar nada na forma de xarope.

No decurso do aconselhamento farmacêutico, questionei o utente acerca do tipo de tosse - seca ou com expetoração. Este respondeu ter alguma expetoração acompanhada de uma irritação bastante incomodativa. De forma a perceber se existiria alguma inflamação local, perguntei-lhe se sentia dor ao engolir, o que me foi, prontamente, negado. Posto isto, aconselhei a toma de Fluimucil® (600 mg em comprimidos efervescentes), uma vez por dia, ao jantar, durante 5 dias.

O Fluimucil®, medicamento não sujeito a receita médica, contém como princípio ativo acetilcisteína que atua como adjuvante mucolítico utilizado em situação de hipersecreção de muco viscoso e espesso. O princípio ativo deste medicamento é a acetilcisteína. A acetilcisteína tem uma ação mucolítica e fluidificante sobre as secreções mucosas através da despolimerização dos complexos mucoproteicos e ácidos nucleicos responsáveis por

aumentar a viscosidade da expetoração. Além disso, este princípio ativo permite a redução da hiperplasia induzida nas células da mucosa, o aumento da produção de surfactante pela estimulação de pneumócitos de tipo II, estimulação da atividade mucociliar, levando à melhoria da capacidade de eliminação mucociliar.¹³

Por fim, reforcei a importância de ingerir bastante quantidade de água para ajudar a eliminar todo o muco existente, de forma a acelerar o processo de recuperação. Por outro lado, caso ao fim de 5 dias os sintomas piorassem ou surgissem novos sintomas, aconselhei o utente a consultar um médico de forma a realizar um diagnóstico mais preciso acerca da sua situação clínica.

4.2 Rinite Alérgica

Senhora Y, 30 anos, dirige-se à farmácia procurando uma solução para o seu “nariz bastante entupido”. Salienta, também, que esta situação é muito frequente durante a estação da Primavera.

Perante a situação descrita, esclareci junto da utente a possibilidade de se tratar de congestão nasal ou apenas de corrimento nasal exacerbado. Ao qual me foi prontamente respondido que não sentia qualquer congestão, mas sim bastante corrimento. Assim, constatando que se tratava de uma rinite alérgica, aconselhei, junto da utente, a toma única diária de Telfast[®] 120 mg durante 7 dias acompanhado de um descongestionante nasal, Rinerge[®], devendo realizar 2 “puffs” em cada narina duas vezes ao dia.

O Telfast[®] 120 mg, medicamento não sujeito a receita médica, contém 120 mg de cloridrato de fexofenadina. Este medicamento é um anti-histamínico H1 de segunda geração, não sedativo e com poucos efeitos secundários associados, encontrando-se indicado em adultos e crianças com pelo menos 12 anos de idade para o alívio sintomático da rinite alérgica sazonal.¹⁴

O Rinerge[®], medicamento não sujeito a receita médica, contém como princípio ativo cloridrato de oximetazolina (0,5 mg/ml). Este medicamento é um descongestionante nasal indicado para o alívio da congestão da mucosa nasal e dos seios perinasais associada a diversas patologias como por exemplo: constipações, rinite, sinusite, febre dos fenos e outras alergias do trato respiratório superior.¹⁵

Por último, alertei a utente para a necessidade de uma consulta médica caso não existirem melhorias num prazo de uma semana.

4.3 Doença Hemorroidária

Senhor Z, 35 anos, desloca-se à farmácia à procura de Faktu[®] para a “aliviar” a crise hemorroidária que, intermitentemente, apresenta.

Perante esta situação, procurei saber junto do utente se este se encontrava a fazer algum tratamento para a crise apresentada, o que foi, rapidamente, negado. Acrescentando, ainda, que apenas aplicava a pomada Faktu[®] quando se encontra extremamente aflito. Posto isto, procurei perceber se existia sangramento, o que, também, me foi, prontamente, negado. Assim sendo, alertei o utente para o facto de que a aplicação de Faktu[®] apenas iria camuflar o problema através da diminuição sensorial da dor e prurido, não o resolvendo.

Deste modo, sugeri a continuidade da aplicação local de Faktu[®] 2 a 3 vezes ao dia mediante o grau de dor. Adicionalmente, aconselhei a introdução de Daflon[®] 500 mg no plano terapêutico num esquema específico para este quadro clínico. Nos 4 primeiros dias, o utente deve tomar 2 comprimidos 3 vezes ao dia, nos 3 dias seguintes deve tomar 2 comprimidos 2 vezes ao dia e, posteriormente, deve manter a toma de 2 comprimidos por dia completando 15 dias de tratamento.¹⁶

O Faktu[®], medicamento não sujeito a receita médica, é um analgésico de aplicação local sob a forma de pomada retal contendo 10 mg de cloridrato de cinchocaína e 50 mg de policresuleno. Esta pomada encontra-se indicada para o tratamento de hemorroidas não complicadas ou fissuras e para prurido e eczema anal.¹⁷

O Daflon[®], medicamento não sujeito a receita médica, tem como princípios ativos bioflavonoides, diosmina (90%) e flavonoides expressos em hesperidina (10%). Este medicamento é um venotrópico e protetor vascular que apresenta indicação posológica específica para a doença hemorroidária. De resto, o mecanismo de ação no contexto deste quadro clínico ainda se encontra pouco esclarecido.¹⁶

Como medida não farmacológica, alertei o utente para a necessidade de melhorar a sua higiene com lavagens mais frequentes do local afetado, de ter uma alimentação mais rica em fibras, de beber líquidos isentos de álcool e cafeína, de evitar qualquer tipo de alimentos mais picantes que pudesse estar na origem deste quadro clínico e de realizar exercício físico regular. Por fim, realcei a necessidade de consultar o médico, caso não houvesse melhorias significativas dentro de uma semana ou surgisse sangramento.

5. Conclusão

O culminar do MICF ocorre com a realização de um fundamental estágio curricular. A existência desta última formação teórico-prática permitiu-me consolidar conhecimentos adquiridos ao longo das diversas disciplinas que contemplam o plano de estudos como também experienciar um novo contexto profissional. A aprendizagem foi, de uma forma global, muito diversificada, embora sempre direcionada para o papel preponderante do farmacêutico na farmácia comunitária.

Como observador perspicaz da realidade que me rodeia, procurei sempre atentar a todos os detalhes decorrentes das interações estabelecidas entre farmacêutico-utente e do dinamismo criado em redor da equipa de trabalho. Foi, definitivamente, uma oportunidade para expandir os meus conhecimentos socio-científicos. A aprendizagem obtida veio complementar os conhecimentos já adquiridos mas também reforçar que a formação contínua é um importante fator de diferenciação do farmacêutico dos demais profissionais neste ramo das ciências da saúde.

Na verdade, numa área profissional em que o avanço tecnológico acompanhado por critérios éticos sólidos e baseados no ato nobre de cuidar do outro é uma realidade intemporal, todo o profissional que como o farmacêutico aceita este compromisso deve-se consciencializar do impacto comunitário do ato farmacêutico. De facto, o estágio curricular enquadrado num ambiente profissional consistente e estável conduz ao desenvolvimento de capacidades pouco abordadas ao longo dos restantes quatro anos e meio. A capacidade de comunicação com assertividade, confiança e empatia e de adaptação ao nível de literacia do utente são ferramentas fundamentais para o incremento substancial do desempenho do farmacêutico comunitário.

Por fim, considero que, durante o estágio curricular, o desempenho que demonstrei nas mais diversas vertentes da ação farmacêutica foi bastante positivo, tanto ao nível do conhecimento que pude consolidar como daquele que pude adquirir pela experiência proporcionada nos mais diversos enquadramentos. De facto, a experiência que me foi concedida pela FA foi, deveras, enriquecedora, cimentando-se como uma mais-valia para o meu desenvolvimento como futuro profissional farmacêutico e como cidadão consciente da importância da literacia em saúde na sociedade.

6. Bibliografia

1. Universidade de Coimbra. Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <https://apps.uc.pt/courses/PT/course/1172/2021-2022>
2. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto. Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31. Ministério da Saúde. (Acedido a 10 de outubro de 2021) Disponível na Internet em: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/307/2007/08/31/p/dre/pt/html>
3. Portaria n.º 1429/2007. Diário da República n.º 211/2007, Série I de 2007-11-02. Ministério da Saúde. (Acedido a 10 de outubro de 2021) Disponível na Internet em: <https://data.dre.pt/eli/port/1429/2007/11/02/p/dre/pt/html>
4. Organização Mundial de Saúde. Diabetes. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
5. Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal. ABC da Diabetes. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <https://apdp.pt/diabetes/abc-da-diabetes/>
6. Goyal, R., & Jialal, I. (2021). Diabetes Mellitus Type 2. StatPearls. StatPearls Publishing. Disponível na Internet: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/>
7. VALORMED. Cidadão e Comunidade. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <http://www.valormed.pt/paginas/12/spancidadaospan-e-comunidade>
8. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/a-ordem-dos-farmaceuticos/regulamentos/>
9. Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de Abril. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22. Ministério da Saúde. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/95/2004/04/22/p/dre/pt/html>
10. Laboratório de Estudos Farmacêuticos. Apoio às farmácias. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: https://www.lef.pt/pt/servicos/Paginas/Apoio_Farmacias.aspx
11. INFARMED I.P. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=.](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex=)

12. Portaria n.º 224/2015 referente ao regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27. Ministério da Saúde. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <https://dre.pt/legislacao-consolidada/-/lc/75667679/201909131712/diploma?rp=índice>
13. INFARMED I.P. Resumo das Características do Medicamento Fluimucil®. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
14. INFARMED I.P. Resumo das Características do Medicamento Telfast®. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
15. INFARMED I.P. Resumo das Características do Medicamento Rinerge®. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
16. INFARMED I.P. Resumo das Características do Medicamento Daflon®. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
17. INFARMED I.P. Resumo das Características do Medicamento Faktu®. (Acedido a 10 de outubro de 2020) Disponível na Internet em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

Parte II

Monografia

Doença de Alzheimer - Novo Olhar Farmacoterapêutico

Sob orientação do Professor Doutor Saul Campos Pereira Costa

Lista de Abreviaturas

- AChE** – Acetilcolinesterase
- AGEs** – Ácidos Gordos Essenciais
- Apo E** – Apolipoproteína E
- APP** – Proteína Precursora Amilóide
- ARIA** – Anormalidades Imagiológicas Relacionadas com a Amilóide
- ARIA-E** – Anormalidades Imagiológicas Relacionadas com a Amilóide - Efluxão
- ARIA-H** – Anormalidades Imagiológicas Relacionadas com a Amilóide - Hemorragia
- A β** – Proteína Beta-Amilóide
- BDNF** – Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
- BHE** – Barreira Hematoencefálica
- DHA** – Ácido docosahexaenóico
- EMA** – Agência Europeia do Medicamento
- FDA** – Do inglês, *Food and Drug Administration*
- GABA** – Ácido Gama-Aminobutírico
- LPSs** – Lipopolissacarídeos
- MiRNAs** – MicroRNAs
- mRNA** – RNA mensageiro
- NF- κ B** – Do inglês, *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*
- NMDA** – N-metil D-Aspartato
- PAMAMs** – Poli(amidoaminas)
- PET** – Tomografia por Emissão de Positrões
- PS1** – Presenilina-1
- PS2** – Presenilina-2
- PUFAs** – Ácidos Gordos Polinsaturados
- RNA** – Ácido Ribonucleico
- SLNs** – Nanopartículas Lipídicas Sólidas

SNC – Sistema Nervoso Central

TREM-2 – Do inglês, *Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2*

Resumo

A demência é um termo generalizado frequentemente caracterizado por declínio cognitivo, afetando diferentes áreas como a memória, linguagem, emoções e resolução de problemas. Atualmente, uma das doenças mais relevantes em contexto de demência é a Doença de Alzheimer (DA), promovendo um impacto a nível cognitivo que nenhuma outra desordem psicológica provoca.

