



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Cristina Valadares Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Relação entre a Diabetes *Mellitus* Tipo 2 e a Doença de Alzheimer: Terapias Emergentes” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Capitolina Pinho, da Doutora Marília Rocha e do Professor Doutor Luís Loura e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Cristina Valadares Gonçalves

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Relação entre a Diabetes *Mellitus* Tipo 2 e a Doença de Alzheimer: Terapias Emergentes” referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra. Capitolina Pinho, da Doutora Marília Rocha e do Professor Doutor Luís Loura, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2021

Eu, Joana Cristina Valadares Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016240054, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Relação entre a Diabetes Mellitus Tipo 2 e a Doença de Alzheimer: Terapias Emergentes” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 14 de julho de 2021.

Joana Cristina Valadares Gonçalves

(Joana Cristina Valadares Gonçalves)

Agradecimentos

Porque a Família é o que de mais importante temos na vida, agradeço às pessoas mais trabalhadoras que conheço, os meus pais, e aos irmãos, por todo o apoio incondicional ao longo destes cinco anos, independentemente das adversidades do dia-a-dia. Obrigada por me ensinarem que nada se alcança sem esforço e por festejarem comigo todas as minhas conquistas.

Aos amigos que levo para sempre, por todo o companheirismo e amizade. Sem dúvida que a minha estadia em Coimbra não teria sido tão memorável se não vos tivesse.

Ao Professor Doutor Luís Loura, pela orientação, apoio e disponibilidade constante na realização deste trabalho.

À Dra. Capitolina Pinho e a toda a equipa da Farmácia Figueiredo, pelo acolhimento e pela transmissão de conhecimentos, competências e valores.

À Doutora Marília Rocha e à equipa dos Serviços Farmacêuticos do CHUC, pela oportunidade concedida e por toda a ajuda e empenho dedicado na partilha de conhecimentos.

A Coimbra e à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelo crescimento pessoal que me permitiu e por todos os momentos proporcionados. Obrigada pelos melhores anos da minha vida.

Muito obrigada!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	7
1. Introdução	8
2. Farmácia Figueiredo.....	8
3. Análise SWOT.....	9
3.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	10
3.1.1. Localização da Farmácia Figueiredo.....	10
3.1.2. Equipa técnica	10
3.1.3. Diversidade de tarefas desempenhadas	10
3.1.4. Serviços prestados.....	12
3.1.5. Homeopatia e Fitoterapia	12
3.1.6. <i>Marketing</i> farmacêutico.....	13
3.1.7. Metodologia <i>Kaizen</i>	14
3.2. Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	14
3.2.1. Medicamentos manipulados.....	14
3.2.2. Espaço físico reduzido.....	15
3.2.3. Puericultura	15
3.2.4. Erros de <i>stock</i>	15
3.3. Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	16
3.3.1. Participação em formações.....	16
3.3.2. Notificação espontânea de uma Reação Adversa a Medicamento	16
3.3.3. Uso do módulo de atendimento do Sifarma 2020®	17
3.3.4. Participação num rastreio de “Prevenção da Osteoporose”	17
3.4. Ameaças (<i>Threats</i>)	17
3.4.1. Distância entre Farmácias	17
3.4.2. Medicamentos esgotados.....	18
3.4.3. Pandemia da COVID-19.....	18
4. Casos Práticos	19
5. Conclusão.....	21
6. Referências Bibliográficas	22
7. Anexos	23

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas	29
1. Introdução	30
2. Serviços Farmacêuticos do CHUC.....	31
3. Análise SWOT.....	32
3.1. Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	32
3.1.1. Plano de estágio e caderno do estagiário.....	32
3.1.2. Consolidação de conhecimentos adquiridos no MICF.....	33