O sistema nervoso central (SNC) interage de forma bidirecional com a microbiota intestinal. Uma alteração na microbiota pode desencadear modificações comportamentais e neuroquímicas. Esta interação é impactada por diversos fatores: microbiota intestinal, dieta, fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), citocinas inflamatórias, lipopolissacarídeos (LPSs) e proteína β -amilóide ($A\beta$). O papel dos probióticos no tratamento da DA é cada vez mais estudado assim como o papel dos microRNAs (miRNAs) no diagnóstico como biomarcadores e inclusivamente no tratamento da DA.

A abordagem farmacológica existente baseia-se na sintomatologia. Embora a pesquisa incessante por novas tecnologias seja fundamental para melhorar diferentes parâmetros farmacológicos e reduzir os efeitos adversos associados à terapêutica, a recente introdução no mercado do Aducanumab representa uma importante evolução tecnológica da farmacoterapêutica da DA. Complementando a abordagem farmacológica, o apoio não farmacológico destina-se a otimizar a gestão da doença de forma a melhorar a qualidade de vida do doente.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Microbiota Intestinal, Proteína β -Amilóide, Proteína Tau, Aducanumab.

Abstract

Dementia is a frequent generalized term for cognitive decline, affecting different areas such as memory, language, emotions and problem solving. Currently, one of the most relevant diseases in the context of dementia is Alzheimer's Disease (AD), promoting an impact at cognitive level that no other psychological disorder causes.

The central nervous system (CNS) interacts bidirectionally with the intestinal microbiota. A change in the microbiota can trigger behavioral and neurochemical modifications. This interaction is impacted by several factors: gut microbiota, diet, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA), inflammatory cytokines, lipopolysaccharides (LPSs) and β -amyloid protein ($A\beta$). The role of probiotics in the treatment of AD is being increasingly studied as well as the role of microRNAs (miRNAs) in diagnosis as biomarkers and even in the treatment of AD.

The existing pharmacological approach is based on symptomatology. Although the continuous research of new technologies is essential to improve different pharmacological parameters and to reduce the adverse effects associated with therapy, the recent introduction of Aducanumab into the market represents an important technological evolution of pharmacotherapy of AD. Along with the pharmacological approach, non-pharmacological support is aimed at optimizing disease management in order to improve the patient's quality of life.

Keywords: Alzheimer's Disease, Gut Microbiota, Amyloid β -protein, Tau protein, Aducanumab.

I. Introdução

A demência é um termo generalizado, frequentemente, caracterizado por declínio cognitivo, afetando diferentes áreas como a memória, linguagem, emoções e resolução de problemas (Alzheimer's Association, 2020). Isso deve-se ao dano ou destruição das células nervosas - neurónios - existentes numa determinada área do cérebro. Este processo pode alastrar-se para outras áreas fulcrais no desempenho de funções básicas como o caminhar ou o deglutir (Alzheimer's Association, 2016).

Atualmente, a Doença de Alzheimer (DA) é uma das doenças mais impactantes e relevantes em contexto de demência (Alzheimer's Association, 2020). Estima-se que afete 50 a 60% das pessoas diagnosticadas com demência (Alzheimer's Association, 2019b).

A DA é uma doença neurodegenerativa caracterizada por perda de memória, deficiência cognitiva, alteração de comportamentos e perda de capacidades funcionais. A Doença de Alzheimer é a maior causa de demência, estimando-se que mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo são portadoras desta patologia. Prevê-se que este número possa aumentar para 150 milhões de pessoas em 2050 (Alzheimer's Association, 2016).

A maioria dos doentes que desenvolvem DA tem uma idade avançada, situando-se nos 65 anos ou mais. A esta forma de DA denomina-se DA de início tardio. De facto, os fatores de risco mais associados à DA de início tardio são a idade, a genética e a história familiar. A percentagem de pessoas com demência devido à DA aumenta drasticamente com a idade. Na verdade, a DA não é uma consequência normal do envelhecimento, nem o seu desenvolvimento se pode correlacionar isoladamente com este fator. A maioria dos estudos conclui que o desenvolvimento da DA se deve a uma conjugação de fatores, embora a multiplicidade fatorial seja excepcionalmente contrariada em casos de mutações genéticas raras (Alzheimer's Association, 2021).

Um estudo realizado pelo grupo *Framingham Heart Study* constatou que o risco de desenvolvimento da doença aos 40 anos de idade é de 1 em 5 nas mulheres e de 1 em 10 nos homens, ou seja, a probabilidade é de 20% nas mulheres e 10% nos homens. No entanto, se se analisar aos 65 anos, o risco associado cresce cerca de 1% em ambos os sexos (Alzheimer's Association, 2020).

A esperança média de vida de um doente portador da DA pode variar entre 3 a 10 anos. Diferentes estudos apontam para diversos fatores preditivos que possam promover uma deteção em fases mais recentes do desenvolvimento da patologia. Sendo também verdade que dentro desta gama de fatores se denota um em particular, a idade. A idade é um fator decisivo

na determinação da esperança média de vida dada ao doente após o prognóstico conclusivo de DA (Zanetti, O.; Solerte, S. B.; Cantoni, 2009).

A evolução da DA engloba 5 fases: uma fase pré-clínica, onde não existem quaisquer sintomas; uma fase que já existe um pequeno défice cognitivo, o qual não interfere com as atividades do quotidiano, uma fase de demência leve onde os sintomas apresentados já condicionam o quotidiano do doente; uma fase de demência moderada, na qual os sintomas afetam muitas atividades do dia-a-dia do doente e, por fim, uma fase de demência severa, caracterizada pela presença de sintomas condicionantes de todas as atividades do quotidiano do doente, a qual culmina na morte do indivíduo (Alzheimer's Association, 2021).

O quadro mais avançado da doença - demência severa - é caracterizado por graves limitações psicomotoras, sendo necessário acompanhamento personalizado e individual (Alzheimer's Association, 2016).

Desta forma, aos doentes diagnosticados entre os 60 e 70 anos de vida é esperado uma esperança média de vida entre 7 e 10 anos. Isso permite não só uma planificação mais cuidadosa do plano terapêutico adotado mas também a oportunidade de adaptação familiar e social envolta do doente. Por outro lado, quando o diagnóstico é dado a doentes com 90 ou mais anos, aí nesse caso, a esperança média de vida resume-se a 3 anos podendo este número ser menor mediante o quadro clínico do doente (Zanetti, O.; Solerte, S. B.; Cantoni, 2009).

2. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

O impacto a nível cognitivo que decorre do aparecimento da DA é tal que nenhuma outra desordem psicológica provoca uma redução tão significativa da qualidade de vida no doente (Grochowska *et al.*, 2019). Considerando o contexto fisiopatológico multifatorial da doença, a deteção de alterações comportamentais e de memória revela-se extremamente difícil. De facto, existem diferentes hipóteses para o processo neurodegenerativo, contudo, devido à impossibilidade de se realizarem estudos *in vivo*, torna-se difícil alcançar uma conclusão mais concreta acerca da mecanística envolvida nesta patologia (Agarwal *et al.*, 2021).

Na verdade, a patogénese e o mecanismo de progressão da Doença de Alzheimer são, ainda hoje, pouco compreendidos, embora existam já alguns estudos bem documentados acerca das duas hipóteses mais consensuais entre a comunidade científica: a hipótese amilóide e a hipótese da proteína tau. Em ambas, o neurónio é o foco (Agarwal *et al.*, 2021).

A primeira hipótese refere uma deposição extracelular de proteína β -amilóide ($A\beta$) sob a forma de placas senis, pouco solúveis, e a acumulação de oligómeros de $A\beta$, estes solúveis. De facto, embora $A\beta$ origine um agregado pouco solúvel - placa senil -, esta proteína apresenta elevada solubilidade quando é secretada (Agarwal *et al.*, 2021). Através da ação de três enzimas proteolíticas (a β -secretase, a γ -secretase e a η -secretase) - a proteína transmembranar - Proteína Precursora Amilóide (APP) - é clivada originando unidades de $A\beta$, as quais sofrem determinadas alterações estruturais de modo a formarem oligómeros (Agarwal *et al.*, 2021; Willem *et al.*, 2015). Posteriormente, estes oligómeros, ao não serem eliminados, tendem a agregar-se formando emaranhados/tranças ou, originando num estado mais avançado, placas senis. Nesta transição, assiste-se a uma perda gradual da solubilidade dos complexos formados. A acumulação de oligómeros de $A\beta$ revela-se extremamente relevante, uma vez que estas estruturas são tóxicas para os neurónios e restantes células cerebrais. Sendo capazes de atravessar a membrana celular destas células, os oligómeros levam à disfunção celular e consequentemente à morte da célula (Agarwal *et al.*, 2021).

A segunda hipótese baseia-se na deposição intracelular da proteína tau hiperfosforilada, com a formação de emaranhados neurofibrilares. A proteína Tau encontra-se presente nos axónios e dendrites dos neurónios. Esta proteína tem como função a estabilização dos microtúbulos, intimamente, condicionada pelo seu estado de fosforilação. Ao ser hiperfosforilada, a proteína torna-se insolúvel e deixa de exercer a sua função, o que leva à destabilização dos microtúbulos. Consequentemente, ocorre comprometimento do transporte axonal e de diversas funções neuronais, promovendo o desenvolvimento de DA (Agarwal *et al.*, 2021).

Paralelamente, detetaram-se três mutações genéticas responsáveis pelos mecanismos acima descritos. Estas mutações situam-se nos seguintes genes: gene codificante para a APP localizado no cromossoma 21, gene codificante para a Presenilina-1 (PS1) localizado no cromossoma 14 e gene codificante para a Presenilina-2 (PS2) localizado no cromossoma 1 (Agarwal *et al.*, 2021).

Acredita-se que, em ambas as teorias, ocorra a ativação de células do sistema imunológico denominadas de microglia. Este tipo de células presentes no tecido cerebral tem como função fagocitar as proteínas anormais (tóxicas) bem como outros detritos celulares. O estado de inflamação crónica desenvolve-se quando a capacidade fagolítica da microglia é inferior ao necessário para restabelecer o normal ambiente tecidual. Adicionalmente, ocorre perda celular o que leva a atrofia cerebral, assim, diversas capacidades ficam diminuídas, entre elas,

a capacidade de metabolizar a glucose, fundamental para o normal funcionamento cerebral (Alzheimer's Association, 2020).

Além das duas hipóteses acima descritas, cogitam-se outras abordagens mecânicas das quais destaco a hipótese colinérgica. A hipótese colinérgica, a mais antiga de todas, defende uma redução na produção e transporte do neurotransmissor acetilcolina em doentes com DA (Agarwal *et al.*, 2021; Hampel *et al.*, 2018). Estudos demonstraram que o sistema colinérgico é crucial nos processos de aprendizagem e memória. A região do Núcleo Basal de Meynert apresenta uma redução de neurónios colinérgicos de 500 mil para 100 mil em doentes com DA (Agarwal *et al.*, 2021; Schliebs & Arendt, 2006). É, precisamente, nestas células nervosas que se regista uma diminuição da transcrição da enzima acetilcolina transferase, levando à diminuição da concentração desta enzima e, conseqüentemente, à demência. A perturbação observada na transmissão colinérgica afeta diferentes aspetos nomeadamente a cognição, o comportamento e o processamento da informação na região cortical e do hipocampo (Agarwal *et al.*, 2021; H. Ferreira-Vieira *et al.*, 2016). Por outro lado, as sinapses colinérgicas são gravemente afetadas pela A β , o que pode, também, justificar o défice cognitivo registado na DA (Agarwal *et al.*, 2021).

A neuroinflamação destaca-se como fator de risco preponderante na etiologia da DA, mas não só. A interação entre fatores genéticos e ambientais, a idade avançada, e o desequilíbrio da microbiota intestinal são, também, outros fatores a considerar no desenvolvimento desta patologia. Ademais, reconheceu-se, também, um relevante papel da microbiota intestinal na modulação da função cerebral através do eixo microbiota-intestino-cérebro (Jiang *et al.*, 2017).

Naturalmente, outros fatores como a história familiar, o risco cardiovascular e a suscetibilidade genética também desempenham um impacto significativo neste contexto patológico (Jiang *et al.*, 2017; Xu & Wang, 2016). Deste modo, constatou-se que o gene que codifica a apolipoproteína E (Apo E) apresenta maior suscetibilidade ao desenvolvimento de DA esporádica ou de início tardio (Agarwal *et al.*, 2021). Este gene é composto pelos alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. O alelo $\epsilon 2$ é um alelo protetor, o $\epsilon 3$ é um alelo neutro e o $\epsilon 4$ é um alelo de alto risco para o desenvolvimento da DA (Bertram *et al.*, 2010; Jiang *et al.*, 2017; Kanekiyo *et al.*, 2014). Para além disso, também se associou uma variante genética rara do recetor TREM-2 (do inglês *Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2*) como fator de risco no desenvolvimento da DA de início tardio (Lambert *et al.*, 2013).

3. Influência da microbiota intestinal em doenças do foro neurológico

Inúmeros microrganismos como vírus, bactérias, protozoários e fungos colonizam o trato intestinal. O trato gastrointestinal humano contém aproximadamente 10^{14} microrganismos/mL de conteúdo luminal, dos quais 90% pertencem ao filo de *Bacteroidetes* - bactérias Gram negativas e de *Firmicutes* - bactérias Gram positivas. Ao longo do trato intestinal é possível verificar que a sua constituição é variável (Cruz *et al.*, 2018; Pane *et al.*, 2018).

Assim, a microbiota intestinal apresenta elevada especificidade, variando significativamente de indivíduo para indivíduo. Num sentido mais lato, a composição do microbioma intestinal é afetada pela dieta, metabolismo, idade, geografia, *stress* e antibióterapias usadas (Grochowska *et al.*, 2019).

A microbiota intestinal encontra-se intimamente relacionada com a modulação do funcionamento intestinal. O desequilíbrio da microbiota intestinal, isto é, disbiose intestinal, define-se por uma variação *major* na composição e função da microbiota, a qual pode causar diarreia ou obstipação, embora uma pequena alteração seja o suficiente para que haja alteração de parâmetros clínicos importantes (Grochowska *et al.*, 2019).

Constituintes da microbiota intestinal, as bactérias comensais contribuem para a formação de uma barreira entre o compartimento intracelular e o extracelular – a mucosa intestinal (Brown, 2016). A mucosa intestinal é essencial na absorção de água, nutrientes e gases como também na manutenção da imunidade. Caso a integridade da mucosa se encontre comprometida devido a situações de *stress*, desencadeia-se uma cascata de processos inflamatórios sistémicos e de neuroinflamação causadores de disfunções ao nível do hipocampo e cerebelo (Bengmark, 2013; Haq *et al.*, 2019; Haussner *et al.*, 2019).

Em indivíduos com patologias ao nível do sistema nervoso central (SNC) regista-se um aumento da permeabilidade intestinal, o que permite a passagem de metabolitos do intestino para a corrente sanguínea. Alguns destes metabolitos podem afetar negativamente o SNC (Julio-Pieper *et al.*, 2014). Para além disso, pode ocorrer a passagem de lipopolissacarídeos (LPSs) presentes na membrana externa de bactérias, ou até mesmo das próprias bactérias gram-negativas, que entrando na corrente sanguínea levam à endotoxemia e à ativação do sistema imunológico (Bengmark, 2013). Portanto, de forma a determinar esta condição, realizam-se testes funcionais e serológicos, bem como o recurso à utilização de biomarcadores (Julio-Pieper *et al.*, 2014).

Considerando que a disfunção da microbiota intestinal é responsável pelo desencadeamento de algumas doenças neurológicas, sabe-se que intervenções com o objetivo

de repor o equilíbrio da microbiota através do restabelecimento da integridade da membrana intestinal podem conduzir à melhoria da condição clínica no decurso da doença e sintomas associados. Dentro destas intervenções, destaca-se o recurso a probióticos e antibióticos (Bravo *et al.*, 2012; Julio-Pieper *et al.*, 2014).

4. Eixo microbiota - intestino - cérebro

O SNC interage de forma bidirecional com a microbiota intestinal. Uma alteração na microbiota pode desencadear modificações comportamentais e neuroquímicas. Desta forma, surge o termo: eixo microbiota - intestino - cérebro. O eixo microbiota - intestino - cérebro é responsável pela regulação do trato gastrointestinal e SNC através do nervo vago, do eixo hipotálamo - hipófise - suprarrenal e de várias citocinas (Dinan *et al.*, 2014; Grochowska *et al.*, 2019).

5. Interação SNC e Microbiota Intestinal na DA

5.1 Microbiota Intestinal

Doentes com deposição cerebral de $A\beta$ apresentam uma diminuição dos níveis de *Eubacterium rectale* e *Bacteroides fragilis*, bactérias com um efeito marcadamente anti-inflamatório, e um aumento dos níveis de *Escherichia spp.* e *Shigella spp.*, bactérias presentes no ambiente pró-inflamatório. Este facto é justificado pelo ambiente inflamatório existente no intestino (Grochowska *et al.*, 2019).

Após a autópsia de indivíduos falecidos com DA, verificou-se a presença de *Chlamydia pneumoniae* e *Spirochaetes* (*Borrelia burgdorferi*, *Treponema pallidum*) no córtex cerebral e no líquido cefalorraquidiano. Estas espécies bacterianas apresentam impacto no desenvolvimento da demência de curso lento, na atrofia cortical e amiloidose local (Asti & Gioglio, 2014; Grochowska *et al.*, 2019). Por outro lado, é frequente encontrar-se elevados níveis de imunoglobulinas, IgA e IgG, em análises serológicas de doentes com DA, na presença de *Helicobacter pylori* (Malaguarnera *et al.*, 2004).

Adicionalmente, estudos *in vitro* permitiram constatar que a presença de toxinas produzidas pela *Escherichia coli* potenciam o processo de formação de agregados de $A\beta$, o que pode indicar um impacto considerável no desenvolvimento da patologia, desta forma, *in vivo* (Asti & Gioglio, 2014; Grochowska *et al.*, 2019).

Definitivamente, o empobrecimento da flora intestinal, isto é, a parca diversidade microbiana contribui fortemente para o desenvolvimento da DA. Tal situação encontra-se cada vez mais presente em países desenvolvidos devido ao elevado grau de higiene sanitária aí presente (Fox *et al.*, 2013).

5.2 Dieta

O tipo de regime alimentar ou dieta praticada tem um papel essencial na regulação da microbiota intestinal podendo não só modificar o metabolismo bacteriano mas também promover alterações ao nível da barreira intestinal tornando-a mais permeável a diferentes moléculas (Cruz *et al.*, 2018).

Uma dieta rica em gorduras e demasiado calórica é, de facto, um fator de risco no desenvolvimento da DA (Knight *et al.*, 2014).

O glúten e os açúcares estimulam a inflamação sistémica e consequentemente várias funções do SNC. Por outro lado, alimentos ricos em ácidos gordos polinsaturados Ómega-3 - como por exemplo óleos vegetais e nozes - têm um enorme potencial na redução do risco de desenvolvimento da DA. No decurso de diversos estudos pôde-se constatar que doentes com DA apresentavam baixos níveis de ácido docosahexaenóico (DHA), o qual se enquadra na classe dos ácidos gordos polinsaturados Ómega-3 (Grochowska *et al.*, 2019; Hu *et al.*, 2016).

Os ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) são importantes fornecedores de ácidos gordos essenciais (AGEs), os quais não são sintetizados pelo organismo humano e que apresentam por isso um carácter fundamental no desempenho cerebral. Neste caso, o seu fornecimento é realizado através da dieta. Tanto os PUFAs como os AGEs atravessam facilmente a barreira hematoencefálica (BHE). Deste modo, verificou-se uma redução nos níveis de AGEs no córtex e hipocampo em doentes com DA. Considerando que estas áreas do cérebro coordenam as funções de aprendizagem e memória, o impacto na redução da capacidade de atravessar a BHE, justifica o declínio cognitivo demonstrado nestes doentes (Grochowska *et al.*, 2019; S. Yehuda *et al.*, 2005; Shlomo Yehuda *et al.*, 2002).

A introdução de frutas e vegetais na dieta impactam positivamente como estratégia profilática no desenvolvimento da DA. Verificou-se que ambos os géneros alimentícios contribuem para uma redução do risco de ocorrência da DA através do fornecimento de vitaminas e antioxidantes essenciais. Semelhante efeito constata-se com os polifenóis, antioxidantes presentes no café, os quais reduzem as lesões cerebrais causadas pelo stress oxidativo (Grochowska *et al.*, 2019; Hu *et al.*, 2016).

Desta forma, pode inferir-se que uma dieta rica em nutrientes específicos impacta positivamente a composição da microbiota intestinal e influencia, por conseguinte, o desenvolvimento da DA (Friedland, 2015; Grochowska *et al.*, 2019).

5.3 Fator de Crescimento

Estudos em modelos animais demonstram que a perda cognitiva é devida a alterações na atividade de diversos fatores de crescimento como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Carlino *et al.*, 2013).

O fator BDNF está envolvido em processos de desenvolvimento e diferenciação neuronal, mas também intervém na plasticidade sinática. A microbiota intestinal desempenha uma ação fundamental na regulação da sua expressão (Carlino *et al.*, 2013).

Estudos *post mortem* confirmaram uma redução dos níveis de BDNF em doentes com DA comparativamente com outros tipos de demência (Grochowska *et al.*, 2019).

5.4 Neurotransmissor

Estudos *post mortem* em cérebros de doentes com DA revelaram uma redução da concentração do neurotransmissor inibitório do SNC - ácido gama-aminobutírico (GABA) - na região do córtex e sistema límbico (tálamo, amígdala e córtex cingulado) (Grochowska *et al.*, 2019; Lanctôt *et al.*, 2004). Consequentemente, tal facto permitiu estabelecer uma correlação entre a diminuição de GABA e o défice cognitivo verificado na DA.

5.5 Citocinas Inflamatórias

Alterações na microbiota intestinal conduzem à ativação de processos pró-inflamatórios mediados por citocinas pró-inflamatórias. Desta forma, foram descobertos, concomitantemente, elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, CXCL2, NLRP3, IL-1 β) e baixos níveis de uma citocina anti-inflamatória (IL-10). Como consequência, desencadeia-se um aumento da permeabilidade intestinal, especialmente, quando enquadrado num contexto de DA com elevado grau de perda de memória e problemas de aprendizagem exacerbados (Grochowska *et al.*, 2019).

5.6 Lipopolissacarídeos e Proteína β -Amilóide

As bactérias que fazem parte do microbioma intestinal têm a capacidade de excretar enormes quantidades de LPSs e proteínas amilóides, as quais se acumulam tanto na corrente

sanguínea como no cérebro, o que contribui para o desenvolvimento da patologia (DA). Tal situação é especialmente impactante durante o envelhecimento, momento em que o epitélio intestinal e a BHE se encontram mais permeáveis à passagem de substâncias (Grochowska et al., 2019; Jiang et al., 2017).

A passagem de LPSs e proteínas amilóides é condicionada pelo estado dessas membranas. Ou seja, a passagem das moléculas ocorre de forma direta quando estas barreiras estão comprometidas. Quando não existe comprometimento, então, essa passagem ocorre de forma indireta. Assim, estas substâncias desencadeiam uma reação em cascata estimulando citocinas ou pequenas moléculas pró-inflamatórias capazes de transitar entre essas barreiras (Jiang et al., 2017).

O principal componente da membrana externa das bactérias gram-negativas é o LPS. Esta endotoxina promove estados de inflamação e potencia a fibrillogênese dos péptidos A β , ou seja, a formação de agregados de A β . Assim sendo, é possível estabelecer uma correlação plausível com o desenvolvimento fisiopatológico da DA (Jiang et al., 2017).