3.1.3.	Contacto com os doentes em regime de ambulatório.....	33
3.1.4.	Familiarização com a atividade farmacêutica em ambiente hospitalar.....	34
3.2.	Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	34
3.2.1.	Curto período de estágio.....	34
3.2.2.	Estágio observacional.....	34
3.3.	Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	35
3.3.1.	Aquisição de conhecimentos.....	35
3.3.2.	Realização do estágio curricular num Hospital de referência.....	35
3.3.3.	Tarefa proposta durante o estágio.....	35
3.4.	Ameaças (<i>Threats</i>).....	36
3.4.1.	Fraca noção do arsenal terapêutico utilizado ao nível da Farmácia Hospitalar.....	36
3.4.2.	Pouco contacto com o doente internado e com o médico.....	36
3.4.3.	Reduzidas oportunidades de emprego em Farmácia Hospitalar.....	37
4.	Conclusão.....	37
5.	Referências Bibliográficas.....	38
6.	Anexos.....	39
Parte III – Monografia “Relação entre a Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2 e a Doença de Alzheimer: Terapias Emergentes”		
	Resumo.....	43
	Abstract.....	44
	Lista de Abreviaturas.....	45
1.	Introdução.....	47
2.	Fisiopatologia da Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2.....	48
3.	Fisiopatologia da Doença de Alzheimer.....	49
4.	Relação entre a Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2 e a Doença de Alzheimer: mecanismos fisiopatológicos comuns.....	51
4.1.	Resistência à insulina/fator de crescimento semelhante à insulina e Hiperglicemia.....	52
4.2.	Patologia da proteína Amiloide- β	53
4.3.	Patologia da proteína tau.....	54
4.4.	Stress oxidativo e disfunção mitocondrial.....	56
4.5.	Neuroinflamação.....	57
4.6.	Atividade da colinesterase plasmática.....	58
4.7.	Produtos finais da glicação avançada.....	59
4.8.	Mudanças estruturais do cérebro na DA e DMT2.....	60
5.	Terapias Emergentes: antidiabéticos como tratamento da Doença de Alzheimer.....	61
5.1.	Metformina.....	62
5.2.	Insulina.....	64
5.3.	Sulfonilureias.....	66
5.4.	Glitazonas.....	67
5.5.	Inibidores da DPP-4.....	68
5.6.	Análogos do GLP-1 e Inibidores do SGLT-2.....	69
6.	Conclusão e perspectivas futuras.....	71
7.	Referências Bibliográficas.....	72

PARTE I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

Farmácia Figueiredo

Janeiro – abril 2021

Lista de Abreviaturas

FF – Farmácia Figueiredo

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

RAM – Reação Adversa a Medicamento

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

I. Introdução

A Farmácia Comunitária corresponde ao primeiro local de passagem para muitos utentes quando surge uma adversidade na saúde. Em várias zonas do país, as Farmácias são os únicos locais disponíveis para prestar cuidados de saúde primários, sendo o farmacêutico capaz de resolver questões de saúde menores, evitando deslocações desnecessárias a outros serviços.

O farmacêutico tem, também, um papel relevante na promoção da literacia em saúde, aconselhando o uso racional do medicamento, uma vez que tem um conhecimento mais aprofundado acerca deste, face aos restantes profissionais de saúde. Além disso, tem a capacidade de poder intervir em diversas áreas, incluindo a gestão da terapêutica, a determinação de parâmetros bioquímicos, a administração de medicamentos, a deteção precoce de doenças, a identificação de pessoas em risco e a promoção de estilos de vida saudáveis.¹

No âmbito da unidade curricular “Estágio”, que é parte integrante do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), realizei o estágio curricular em Farmácia Comunitária. Com o presente relatório, pretendo descrever a minha experiência de estágio na Farmácia Figueiredo (FF), sob a orientação da Dra. Capitolina Figueiredo Pinho, tendo início a 11 de janeiro e término a 30 de abril de 2021, com uma duração total de 648 horas. Neste documento, identifico as atividades em que tive um papel ativo e apresento, os pontos mais relevantes sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), abordando os pontos fortes e fracos, assim como, as oportunidades e as ameaças identificadas durante o período de estágio.

2. Farmácia Figueiredo

A FF localiza-se na Rua da Sofia, ao lado da Baixa de Coimbra. É constituída por vários compartimentos necessários à prestação de serviços aos utentes, nomeadamente, um gabinete para realização de consultas de nutrição, o qual também poderá ser usado para um atendimento personalizado ao utente, que necessite de um local mais reservado para diálogo e um outro gabinete para efetuar testes rápidos à COVID-19. Também apresenta um local para a execução de consultas de podologia e um laboratório que, inicialmente, era usado para a preparação de medicamentos manipulados, mas hoje em dia é onde se realiza a Preparação Individualizada da Medicação (PIM).

Contém zonas de armazenamento dos medicamentos, nomeadamente no *backoffice* (onde ocorre a receção e conferência de encomendas) e, ainda, diversos lineares, armários e gôndolas espalhados pela Farmácia. Para além destes locais, existe a zona de atendimento aos utentes, o escritório da direção técnica, as instalações sanitárias e uma copa, onde a equipa técnica pode realizar as suas refeições.

Esta Farmácia é constituída por uma equipa de cinco colaboradoras, entre as quais, quatro são farmacêuticas. Como existe uma variedade de funções dentro do estabelecimento, há a necessidade de cada colaboradora estar responsável por determinadas tarefas, incluindo a realização de encomendas e a sua receção/armazenamento, controlo de psicotrópicos e estupefacientes, realização da PIM, conferência de faturação e de receituário, entre outras funções.