Para além do LPS, diversas estirpes bacterianas (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enterica*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Staphylococcus aureus*) podem produzir uma quantidade significativa de proteína amilóide, contribuindo, desta forma, para o desenvolvimento da patologia através da acumulação proteica de A β (Hufnagel et al., 2013; Jiang et al., 2017; Schwartz & Boles, 2013). Estas proteínas de origem bacteriana promovem a ativação do fator de transcrição NF- κ B (do inglês *Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), o qual induz um aumento da resposta pró-inflamatória de microRNAs (miRNAs) específicos como o miRNA-34a (Bhattacharjee et al., 2016; Jiang et al., 2017; Pistollato et al., 2016). Este microRNA tem como função a dessensibilização do recetor TREM-2, o que resulta numa diminuição da atividade fagocítica facilitando a acumulação de A β . Simultaneamente, existe a ativação de interleucinas pró-inflamatórias (IL-17A e IL-22) que contribuem fortemente para o estado inflamatório estabelecido na DA (Jiang et al., 2017; Nishimori et al., 2012).

6. A Antibioterapia na DA

Através de diversos estudos em modelos animais, verificou-se que a administração de antibióticos de largo espectro conduz à promoção de disbiose intestinal, o que resulta numa diminuição da diversidade e quantidade da microbiota intestinal. Por outro lado, o uso

prolongado de antibióticos promove a diminuição da neurogênese no hipocampo e das funções cognitivas (Jiang *et al.*, 2017).

Particularmente, um estudo realizado por Wang *et al.*, envolvendo a administração da ampicilina, antibiótico de largo espectro, em ratos machos da estirpe Sprague-Dawley demonstrou, como consequência do uso desse antibiótico, a existência de falhas de memória, o aumento da frequência de comportamentos relacionados com a ansiedade e a diminuição dos níveis dos recetores N-metil D-Aspartato (NMDA) no hipocampo (T. Wang *et al.*, 2015).

Após a descontinuidade da antibioterapia, verificou-se uma diminuição na frequência de comportamentos associados a estados de ansiedade e um aumento da deficiência cognitiva, acompanhada pela diminuição significativa dos níveis cerebrais do fator BDNF (Desbonnet *et al.*, 2015).

Outro estudo recente em modelos murinos portadores da DA demonstrou que o tratamento de longa duração com antibióticos de largo espectro promove a perturbação da diversidade da microbiota intestinal, a redução da deposição de placas de A β , a diminuição da reatividade das células da glia nestas placas, assim como, uma forte alteração morfológica da microglia (Minter *et al.*, 2016).

Desta forma, a utilização de estratégias antimicrobianas revela-se extremamente importante na obtenção de um maior conhecimento acerca da influência da microbiota no processo cognitivo e nas alterações associadas à DA.

7. Envelhecimento na DA

O envelhecimento é um dos fatores de risco primordiais no desenvolvimento da DA. Com o aumento de idade, algumas das alterações que ocorrem encontram-se, intimamente, correlacionadas com o desenvolvimento da patologia.

Tem sido reportado em diversos estudos que a composição da microbiota intestinal se altera com o envelhecimento, verificando-se, portanto, uma redução de bactérias consideradas benéficas como *Bacteroidetes*, *Lactobacillus*, e *Bifidobacteria* (Woodmansey, 2007). Esta diminuição de diversidade da microbiota é influenciada pelos diferentes regimes dietéticos adotados e pelo ambiente habitacional ou institucional do indivíduo - centros de dia, centros de reabilitação ou instituições de cuidados continuados (Jiang *et al.*, 2017).

O envelhecimento é, também, associado a uma estimulação excessiva do sistema imune tanto na resposta imunológica inata como na resposta imunológica adaptativa, o que leva ao

estabelecimento de um estado de inflamação crónica denominado *inflammaging* (Franceschi, 2007; Franceschi *et al.*, 2000). Este estado de inflamação crónica leva, então, a um aumento da permeabilidade intestinal e translocação bacteriana, fundamentais para o desenvolvimento da patologia (Tran & Greenwood-Van Meerveld, 2013; Ulluwishewa *et al.*, 2011).

Paralelamente, durante o envelhecimento existe o comprometimento da BHE, o que motiva um impacto na *clearance* da A β , assim como, no secretoma e na sinalização mediada pelo recetor envolvida na neuroinflamação presente na DA (Erdö *et al.*, 2017; Marques *et al.*, 2013).

Efetivamente, o envelhecimento é um fator preponderante no desenvolvimento de um estado crónico inflamatório o que *per si* não significa o desencadear da DA, mas, num contexto mais alargado, em conjunto com outros parâmetros ou fatores contribui para a ocorrência da mesma.

8. Probióticos na DA

Um estudo de Möhle *et al.* realizado em modelos animais (ratos) demonstrou que o uso de probióticos pode reverter o défice cognitivo causado pela antibioterapia e restaurar, de forma integral, a neurogénese (Möhle *et al.*, 2016).

Adicionalmente, diversos estudos comprovaram que o uso de probióticos, *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.*, se revela uma estratégia concreta na melhoria do funcionamento cognitivo de doentes com DA, através da produção do principal neurotransmissor inibitório do SNC, o GABA, pela via glutamato. Tal estratégia é suportada por estudos *post mortem* que revelaram a existência de concentrações reduzidas de GABA em diferentes zonas do córtex (Jiang *et al.*, 2017; Lanctôt *et al.*, 2004).

Considerando estes dois grandes grupos de probióticos, vários são os estudos desenvolvidos dentro da comunidade científica. Um estudo realizado por Savignac *et al.* demonstrou que *Bifidobacterium longum* 1714 pode melhorar o processo de memória e aprendizagem (Savignac *et al.*, 2015).

Um outro estudo demonstrou que o tratamento com *Lactobacillus fermentum* NS9 poderia minimizar ou inibir alguns dos efeitos causados pelo uso de ampicilina: danos na memória (espacial) ou a redução da expressão de recetores NMDA (T. Wang *et al.*, 2015). Também, Liang *et al.*, puderam concluir que o *Lactobacillus helveticus* NS8 promove uma melhoria significativa do défice cognitivo oriundo de *stress* crónico, assim como, o restabelecimento dos níveis de BDNF presentes no hipocampo (Liang *et al.*, 2015).

Por outro lado, a associação de probióticos é cada vez mais uma vertente a ser explorada. De facto, através de estudos conduzidos em doentes com DA, foi revelado que o consumo durante 12 semanas destas associações de probióticos - *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus casei* + *Bifidobacterium bifidum* + *Lactobacillus fermentum* - conduz a um impacto positivo na função cognitiva (Akbari *et al.*, 2016).

Na verdade, alguns probióticos demonstraram a capacidade de modular o comportamento cognitivo ou a patogénese relativa à DA. Embora se constatem resultados promissores, nem todos os probióticos produzem um efeito positivo no desenvolvimento da DA. Por exemplo, através de estudos recentes conclui-se que a infeção por *Citrobacter rodentium* causa um défice de memória induzido por stress (Jiang *et al.*, 2017).

Portanto, torna-se imperativo a realização de mais estudos de forma a esclarecer quais as melhores associações de probióticos, qual o melhor esquema de administração e os mecanismos associados a cada subespécie no desenvolvimento da patologia. Para além disso, a transposição dos resultados obtidos em animais para o humano deve ser suportada pela validação clínica dos mesmos (Jiang *et al.*, 2017).

Assim, a utilização de probióticos revela-se não só uma estratégia interessante a nível da prevenção - profilaxia - mas também ao nível do tratamento como terapêutica não farmacológica.

9. Transplantação Fecal da Microbiota

A transplantação fecal da microbiota consiste na substituição da microbiota intestinal a partir de um dador saudável. Revela-se verdadeiramente eficaz em casos de infeção por *Clostridium difficile*, assim como em doenças não intestinais associadas a disbiose intestinal (Jiang *et al.*, 2017; Smits *et al.*, 2013; Surawicz *et al.*, 2013).

Um estudo realizado por Bruce-Keller *et al.* utilizando como modelo animal um murganho com uma dieta muito rica em gorduras e cuja microbiota se encontrava em declínio devido a utilização prévia de antibioterapia, concluiu que a transplantação fecal da sua microbiota para outro murganho promoveu diversas e significativas perturbações no desempenho cognitivo do murganho recetor. Como consequência destas perturbações, este animal recetor, previamente saudável e possuidor de uma dieta controlada, revelou alterações comportamentais (Bruce-keller *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2017).

Outro estudo realizado por Harach *et al.* constatou que colonizando um murganho, geneticamente modificado (APP/PS1) e *germ-free*, com uma microbiota de um animal idoso e

alimentado por via oral, em condições normais, os níveis de A β no cérebro aumentavam (Borody *et al.*, 2013).

Por outro lado, a colonização com microbiota oriunda de um rato selvagem, em ambiente controlado, mostrou-se inefetiva no aumento da concentração cerebral de A β . Adicionalmente, os autores deste estudo sugerem melhorias significativas nas capacidades de aprendizagem e memória após colonização de um murganho geneticamente modificado (APP/PS1) - de 5 meses de idade - com a microbiota de um rato selvagem, jovem, em ambiente controlado, sujeito a uma alimentação forçada por via oral durante 4 meses (Borody *et al.*, 2013).

Apesar da necessidade de estudos mais aprofundados, este procedimento revela-se cada vez mais importante pelo impacto positivo que aporta tanto no processo cognitivo como na patologia da DA (Borody *et al.*, 2013).

10. MicroRNAs como Biomarcadores de DA

O foco da comunidade científica acerca do papel dos miRNAs como biomarcadores fisiopatológicos tem vindo a crescer. Para além da A β e da proteína Tau, os miRNAs são, também, potenciais biomarcadores a serem utilizados na DA.

Os miRNAs são pequenas moléculas de ácido ribonucleico (RNA) não codificantes de cadeia simples apresentando entre 19 a 23 nucleótidos. O tamanho reduzido, a natureza anfipática e a elevada solubilidade confere-lhes grande mobilidade e omnipresença tanto no cérebro como no SNC (Lemcke & David, 2018; van den Berg *et al.*, 2020; Y. Zhao *et al.*, 2020).

Dos 2650 miRNAs estudados e caracterizados, apenas 20 a 35 se encontram em elevada abundância no cérebro e retina, exibindo padrões de expressão com elevada especificidade celular e tecidual (Konovalova *et al.*, 2019; Singh & Yadav, 2020; Y. Zhao *et al.*, 2020).

Concretizando, estudos com base em análises ao tecido cerebral, líquido cefalorraquidiano e fluído extracelular de doentes com DA verificaram um aumento dos níveis dos seguintes miRNAs: miRNA-9, miRNA-34a, miRNA-125b, miRNA-146a e miRNA-155 (Y. Zhao *et al.*, 2020).

Por outro lado, o recurso a miRNAs é extremamente útil na fase inicial da DA, onde ainda não se registam quaisquer sintomas, mas onde já se verificam modificações neuropatológicas potenciadas pelo desenvolvimento de um estado pró-inflamatório e pela acumulação

progressiva de algumas alterações moleculares características (Bahlakeh *et al.*, 2020; Hill & Lukiw, 2016; Y. Zhao *et al.*, 2020).

Desta forma, constatou-se que diversos miRNAs - miRNA-26b, miRNA-30e, miRNA-34a, miRNA-34c, miRNA-107, miRNA-125b, miRNA-146a, miRNA-151, miRNA-200c, miRNA-210, e hsa-miRNA-485 - se encontram desregulados precocemente na DA, aproximadamente 20 anos antes do aparecimento dos primeiros sintomas inerentes à DA (Y. Zhao *et al.*, 2020).

O estudo de miRNAs como biomarcadores da DA abrange os diferentes mecanismos de regulação que estas moléculas medeiam, os quais envolvem um elevado número de genes patogénicos e diferentes vias da expressão genéticas inerentes ao SNC. Desta forma, os miRNAs são moléculas estratégicas no estabelecimento da DA e na modulação ou manutenção da propagação da DA (Y. Zhao *et al.*, 2020).

Além disso, os miRNAs permitem o estabelecimento de uma rede de regulação altamente sofisticada e interativa envolvendo diferentes famílias de genes que regulam diversas funções cerebrais especificamente alteradas na DA. Esta rede tem como base a ligação entre o miRNA e o RNA mensageiro (mRNA) - miRNA-mRNA. Assim, o foco na ligação miRNA-mRNA constitui uma abordagem importante no diagnóstico da DA (Eisen *et al.*, 2020; Kleaveland *et al.*, 2018; Y. Zhao *et al.*, 2020).

Portanto, embora a necessidade de estudos seja premente, os recentes resultados obtidos suportam cada vez mais a utilização dos miRNAs como biomarcadores de diagnóstico de DA.

II. Terapêuticas Farmacológicas

II.1 Terapêutica Bem Estabelecida

Atualmente, existem determinadas abordagens farmacoterapêuticas baseadas na sintomatologia associada à DA. Aqui, incluem-se os inibidores da acetilcolinesterase (AChE) designadamente, donepezilo, galantamina e rivastigmina e o antagonista do recetor NMDA, memantina. Estes fármacos foram aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Europeia do Medicamento (EMA) (Tabela 1) (Alzheimer's Association, 2020).

Considerando a hipótese colinérgica já referida anteriormente, a disfunção colinérgica e outros sintomas da DA são explicados pela perda progressiva de neurónios colinérgicos, e subsequente deficiência em acetilcolina (Vaz & Silvestre, 2020). Desta forma, os inibidores da AChE permitem aumentar a neurotransmissão colinérgica, evitando, por um lado, a hidrólise da acetilcolina e por outro, aumentando a sua concentração a nível sináptico. Estes inibidores

têm eficácia semelhante na DA leve a moderada, embora difiram ao nível dos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Normalmente, bem tolerados pelos doentes, este grupo de medicamentos apresenta efeitos secundários comuns, como náuseas, vômitos, diarreia e anorexia (Alzheimer's Association, 2016; Atri, 2019; Tricco *et al.*, 2018).

Por fim, o antagonista do recetor NMDA não competitivo, memantina, apresenta um mecanismo de ação pouco compreendido, embora se considere que reduza o efeito de neurotoxicidade causado pela ação excitatória do glutamato. Desta forma, a memantina previne a necrose neuronal, atenuando a fosforilação da proteína tau (Livingston *et al.*, 2017; Long & Holtzman, 2019; Y. Zhang *et al.*, 2016).

Estudos recentes relatam a importância da disfunção glutamatérgica correlacionada com o desequilíbrio da homeostase do cálcio na fisiopatologia da DA. Alterações em recetores NMDA podem estar envolvidas na fase inicial da DA. A via do glutamato é de extrema importância nesta terapêutica. A regulação das concentrações de glutamato é fundamental para o tecido neuronal. O excesso de estímulo pode levar a dificuldades na aprendizagem e memória, assim como a neurodegeneração. Quando a libertação de glutamato é exacerbada, a capacidade de *clearance* dos astrócitos e a expressão de transportadores de glutamato encontram-se diminuídas, o que conduz a excitotoxicidade. Os sistemas de transporte de glutamato permitem terminar com o estado excitatório através do transporte do glutamato para os recetores extra-sinácticos, protegendo, assim, os neurónios de lesões causadas por excitotoxicidade (Y. Zhang *et al.*, 2016).

Portanto, um melhor conhecimento dos mecanismos envolvidos nas sinapses glutamatérgicas pode revelar-se fulcral na compreensão do papel da via do glutamato na fisiopatologia da DA (Vaz & Silvestre, 2020; Y. Zhang *et al.*, 2016).

A memantina demonstrou eficácia e perfil de segurança moderados quando usada em monoterapia para casos de DA moderada a grave (McShane *et al.*, 2019; Vaz & Silvestre, 2020). A terapêutica combinada com inibidores de AChE é cada vez mais, por esse facto, uma abordagem a ser considerada (Atri, 2019; Chen *et al.*, 2017; Joe & Ringman, 2019; Vaz & Silvestre, 2020).

Por fim, destacar a aprovação concedida pela FDA e pela EMA de uma associação terapêutica entre o inibidor da AChE, donepezilo, e o antagonista de recetor NMDA, memantina, constituindo-se como a única combinação terapêutica disponível para o tratamento da DA.

Tabela I – Resumo dos fármacos utilizados no tratamento da DA (Adaptado de Agarwal *et al.*, 2021)

Grupo Terapêutico	Fármaco	Indicação
Inibidores da AChE	Donepezilo	DA moderada a severa
	Galantamina	DA leve a moderada
	Rivastigmina	DA leve a moderada
Antagonistas do recetor NMDA	Memantina	DA moderada a severa

11.2 Terapêutica Inovadora - O caso do Aducanumab

Os medicamentos aprovados para o tratamento da DA, anteriormente referidos, apresentam diversas limitações, das quais se destacam o recurso a elevadas dosagens, baixa biodisponibilidade, inúmeros efeitos secundários ao nível do trato gastrointestinal e dificuldade em alcançar o alvo terapêutico (SNC), o que leva a uma baixa adesão à terapêutica e por conseguinte, à descontinuação do tratamento (Agarwal *et al.*, 2021; Alzheimer's Association, 2019a; Hung & Fu, 2017). Além disso, a cura para a DA é inexistente, tratando-se farmacologicamente apenas a sintomatologia decorrente da patologia.

Com a recente aprovação pela FDA do Aducanumab, efetiva-se uma pequena revolução no arsenal terapêutico para a DA. Torna-se no primeiro anticorpo monoclonal aprovado para o tratamento da DA.

O Aducanumab é um anticorpo monoclonal que tem como alvo terapêutico a A β , a qual desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da DA. Este anticorpo apresenta um impacto bastante positivo na DA alargando a fase de défice cognitivo leve e atrasando a progressão da doença para uma fase mais avançada, já, de demência. Desta forma, assiste-se a uma melhoria substancial das condições de vida dos doentes. Por outro lado, através de uma análise imagiológica via Tomografia por Emissão de Positrões (PET), verificou-se uma redução de placas senis de A β e dos emaranhamentos neurofibrilares da proteína Tau existentes ao nível do cérebro e uma diminuição da proteína Tau fosforilada ao nível do líquido cefalorraquidiano (Cummings *et al.*, 2021; Jack *et al.*, 2018).

A terapêutica com Aducanumab e outros anticorpos monoclonais está interligada com a presença de anormalidades imagiológicas relacionadas com a amilóide (ARIA) das quais fazem parte o edema vasogénico e a efusão sulcal (ARIA-E) e microhemorragias cerebrais (ARIA-H) associadas ao comprometimento da BHE. Apesar disso, mais de 80% das ARIA registadas não apresentam sintomas associados. Dentro dos sintomas que podem surgir durante a terapêutica, incluem-se dores de cabeça, tonturas, distúrbios visuais e náuseas. Na verdade, o tratamento com Aducanumab pode apresentar efeitos secundários, contudo, estes são de fácil gestão e resolução e menos comprometedores ou perigosos comparando com outras terapias anticancerígenas (Cummings *et al.*, 2021).

Portanto, através da aprovação concedida pela FDA, existe, agora, um estímulo no ceio da comunidade científica para o impulsionamento de novos estudos e abordagens terapêuticas com vista a inovar e melhorar as terapêuticas e terapias disponíveis para o tratamento da DA.

12. Potenciais Abordagens Terapêuticas

12.1 Associação Terapêutica - Inibidor da AChE e Antagonista do recetor NMDA

12.1.1 Galantamina e Memantina

Apesar de já existir uma associação terapêutica de um inibidor da AChE com um antagonista do recetor NMDA para o tratamento de DA - donepezilo e memantina, diversos são os estudos a decorrer com o objetivo de se encontrarem outras alternativas mais eficientes. A combinação terapêutica entre o inibidor da AChE - galantamina - e o antagonista do recetor NMDA - memantina - constitui uma dessas novas abordagens.

A galantamina melhora a função da microglia promovendo a clearance da A β , reduzindo a área cerebral de A β insolúvel sob a forma de placas senis. A galantamina intervém, também, na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias (Koola, 2020; Saito *et al.*, 2019). Na verdade, elevados níveis de citocinas inflamatórias provocam uma redução da expressão do fator BDNF e dos recetores NMDA no hipocampo, o que conduz a danos na capacidade de memória (Koola, 2020; Kranjac *et al.*, 2013). Desta forma, a ação anti-inflamatória da galantamina e da memantina pode ser benéfica para o tratamento da DA (Koola, 2020; Liu *et al.*, 2018; Z. Wang *et al.*, 2018). Por outro lado, discute-se fortemente se a sua administração numa fase anterior à formação de placas senis não poderá prevenir ou atrasar o desenvolvimento da DA (Koola, 2020; Saito *et al.*, 2019).

A memantina induz a eliminação de mitocôndrias não funcionais danificadas nos neurónios, melhorando o tratamento da neurodegeneração caracterizado pela anormal acumulação de processos mitofágicos (ou seja, a remoção de mitocôndrias disfuncionais por autofagia). Para além disso, recorrendo a estudos com ratos geneticamente modificados portadores de DA conclui-se que a memantina conduz à melhoria das capacidades de aprendizagem e memória (Hirano *et al.*, 2019; Koola, 2020).

A associação de galantamina e memantina representa um tratamento antioxidante bastante prometedora no tratamento da DA. Diversos estudos em modelos animais comprovaram que esta associação farmacológica contribui para a melhoria cognitiva, levando a um efeito sinérgico benéfico em comparação com o tratamento farmacológico isolado. Por outro lado, verificou-se que esta associação permite modular a A β , citocinas e o fator BDNF (Ito *et al.*, 2017; Koola, 2020; Nikiforuk *et al.*, 2016).

Através de um estudo de coorte retrospectivo, a associação de galantamina e memantina apresentou uma melhoria do nível cognitivo comparativamente com a associação donepezilo e memantina (Matsuzono *et al.*, 2015). Para além da melhoria cognitiva registada, esta nova associação farmacológica revelou um impacto relevante na melhoria de sintomas negativos e da psicose. Para tal, contribui a conjugação dos mecanismos de ação de cada princípio ativo (Koola, 2020; Zheng *et al.*, 2019).

De facto, o tratamento com ARN14140 - associação farmacológica de galantamina e memantina - permite a prevenção do défice cognitivo, demonstrando o seu potencial neuroprotetor no tratamento da DA (Koola, 2020; Reggiani *et al.*, 2016; Singhal *et al.*, 2019).

12.2 Reguladores da Microbiota Intestinal

Diversos estudos clínicos comprovaram que a suplementação com probióticos melhora a função cognitiva, sendo especialmente importante no caso dos idosos. Em Novembro de 2019, as autoridades regulamentares chinesas aprovaram o oligomanato de sódio (GV-971). Desenvolvido pela Shanghai Green Valley Pharmaceuticals, o oligomanato de sódio (GV-971) apresenta indicação para o tratamento da DA leve a moderada (Syed, 2020; F. Zhang *et al.*, 2020).

Este composto é uma mistura de oligossacarídeos de estrutura linear derivados de algas marinhas castanhas (Syed, 2020; F. Zhang *et al.*, 2020). Estudos com modelos animais comprovaram que o oligomanato de sódio (GV-971) permite modular a microbiota intestinal causando uma diminuição das concentrações de fenilalanina e isoleucina ao nível do sangue e

fezes. Como consequência dessa modulação intestinal, assiste-se, também, à redução da neuroinflamação envolvendo as células *T Helper-1*. Considerando ambos os parâmetros, foi possível verificar, efetivamente, um aumento dos mesmos nos doentes com DA, constituindo, assim, uma relação com a fisiopatologia da doença (Syed, 2020; X. Wang *et al.*, 2019; F. Zhang *et al.*, 2020).