3. Análise SWOT

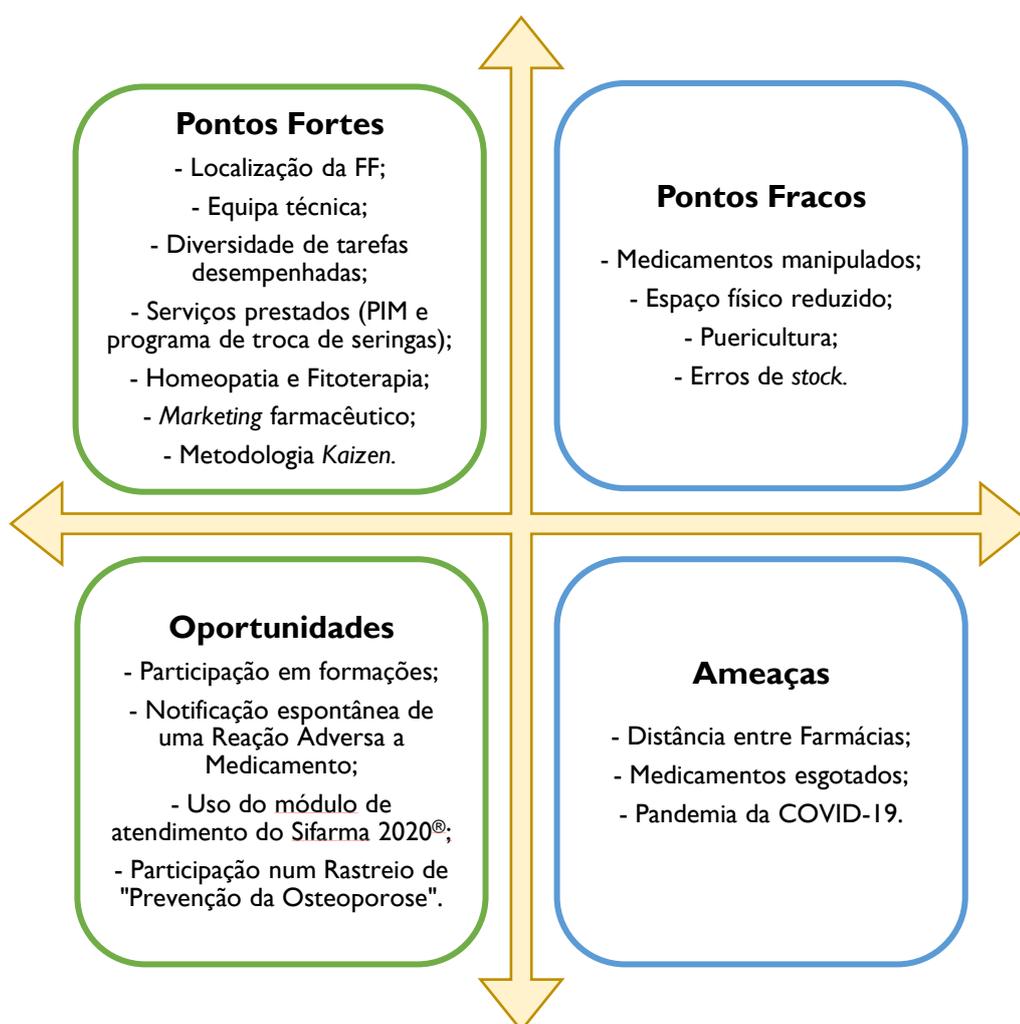


Figura I – Resumo esquemático da análise SWOT relativo ao estágio em Farmácia Comunitária.

3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)

3.1.1. Localização da Farmácia Figueiredo

Tal como referido anteriormente, a FF localiza-se ao lado da Baixa de Coimbra, na Rua da Sofia, uma rua emblemática da cidade. Além dessa zona ser densamente habitada, é um local de passagem para imensas pessoas e bastante acessível, seja a pé, através de transportes públicos ou outro meio de transporte. É, também, uma zona bastante visitada por turistas, pelo que estes costumam recorrer à FF quando sentem necessidade. Todos estes fatores fazem com que esta Farmácia seja frequentada por utentes pontuais e por utentes fidelizados, podendo dizer-se que apresenta um leque heterogéneo de utentes, de várias faixas etárias e estratos socioeconómicos, o que me permitiu entrar em contacto com diferentes realidades.

3.1.2. Equipa técnica

A equipa técnica da FF caracteriza-se pela simpatia e pelo profissionalismo, os quais são os pontos mais relevantes na conquista dos utentes. Além disso, é constituída maioritariamente por farmacêuticos, representando um fator de excelência para o ganho de confiança por parte dos utentes.

Ao longo do estágio, todos os membros da equipa se demonstraram inteiramente disponíveis para me transmitir conhecimentos e esclarecer as dúvidas que surgissem. O facto de ser uma equipa jovem e dinâmica fez com que a minha integração fosse realizada rapidamente, pelo que me foi dada a devida liberdade para a realização de diversas tarefas, às quais tentei responder de forma eficaz, sabendo que teria o apoio necessário sempre que necessitasse. Todo este espírito de interajuda e de confiança fez com que o meu estágio se tornasse numa experiência muito positiva.

3.1.3. Diversidade de tarefas desempenhadas

Durante o período de estágio, percorri diversas etapas. Comecei pelas atividades de *backoffice*, incluindo a receção/armazenamento de encomendas, a verificação de prazos de validade e a realização e regularização de devoluções. Assim, numa fase inicial, estive responsável por rececionar e armazenar as encomendas que chegavam à Farmácia, as quais poderiam ser requeridas de diversas formas, nomeadamente, encomendas diárias e instantâneas a armazenistas através do sistema informático Sifarma 2020® ou por via telefónica e, ainda, encomendas diretas aos laboratórios. Estas últimas necessitam de um maior período

de tempo para serem entregues e apenas são realizadas quando é necessária uma maior quantidade de medicamentos ou produtos farmacêuticos. Seguidamente, os produtos são armazenados, sendo colocados por ordem alfabética de marca/genérico e por ordem crescente de dosagem. É importante que estes sejam colocados de forma a que os primeiros a entrar sejam os primeiros a sair (*first in, first out*). Todos os produtos têm de estar armazenados de modo a garantir que as condições de conservação são cumpridas, segundo as boas práticas de Farmácia Comunitária.² Esta tarefa é de extrema importância, uma vez que, além de me permitir conhecer a elevada variedade de produtos existente no mercado, também é bastante relevante para o conhecimento dos locais em que estes se encontravam, tornando os atendimentos ao público mais rápidos e eficazes.