Para além disso, o oligomanato de sódio (GV-971) tem a capacidade de atravessar a BHE e de se ligar diretamente a $A\beta$, inibindo a sua agregação, e por conseguinte, diminuir a formação de agregados de $A\beta$ (Syed, 2020; F. Zhang *et al.*, 2020). Desta forma, o desenvolvimento da DA é fortemente impactado.

12.3 Imunoterapia

Para além do Aducanumab, existem diversos fármacos em ensaios clínicos, dos quais se destacam os anticorpos monoclonais anti- $A\beta$: Lecanemab, Gantenerumab e Donanemab. Relativamente ao Donanemab, estudos recentes de fase 2 demonstraram uma correlação positiva entre a redução dos níveis cerebrais de $A\beta$ e a melhoria do desempenho cognitivo (Cummings *et al.*, 2021).

Complementarmente, tem sido produzido novo conhecimento no que concerne a doses terapêuticas, alvos terapêuticos específicos para a $A\beta$ e o impacto dos tratamentos numa fase mais recente no desenvolvimento da DA, evitando um quadro neurodegenerativo extenso (Cummings *et al.*, 2021).

12.4 Terapia Celular

12.4.1 MicroRNA

Os miRNAs, como já definido anteriormente, são pequenas cadeias simples de RNA que modelam a expressão proteica. Embora possam ser utilizados como biomarcadores, os miRNAs são, também, estudados como alvos terapêuticos. Estes intervêm de forma clara na regulação do desenvolvimento dos neuritos (prolongamentos celulares dos neurónios), na morfologia da espinha dendrítica, na diferenciação neuronal e na plasticidade sinática. Alguns estudos pré-clínicos demonstraram diversos miRNAs com propriedades relevantes no tratamento da DA, onde se incluem: miR-298, miR-31, miR-146a, miR-34a-5p, e miR-125b-5p (Angelucci *et al.*, 2019; T. Wang *et al.*, 2015; F. Zhang *et al.*, 2020).

Por fim, foi recentemente descoberto que o miR-455-3p diminui a toxicidade associada à A β e melhora a atividade sinática e a biogénese mitocondrial, mantendo uma dinâmica mitocondrial normal (Kumar & Reddy, 2020; Y. Zhao *et al.*, 2020).

12.5 Nanotecnologia

Atualmente, a comunidade científica contribui para que diversos obstáculos sejam ultrapassados. A complexidade patológica da DA e a dificuldade em alcançar valores de biodisponibilidade elevados no SNC revelam-se como os principais entraves ao sucesso terapêutico.



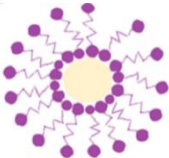
Mas, de facto, a biodisponibilidade é extremamente afetada pela dificuldade no transporte dos fármacos para o alvo terapêutico, neste caso o cérebro. Assim, um dos focos na utilização de nanopartículas passa por melhorar o transporte de moléculas farmacológicas através da BHE, melhorando, assim, a capacidade em alcançar o SNC e exercer o efeito farmacoterapêutico previsto (Agarwal *et al.*, 2021; Bondi *et al.*, 2017).

Através de diversos avanços tecnológicos conseguiu-se uma redução de efeitos secundários reduzindo as dosagens utilizadas e uma melhoria na passagem dos fármacos pela BHE com o recurso a nanopartículas. O tamanho das nanopartículas situa-se entre 1 nm e 100 nm, possibilitando otimizar a permeação dos fármacos veiculados através da BHE. Estas nanopartículas caracterizam-se por serem não tóxicas, biodegradáveis e facilitarem a libertação direcionada do fármaco no alvo terapêutico pretendido (Agarwal *et al.*, 2021; Z. Zhao *et al.*, 2015).

A utilização de diferentes vias como a nasal, a cutânea ou a intravenosa representam uma melhoria na permeação do fármaco pela BHE e no seu direcionamento para o alvo terapêutico. Desta forma, promove-se uma melhoria da biodisponibilidade e das propriedades farmacodinâmicas, assim como, uma redução dos efeitos adversos associados à terapêutica (Agarwal *et al.*, 2021; Lajoie & Shusta, 2015).

O transporte realizado pelas nanopartículas pode envolver diversos mecanismos, dos quais se destacam a endocitose, a endocitose mediada por recetor, a fagocitose e a pinocitose. A endocitose mediada por recetor é o método preferencial. A libertação do fármaco no local de ação ocorre por difusão e erosão ou por processos de degradação. Algumas das nanopartículas mais utilizadas incluem lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas e dendrímeros (Tabela 2) (Agarwal *et al.*, 2021).

Tabela 2 – Resumo de Estratégias em estudo para o Transporte de Fármacos para o SNC (Adaptado de Agarwal *et al.* 2021)

Transporte de Fármacos para o SNC	
Lipossomas	
Nanopartículas Lipídicas Sólidas	
Dendrímeros	

12.5.1 Lipossomas

Os lipossomas são nanopartículas constituídas por uma bicamada fosfolipídica com propriedades anfífilas, isto é, com a capacidade de transporte de fármacos tanto hidrofílicos como lipofílicos. Os principais componentes destas estruturas moleculares incluem a fosfatidilcolina, a esfingomielina e glicerofosfolídeos. Com um tamanho compreendido entre 50 μm e 100 μm , estas nanopartículas permitem incorporar fármacos de forma a protegê-los da degradação enzimática, mantendo a eficácia farmacológica esperada (Agarwal *et al.*, 2021).

12.5.2 Nanopartículas Lipídicas Sólidas

As Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLNs) constituem um sistema aquoso coloidal, o qual é composto por ácidos gordos, triglicerídeos e ceras dispersas em água ou solução de surfactantes em meio aquoso. Após arrefecimento apropriado, as nanopartículas adquirem o estado sólido (Naqvi *et al.*, 2020).

As SLNs apresentam diversas vantagens como baixa toxicidade intrínseca, elevada estabilidade física, proteção do fármaco contra a degradação enzimática e libertação controlada do fármaco. Desta forma, estas nanopartículas são potenciais candidatos como vetores ou *carriers* de fármacos do SNC. A conjugação de PEG nas SLNs permitiu uma melhoria na passagem pela BHE e, por conseguinte, a otimização da libertação do fármaco no alvo terapêutico (Naqvi *et al.*, 2020). Atualmente, a administração de SLNs por via intranasal é uma abordagem cada vez mais estudada.

12.5.3 Dendrímeros

Dendrímeros são moléculas poliméricas globulares possuidoras de uma arquitetura molecular muito ramificada. Usualmente denominadas por “moléculas-cascata”, estas moléculas oferecem elevada capacidade de transporte de grandes quantidades de fármaco. Para além disso, através de uma cuidadosa seleção dos monómeros e do grau de polimerização necessário para a formação destas estruturas, é possível ajustar o seu tamanho molecular. A única limitação dos dendrímeros reside na toxicidade inerente ao uso de nanopartículas (Agarwal *et al.*, 2021).

As Poli(amidoaminas) (PAMAMs), dendrímeros mais utilizados no transporte de fármacos, são estruturas biocompatíveis, não-imunogénicas e de natureza hidrófila. As PAMAMs apresentam um núcleo composto por moléculas hidrofóbicas ramificadas de etilenodiamina e acrilato de metilo e grupos terminais amina e carboxilato. Para além de “*carriers*”, estas estruturas apresentam também outras aplicações como agentes de diagnóstico, na transfecção genética e no tratamento de tumores metastáticos cerebrais (Abedi-Gaballu *et al.*, 2018; Agarwal *et al.*, 2021).

13. Apoio Não Farmacológico

Apesar da resposta farmacoterapêutica ser ainda limitada, diversos estudos demonstram que a gestão da doença deve ser enquadrada num contexto social mais amplo. Desta forma, deve ser-se consciente dos fatores preponderantes numa gestão ativa da doença em prol da potenciação de condições fundamentais, de forma a atingir um nível de qualidade de vida adequado (Alzheimer’s Association, 2020).

O conceito de gestão ativa passa por melhorar o bem-estar não só físico mas também emocional e social do doente e dos seus familiares. Esta abordagem engloba o uso adequado de opções terapêuticas, a organização ponderada das condições existentes para o doente, a formação adequada dos cuidadores informais e/ou familiares do doente, a coordenação eficaz dos serviços de saúde disponibilizados por parte de médicos e outros profissionais de saúde (como, por exemplo, os farmacêuticos), a integração em serviços de ação social e grupos de apoio - cimentando o contacto com outros portadores de DA e promovendo a inclusão social do doente -, a formação do doente acerca da patologia e o planeamento do futuro do doente (Alzheimer’s Association, 2020).

14. Conclusão

A etiologia da DA era, em tempos, quase exclusivamente centrada no SNC. Contudo, a obtenção de novos conhecimentos científicos veio refutar por completo essa visão. Os estudos desenvolveram-se através da busca abrangente por diversos fatores responsáveis pelo desencadeamento de fenómenos bioquímicos, indubitavelmente, propiciadores do ambiente patológico característico da DA. Atualmente, esta área encontra-se num crescimento exponencial por se tratar de um tema cada vez mais preocupante dada a evolução populacional existente.

De facto, a melhoria incessante das condições de higiene contribui, positivamente, para a implementação de cuidados de saúde adequados e, conseqüentemente, para o aumento da esperança média de vida da população. Contudo, este panorama sanitário acarreta uma nova realidade: o desenvolvimento de novas doenças relacionadas com o envelhecimento natural do organismo humano. Dentro das quais se pode enquadrar a DA.

Paralelamente, urge refletir acerca da influência da microbiota intestinal no normal desempenho cognitivo. O eixo microbiota-cérebro é, ainda hoje, pouco compreendido, embora se evolua no sentido de uma perceção mais global por um lado, e mais específica por outro, da correlação dicotómica incontornável entre estas duas estruturas. Apesar dos avanços na pesquisa de diferentes subespécies de probióticos que possam impactar positivamente ou negativamente o desenvolvimento da DA, existe ainda um enorme espaço para progressão na obtenção de informação relevante tanto para a compreensão integrável desta relação causal como também para a adequação de metodologias fundamentais na prevenção, no diagnóstico e tratamento desta doença.

Os miRNAs são, cada vez mais, objeto de estudo e as suas aplicações são inigualáveis. A sua utilização no diagnóstico como biomarcador patológico ou no tratamento da DA reforça a necessidade de novos estudos imprescindíveis para um maior entendimento e compreensão do impacto dos miRNAs na DA.

Relativamente às opções farmacoterapêuticas, o desenvolvimento de novas abordagens irá permitir, futuramente, uma resposta terapêutica mais eficaz e segura, de modo a alcançar, inclusivamente, a respetiva cura. Atualmente, a introdução no mercado do Aducanumab é o indicador mais consistente dessa mudança de realidade. Entretanto, a realização de novos estudos acerca da fisiopatologia e mecânica envolvidas na DA são fundamentais para o desenvolvimento de melhor tecnologia farmacológica. Através de uma abordagem terapêutica

holística, a inserção de novas terapias e tecnologias como a terapia celular e a nanotecnologia, contribuirão para a exponenciação de soluções terapêuticas.

Por fim, é necessário o compromisso das instituições prestadoras de cuidados de saúde de forma genérica e da comunidade científica em particular para encontrar respostas adequadas conducentes à melhoria da qualidade de vida dos doentes portadores da DA. Coerente com essa premissa, o apoio não farmacológico deve não só ser um complemento à terapêutica farmacológica mas também integrar uma abordagem mais ampla dos cuidados de saúde. Na verdade, a melhoria da qualidade de vida depende dessa abordagem conjunta, a qual se deve alicerçar no usufruto do doente através de uma maior autonomia.

15. Bibliografia

- Abedi-Gaballu, F., Dehghan, G., Ghaffari, M., Yekta, R., Abbaspour-Ravasjani, S., Baradaran, B., Ezzati Nazhad Dolatabadi, J., & Hamblin, M. R. (2018). PAMAM dendrimers as efficient drug and gene delivery nanosystems for cancer therapy. *Applied Materials Today*, *12*, 177–190. <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2018.05.002>
- Agarwal, M., Alam, M. R., Haider, M. K., Malik, M. Z., & Kim, D. K. (2021). Alzheimer's disease: An overview of major hypotheses and therapeutic options in nanotechnology. *Nanomaterials*, *11*(1), 1–18. <https://doi.org/10.3390/nano11010059>
- Akbari, E., Asemi, Z., Kakhaki, R. D., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A., & Salami, M. (2016). Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *8*(NOV). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
- Alzheimer's Association. (2016). 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, *12*(4), 459–509. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.03.001>
- Alzheimer's Association. (2019a). 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, *15*(3), 321–387. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.010>
- Alzheimer's Association. (2019b). World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey. *Alzheimer's & Dementia*, *16*(S10), 38255. <https://doi.org/10.1002/alz.038255>
- Alzheimer's Association. (2020). 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, *16*(3), 391–460. <https://doi.org/10.1002/alz.12068>
- Alzheimer's Association. (2021). 2021 Alzheimer's disease facts and figures special report Race, Ethnicity and Alzheimer's in America. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*, *17*(3), 327–406.
- Angelucci, F., Cechova, K., Valis, M., Kuca, K., Zhang, B., & Hort, J. (2019). MicroRNAs in Alzheimer's disease: Diagnostic markers or therapeutic agents? *Frontiers in Pharmacology*, *10*(JUN), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00665>
- Asti, A., & Gioglio, L. (2014). Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? *Journal of Alzheimer's Disease*, *39*(1), 169–179. <https://doi.org/10.3233/JAD-131394>
- Atri, A. (2019). Current and Future Treatments in Alzheimer's Disease. *Seminars in Neurology*, *39*(2), 227–240. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1678581>

- Bahlakeh, G., Gorji, A., Soltani, H., & Ghadiri, T. (2020). MicroRNA alterations in neuropathologic cognitive disorders with an emphasis on dementia: Lessons from animal models. *Journal of Cellular Physiology*, 236(2), 806–823. <https://doi.org/10.1002/jcp.29908>
- Bengmark, S. (2013). Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*, 69(1), 87–113. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.09.002>
- Bertram, L., Lill, C. M., & Tanzi, R. E. (2010). The genetics of alzheimer disease: Back to the future. *Neuron*, 68(2), 270–281. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.10.013>
- Bhattacharjee, S., Zhao, Y., Dua, P., Rogaeve, E. I., & Lukiw, W. J. (2016). MicroRNA-34 α - mediated down-regulation of the microglial-enriched triggering receptor and phagocytosis-sensor TREM2 in age-related macular degeneration. *PLoS ONE*, 11(3), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150211>
- Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's disease: Past, present, and future. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9-10 Special Issue), 818–831. <https://doi.org/10.1017/S135561771700100X>
- Borody, T. J., Paramsothy, S., & Agrawal, G. (2013). Fecal microbiota transplantation: Indications, methods, evidence, and future directions. *Current Gastroenterology Reports*, 15(8), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11894-013-0337-1>
- Bravo, J. A., Julio-Pieper, M., Forsythe, P., Kunze, W., Dinan, T. G., Bienenstock, J., & Cryan, J. F. (2012). Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Current Opinion in Pharmacology*, 12(6), 667–672. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.09.010>
- Brown, D. R. (2016). Catecholamine-Directed Epithelial Cell Mucosa. *Springer International Publishing*, 79–99. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-20215-0>
- Bruce-keller, A. J., Salbaum, J. M., Luo, M., Iv, E. B., Taylor, C. M., Welsh, D. A., & Berthoud, H. (2016). the Absence of Obesity. *Biological Psychiatry*, 77(7), 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.07.012.Obese-type>
- Carlino, D., De Vanna, M., & Tongiorgi, E. (2013). Is altered BDNF biosynthesis a general feature in patients with cognitive dysfunctions? *Neuroscientist*, 19(4), 345–353. <https://doi.org/10.1177/1073858412469444>
- Chen, R., Chan, P. T., Chu, H., Lin, Y. C., Chang, P. C., Chen, C. Y., & Chou, K. R. (2017). Treatment effects between monotherapy of donepezil versus combination with memantine for Alzheimer disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*, 12(8), 1–14.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183586>

- Cruz, D., Baptista, C., & Carrilho, F. (2018). Revista Portuguesa de Endocrinologia , Diabetes e Metabolismo Microbiota Intestinal e Diabetes Mellitus : Associações Intrínsecas Intestinal Microbiota and Diabetes Mellitus : Intrinsic. *Revista Portuguesa De Endocrinologia E Diabetes E Metabolismo*, 13(2), 35–40.
- Cummings, J., Aisen, P., Lemere, C., Atri, A., Sabbagh, M., & Salloway, S. (2021). Aducanumab produced a clinically meaningful benefit in association with amyloid lowering. *Alzheimer's Research and Therapy*, 13(1), 10–12. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00838-z>
- Desbonnet, L., Clarke, G., Traplin, A., O'Sullivan, O., Crispie, F., Moloney, R. D., Cotter, P. D., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Gut microbiota depletion from early adolescence in mice: Implications for brain and behaviour. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48(April), 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.004>
- Dinan, T. G., Borre, Y. E., & Cryan, J. F. (2014). Genomics of schizophrenia: Time to consider the gut microbiome? *Molecular Psychiatry*, 19(12), 1252–1257. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.93>
- Eisen, T. J., Eichhorn, S. W., Subtelny, A. O., Lin, K. S., McGeary, S. E., Gupta, S., & Bartel, D. P. (2020). The Dynamics of Cytoplasmic mRNA Metabolism. *Molecular Cell*, 77(4), 786–799.e10. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2019.12.005>
- Erdö, F., Denes, L., & De Lange, E. (2017). Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: A review. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 37(1), 4–24. <https://doi.org/10.1177/0271678X16679420>
- Fox, M., Knapp, L. A., Andrews, P. W., & Fincher, C. L. (2013). Hygiene and the world distribution of Alzheimer's disease. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 2013(1), 173–186. <https://doi.org/10.1093/emph/eot015>
- Franceschi, C. (2007). Inflammaging as a Major Characteristic of Old People: Can It Be Prevented or Cured? *Nutrition Reviews*, 65(SUPPL.3), 12–15. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00358.x>
- Franceschi, C., Bonafè, M., Valensin, S., Olivieri, F., De Luca, M., Ottaviani, E., & De Benedictis, G. (2000). Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 908, 244–254. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>

- Friedland, R. P. (2015). Mechanisms of Molecular Mimicry Involving the Microbiota in Neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(2), 349–362. <https://doi.org/10.3233/JAD-142841>
- Grochowska, M., Laskus, T., & Radkowski, M. (2019). Gut Microbiota in Neurological Disorders. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 67(6), 375–383. <https://doi.org/10.1007/s00005-019-00561-6>
- H. Ferreira-Vieira, T., M. Guimaraes, I., R. Silva, F., & M. Ribeiro, F. (2016). Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Current Neuropharmacology*, 14(1), 101–115. <https://doi.org/10.2174/1570159x13666150716165726>
- Hempel, H., Mesulam, M. M., Cuello, A. C., Farlow, M. R., Giacobini, E., Grossberg, G. T., Khachaturian, A. S., Vergallo, A., Cavedo, E., Snyder, P. J., & Khachaturian, Z. S. (2018). The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*, 141(7), 1917–1933. <https://doi.org/10.1093/brain/awy132>
- Haq, S., Grondin, J., Banskota, S., & Khan, W. I. (2019). Autophagy: Roles in intestinal mucosal homeostasis and inflammation | | Medical and Health Sciences | | 107 Immunology. *Journal of Biomedical Science*, 26(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0512-2>
- Haussner, F., Chakraborty, S., Halbgebauer, R., & Huber-Lang, M. (2019). Challenge to the intestinal mucosa during sepsis. *Frontiers in Immunology*, 10(APR). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00891>
- Hill, J. M., & Lukiw, W. J. (2016). MicroRNA (miRNA)-mediated pathogenetic signaling in alzheimer's disease (AD). *Neurochemical Research*, 41(1–2), 96–100. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1734-7>
- Hirano, K., Fujimaki, M., Sasazawa, Y., Yamaguchi, A., Ishikawa, K. I., Miyamoto, K., Souma, S., Furuya, N., Imamichi, Y., Yamada, D., Saya, H., Akamatsu, W., Saiki, S., & Hattori, N. (2019). Neuroprotective effects of memantine via enhancement of autophagy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 518(1), 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.08.025>
- Hu, X., Wang, T., & Jin, F. (2016). Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China Life Sciences*, 59(10), 1006–1023. <https://doi.org/10.1007/s11427-016-5083-9>
- Hufnagel, D. A., Tükel, Ç., & Chapman, M. R. (2013). Disease to Dirt: The Biology of Microbial Amyloids. *PLoS Pathogens*, 9(11), 9–12. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003740>

- Hung, S. Y., & Fu, W. M. (2017). Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *Journal of Biomedical Science*, 24(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0355-7>
- Ito, K., Tatebe, T., Suzuki, K., Hirayama, T., Hayakawa, M., Kubo, H., Tomita, T., & Makino, M. (2017). Memantine reduces the production of amyloid- β peptides through modulation of amyloid precursor protein trafficking. *European Journal of Pharmacology*, 798(January), 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.02.001>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T., Phelps, C., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jiang, C., Li, G., Huang, P., Liu, Z., & Zhao, B. (2017). The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(1), 1–15. <https://doi.org/10.3233/JAD-161141>
- Joe, E., & Ringman, J. M. (2019). Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: Clinical management and prevention. *The BMJ*, 367, 1–14. <https://doi.org/10.1136/bmj.l6217>
- Julio-Pieper, M., Bravo, J. A., Aliaga, E., & Gotteland, M. (2014). Review article: Intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders - A controversial association. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 40(10), 1187–1201. <https://doi.org/10.1111/apt.12950>
- Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2014). ApoE and A β in Alzheimer's disease: Accidental encounters or partners? *Neuron*, 81(4), 740–754. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.01.045>
- Kleaveland, B., Shi, C. Y., Stefano, J., & Bartel, D. P. (2018). A Network of Noncoding Regulatory RNAs Acts in the Mammalian Brain. *Cell*, 174(2), 350–362.e17. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.05.022>
- Knight, E. M., Martins, I. V. A., Gümüşgöz, S., Allan, S. M., & Lawrence, C. B. (2014). High-fat diet-induced memory impairment in triple-transgenic Alzheimer's disease (3xTgAD) mice is independent of changes in amyloid and tau pathology. *Neurobiology of Aging*, 35(8), 1821–1832. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.010>
- Konovalova, J., Gerasymchuk, D., Parkkinen, I., Chmielarz, P., & Domanskyi, A. (2019). Interplay between MicroRNAs and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23). <https://doi.org/10.3390/ijms20236055>

- Koola, M. M. (2020). Galantamine-Memantine combination in the treatment of Alzheimer's disease and beyond. *Psychiatry Research*, 293(August), 113409. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113409>
- Kranjac, D., Koster, K. M., Kahn, M. S., Eimerbrink, M. J., Womble, B. M., Cooper, B. G., Chumley, M. J., & Boehm, G. W. (2013). Peripheral administration of d-cycloserine rescues memory consolidation following bacterial endotoxin exposure. *Behavioural Brain Research*, 243(1), 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.12.053>
- Kumar, S., & Reddy, P. H. (2020). The role of synaptic microRNAs in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1866(12), 165937. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165937>
- Lajoie, J. M., & Shusta, E. V. (2015). Targeting receptor-mediated transport for delivery of biologics across the blood-brain barrier. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 55(September 2014), 613–631. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124852>
- Lambert, J. C., Ibrahim-Verbaas, C. A., Harold, D., Naj, A. C., Sims, R., Bellenguez, C., Jun, G., DeStefano, A. L., Bis, J. C., Beecham, G. W., Grenier-Boley, B., Russo, G., Thornton-Wells, T. A., Jones, N., Smith, A. V., Chouraki, V., Thomas, C., Ikram, M. A., Zelenika, D., ... Seshadri, S. (2013). Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 45(12), 1452–1458. <https://doi.org/10.1038/ng.2802>
- Lanctôt, K. L., Herrman, N., Mazzotta, P., Khan, L. R., & Ingber, N. (2004). GABAergic function in Alzheimer's disease: Evidence for dysfunction and potential as a therapeutic target for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49(7), 439–453. <https://doi.org/10.1177/070674370404900705>
- Lemcke, H., & David, R. (2018). Potential mechanisms of microRNA mobility. *Traffic*, 19(12), 910–917. <https://doi.org/10.1111/tra.12606>
- Liang, S., Wang, T., Hu, X., Luo, J., Li, W., Wu, X., Duan, Y., & Jin, F. (2015). Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 310(September), 561–577. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.033>
- Liu, Y., Xie, M., Gao, X., Yang, Y., & Sang, Y. (2018). Experimental exploration of incorporating form-stable hydrate salt phase change materials into cement mortar for thermal energy