Relativamente à realização de devoluções, há vários motivos para que ocorra a devolução de um produto, o mais frequente é a aproximação do limite do prazo de validade, mas também pode ser pela chegada de um produto danificado, desistência do utente na aquisição de um produto reservado ou produto enviado incorretamente. Desta forma, pode proceder-se à devolução do respetivo produto, para que haja o menor prejuízo possível para a Farmácia. Emite-se uma nota de devolução e, como resposta, pode haver três formas de resolução da mesma: a nota de devolução não é aceite e o produto é entregue na Farmácia, é aceite e regularizada com uma nota de crédito ou é aceite e regularizada através da troca do produto.

Seguidamente, aprendi a realizar a PIM, que irei abordar mais à frente na secção de “serviços prestados” e, por último, avancei para o atendimento aos utentes. Esta última atividade caracteriza-se por uma enorme responsabilidade, devido à importância que representa na saúde e bem-estar dos pacientes. Aquando da realização dos atendimentos, pude contar com o apoio dos profissionais da FF, que sempre tiveram a preocupação de explicar o que deveria aconselhar em determinadas situações questionadas pelos utentes, facultando-me uma maior confiança no momento do atendimento. Esta componente do estágio permitiu que pudesse aplicar e consolidar diversos conhecimentos que adquiri ao longo da formação académica.

Todas as funções desempenhadas foram essenciais para o meu crescimento durante o período de estágio, uma vez que são fulcrais para o bom funcionamento da Farmácia, sendo necessário compreender a dinâmica das tarefas de *backoffice* para haver um bom desempenho nas restantes.

3.1.4. Serviços prestados

3.1.4.1. Preparação Individualizada da Medicação

A PIM consiste em reacondicionar individualmente a medicação dos utentes, de acordo com as suas tomas (Anexo I). Este processo conduz a uma melhor adesão à terapêutica, uma vez que permite que efetuem uma toma correta e regular da medicação. Normalmente este serviço é mais requisitado para pessoas idosas, que tomam vários fármacos ou que se esquecem de fazer as tomas regulares. Após a revisão da medicação do utente é preparada uma caixa dispensadora com os vários fármacos, de acordo com as boas práticas de laboratório. Caso haja alguma situação no mapa terapêutico com a qual o farmacêutico não esteja de acordo, poderá entrar em contacto com o médico responsável para possíveis esclarecimentos ou alterações. Antes da selagem da caixa dispensadora, tem de existir uma validação final por um farmacêutico.³

A realização da PIM, permitiu-me conhecer melhor este serviço, além de ter tido um maior contacto com as características organoléticas dos medicamentos, o que também facilitou o atendimento aos utentes, uma vez que muitos deles identificam os medicamentos pela forma e pela cor.

3.1.4.2. Programa de troca de seringas

Antes da realização do estágio não estava familiarizada com o programa de troca de seringas. Assim, tive a oportunidade de conhecer este serviço de saúde pública que permite melhorar as condições de saúde, reduzindo a transmissão do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e de Hepatites B e C, por via endovenosa e sexual. Desta forma, consegue evitar-se a partilha de seringas e a deposição destas pelas ruas da cidade. Por cada *kit* que a pessoa recebe, terá de depositar duas seringas no contentor que está localizado na Farmácia, que serão posteriormente destruídas. Cada *kit* contém duas seringas, dois toalhetes desinfetantes, duas ampolas de água bidestilada, um preservativo, dois filtros, dois recipientes, duas carteiras de ácido cítrico e um folheto informativo.⁴

3.1.5. Homeopatia e Fitoterapia

Considero que o contacto com a Homeopatia e com a Fitoterapia constituiu um dos pontos fortes do meu estágio, pois permitiu-me familiarizar com estas duas áreas, ficando a conhecer vários produtos pertencentes às mesmas. A FF distingue-se pela variedade de produtos que apresenta, pertencentes a terapias não convencionais, incluindo a Homeopatia e a Fitoterapia.