- storage. *Applied Thermal Engineering*, 140(February), 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.applthermaleng.2018.05.042>
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, 390(10113), 2673–2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, 179(2), 312–339. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>
- Malaguarnera, M., Bella, R., Alagona, G., Ferri, R., Carnemolla, A., & Pennisi, G. (2004). Helicobacter pylori and Alzheimer's disease: A possible link. *European Journal of Internal Medicine*, 15(6), 381–386. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2004.05.008>
- Marques, F., Sousa, J. C., Sousa, N., & Palha, J. A. (2013). Blood-brain-barriers in aging and in Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-38>
- Matsuzono, K., Hishikawa, N., Ohta, Y., Yamashita, T., Deguchi, K., Nakano, Y., & Abe, K. (2015). Combination Therapy of Cholinesterase Inhibitor (Donepezil or Galantamine) plus Memantine in the Okayama Memantine Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(3), 771–780. <https://doi.org/10.3233/JAD-143084>
- McShane, R., Westby, M. J., Roberts, E., Minakaran, N., Schneider, L., Farrimond, L. E., Maayan, N., Ware, J., & Debarros, J. (2019). Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(3), 1–446. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub6>
- Minter, M. R., Zhang, C., Leone, V., Ringus, D. L., Zhang, X., Oyler-Castrillo, P., Musch, M. W., Liao, F., Ward, J. F., Holtzman, D. M., Chang, E. B., Tanzi, R. E., & Sisodia, S. S. (2016). Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuro-inflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 6(May), 1–12. <https://doi.org/10.1038/srep30028>
- Möhle, L., Mattei, D., Heimesaat, M. M., Bereswill, S., Fischer, A., Alutis, M., French, T., Hambardzumyan, D., Matzinger, P., Dunay, I. R., & Wolf, S. A. (2016). Ly6Chi Monocytes Provide a Link between Antibiotic-Induced Changes in Gut Microbiota and Adult Hippocampal Neurogenesis. *Cell Reports*, 15(9), 1945–1956. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.04.074>

- Naqvi, S., Panghal, A., & Flora, S. J. S. (2020). Nanotechnology: A Promising Approach for Delivery of Neuroprotective Drugs. *Frontiers in Neuroscience*, 14(June), 1–26. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00494>
- Nikiforuk, A., Potasiewicz, A., Kos, T., & Popik, P. (2016). The combination of memantine and galantamine improves cognition in rats: The synergistic role of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine and NMDA receptors. *Behavioural Brain Research*, 313, 214–218. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.07.023>
- Nishimori, J. H., Newman, T. N., Oppong, G. O., Rapsinski, G. J., Yen, J. H., Biesecker, S. G., Wilson, R. P., Butler, B. P., Winter, M. G., Tsolis, R. M., Ganea, D., & Tükela, çagla. (2012). Microbial amyloids induce interleukin 17A (IL-17A) and IL-22 responses via toll-like receptor 2 activation in the intestinal mucosa. *Infection and Immunity*, 80(12), 4398–4408. <https://doi.org/10.1128/IAI.00911-12>
- Pane, M., Amoruso, A., Deidda, F., Graziano, T., Allesina, S., & Mogna, L. (2018). Gut Microbiota, Probiotics, and Sport. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 52(Supplement 1), S46–S49. <https://doi.org/10.1097/mcg.0000000000001058>
- Pistollato, F., Cano, S. S., Elio, I., Vergara, M. M., Giampieri, F., & Battino, M. (2016). Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutrition Reviews*, 74(10), 624–634. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw023>
- Reggiani, A. M., Simoni, E., Caporaso, R., Meunier, J., Keller, E., Maurice, T., Minarini, A., Rosini, M., & Cavalli, A. (2016). In vivo characterization of ARN14140, a memantine/galantamine-based multi-target compound for Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 6(June), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep33172>
- Saito, T., Hisahara, S., Iwahara, N., Emoto, M. C., Yokokawa, K., Suzuki, H., Manabe, T., Matsumura, A., Suzuki, S., Matsushita, T., Kawamata, J., Sato-Akaba, H., Fujii, H. G., & Shimohama, S. (2019). Early administration of galantamine from preplaque phase suppresses oxidative stress and improves cognitive behavior in APP^{swE}/PS1^{dE9} mouse model of Alzheimer's disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 145(August), 20–32. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.014>
- Savignac, H. M., Tramullas, M., Kiely, B., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2015). Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behavioural Brain Research*, 287, 59–72. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.02.044>

- Schliebs, R., & Arendt, T. (2006). The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 113(11), 1625–1644. <https://doi.org/10.1007/s00702-006-0579-2>
- Schwartz, K., & Boles, B. R. (2013). Microbial amyloids - functions and interactions within the host. *Current Opinion in Microbiology*, 16(1), 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2012.12.001>
- Singh, T., & Yadav, S. (2020). Role of microRNAs in neurodegeneration induced by environmental neurotoxicants and aging. *Ageing Research Reviews*, 60(October 2019), 101068. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101068>
- Singhal, M., Merino, V., Rosini, M., Cavalli, A., & Kalia, Y. N. (2019). Controlled Iontophoretic Delivery in Vitro and in Vivo of ARN14140 - A Multitarget Compound for Alzheimer's Disease. *Molecular Pharmaceutics*, 16(8), 3460–3468. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00252>
- Smits, L. P., Bouter, K. E. C., De Vos, W. M., Borody, T. J., & Nieuwdorp, M. (2013). Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*, 145(5), 946–953. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.058>
- Surawicz, C. M., Brandt, L. J., Binion, D. G., Ananthakrishnan, A. N., Curry, S. R., Gilligan, P. H., McFarland, L. V., Mellow, M., & Zuckerbraun, B. S. (2013). Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of clostridium difficile infections. *American Journal of Gastroenterology*, 108(4), 478–498. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.4>
- Syed, Y. Y. (2020). Sodium Oligomannate: First Approval. *Drugs*, 80(4), 441–444. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01268-1>
- Tran, L., & Greenwood-Van Meerveld, B. (2013). Age-associated remodeling of the intestinal epithelial barrier. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 68(9), 1045–1056. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt106>
- Tricco, A. C., Ashoor, H. M., Soobiah, C., Rios, P., Veroniki, A. A., Hamid, J. S., Ivory, J. D., Khan, P. A., Yazdi, F., Ghassemi, M., Blondal, E., Ho, J. M., Ng, C. H., Hemmelgarn, B., Majumdar, S. R., Perrier, L., & Straus, S. E. (2018). Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Enhancers for Treating Alzheimer's Disease: Systematic Review and Network Metaanalysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(1), 170–178. <https://doi.org/10.1111/jgs.15069>

- Ulluwishewa, D., Anderson, R. C., McNabb, W. C., Moughan, P. J., Wells, J. M., & Roy, N. C. (2011). Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *Journal of Nutrition*, 141(5), 769–776. <https://doi.org/10.3945/jn.110.135657>
- van den Berg, M. M. J., Krauskopf, J., Ramaekers, J. G., Kleinjans, J. C. S., Prickaerts, J., & Briedé, J. J. (2020). Circulating microRNAs as potential biomarkers for psychiatric and neurodegenerative disorders. *Progress in Neurobiology*, 185, 101732. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2019.101732>
- Vaz, M., & Silvestre, S. (2020). Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *European Journal of Pharmacology*, 887(May), 173554. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>
- Wang, T., Hu, X., Liang, S., Li, W., Wu, X., Wang, L., & Jin, F. (2015). Lactobacillus fermentum NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats. *Beneficial Microbes*, 6(5), 707–717. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0177>
- Wang, X., Sun, G., Feng, T., Zhang, J., Huang, X., Wang, T., Xie, Z., Chu, X., Yang, J., Wang, H., Chang, S., Gong, Y., Ruan, L., Zhang, G., Yan, S., Lian, W., Du, C., Yang, D., Zhang, Q., ... Geng, M. (2019). Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Research*, 29(10), 787–803. <https://doi.org/10.1038/s41422-019-0216-x>
- Wang, Z., He, X., & Fan, X. (2018). Postnatal administration of memantine rescues TNF- α -induced decreased hippocampal precursor proliferation. *Neuroscience Letters*, 662, 173–180. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.10.022>
- Willem, M., Tahirovic, S., Busche, M. A., Ovsepijan, S. V., Chafai, M., Kootar, S., Hornburg, D., Evans, L. D. B., Moore, S., Daria, A., Hampel, H., Müller, V., Giudici, C., Nuscher, B., Wenninger-Weinzierl, A., Kremmer, E., Heneka, M. T., Thal, D. R., Giedraitis, V., ... Haass, C. (2015). σ -Secretase processing of APP inhibits neuronal activity in the hippocampus. *Nature*, 526(7573), 443–447. <https://doi.org/10.1038/nature14864>
- Woodmansey, E. J. (2007). Intestinal bacteria and ageing. *Journal of Applied Microbiology*, 102(5), 1178–1186. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03400.x>
- Xu, R., & Wang, Q. Q. (2016). Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease. *BMC Systems Biology*, 10(Suppl 3). <https://doi.org/10.1186/s12918-016-0307-y>

- Yehuda, S., Rabinovitz, S., & Mostofsky, D. I. (2005). Essential fatty acids and the brain: From infancy to aging. *Neurobiology of Aging*, 26(SUPPL.), 98–102. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.013>
- Yehuda, Shlomo, Rabinovitz, S., Carasso, R. L., & Mostofsky, D. I. (2002). The role of polyunsaturated fatty acids in restoring the aging neuronal membrane. *Neurobiology of Aging*, 23(5), 843–853. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00074-X](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00074-X)
- Zanetti, O.; Solerte, S. B.; Cantoni, F. (2009). Life Expectancy in Alzheimer's Disease (AD). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 49(Suppl 1), 237–243. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2009.09.035>
- Zhang, F., Zhong, R. jia, Cheng, C., Li, S., & Le, W. dong. (2020). New therapeutics beyond amyloid- β and tau for the treatment of Alzheimer's disease. *Acta Pharmacologica Sinica*, 42(9), 1382–1389. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00565-5>
- Zhang, Y., Li, P., Feng, J., & Wu, M. (2016). Dysfunction of NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Neurological Sciences*, 37(7), 1039–1047. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2546-5>
- Zhao, Y., Jaber, V., Alexandrov, P. N., Vergallo, A., Lista, S., Hampel, H., & Lukiw, W. J. (2020). microRNA-Based Biomarkers in Alzheimer's Disease (AD). *Frontiers in Neuroscience*, 14(October), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.585432>
- Zhao, Z., Nelson, A. R., Betsholtz, C., & Zlokovic, B. V. (2015). Establishment and Dysfunction of the Blood-Brain Barrier. *Cell*, 163(5), 1064–1078. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.067>
- Zheng, W., Zhu, X. M., Zhang, Q. E., Cai, D. Bin, Yang, X. H., Zhou, Y. L., Ungvari, G. S., Ng, C. H., He, S. H., Peng, X. J., Ning, Y. P., & Xiang, Y. T. (2019). Adjunctive memantine for major mental disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Schizophrenia Research*, 209, 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.05.019>