A Homeopatia atua através de concentrações muito reduzidas, estimulando o sistema imune. Desta forma, segue dois princípios essenciais, o da similitude, que consiste na cura “do semelhante pelo semelhante” e da infinitesimalidade, que corresponde ao uso de doses muito reduzidas para originar a cura.⁵ Pude constatar que há imensos utentes que visitam a FF para obter medicamentos homeopáticos, principalmente utentes estrangeiros, que usavam esses medicamentos no seu país de origem, o que nos demonstra que, de facto, proporcionam resultados. Neste sentido, penso que esta terapia poderia ser abordada no plano de estudos do MICEF, o que nos permitiria obter mais conhecimentos acerca da mesma, podendo estar mais aptos para a realização de aconselhamento aos utentes.

Já a Fitoterapia, consiste no uso de substâncias de origem vegetal, baseado na utilização tradicional. É de referir que essas substâncias têm de ser dotadas de eficácia, qualidade e segurança. Há imensos utentes que procuram este tipo de produtos e que após o aconselhamento dos mesmos pelo farmacêutico, regressam à Farmácia para uma nova aquisição, sentindo melhorias após o seu uso. Relativamente a esta temática, pude aplicar alguns conhecimentos adquiridos em unidades curriculares do MICEF, o que constitui um ponto forte do estágio.

3.1.6. Marketing farmacêutico

O *marketing* farmacêutico consiste na divulgação e promoção dos serviços prestados na Farmácia, assim como de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Com o passar dos anos, esta prática tem vindo a ser cada vez mais importante para que haja um maior destaque das Farmácias, permitindo aumentar o número de vendas através da aproximação dos utentes que, por sua vez, poderão ficar fidelizados. Desta forma, a sustentabilidade da Farmácia poderá ser garantida.

Na FF há várias medidas de *marketing* adotadas. Passando pela colocação de cartazes promocionais, divulgação de produtos mediante a época sazonal, disposição dos produtos em lineares e no balcão de atendimento, além do contacto direto com o utente através de meios digitais, nomeadamente mensagens publicitárias. Durante o meu estágio, tive oportunidade de poder ajudar na realização de algumas dessas campanhas, além disso, verifiquei que vários utentes recorriam à Farmácia após a promoção de um certo produto através desses meios.

Uma outra prática que também faz parte do *marketing* farmacêutico, são as vendas cruzadas. Esta consiste em sugerir produtos farmacêuticos adicionais, de forma direta ou indireta, aos produtos que o utente esteja a solicitar, para benefício deste. Em muitas ocasiões

pude constatar que o utente valorizava este ato de aconselhamento, uma vez que lhe iria proporcionar uma melhor resolução da situação, instituindo um sentimento de confiança no farmacêutico.

3.1.7. Metodologia Kaizen

Kaizen é uma palavra de origem japonesa, em que “*kai*” significa mudar e “*zen*” significa melhor. O projeto *Kaizen* consiste num aliado da melhoria contínua, é uma ferramenta simples e de fácil aplicação que tem como objetivo auxiliar os colaboradores a otimizar os seus processos de produção e a alcançar os objetivos da empresa.⁶ É de salientar que todos os colaboradores têm de estar conscientes de que é necessário procurar melhorias, alcançar os objetivos e garantir a satisfação dos utentes com produtos e serviços de qualidade. Além dos utentes, toda a equipa deve estar satisfeita.

Durante o período de estágio, pude presenciar a prática deste projeto, a qual permitia uma redução do desperdício de tempo e de recursos, melhoria na capacidade de resposta ao utente e aumento da rentabilidade da Farmácia. Eram realizadas várias reuniões entre os colaboradores para transmitir informações, analisar indicadores de desempenho, divulgação de campanhas, definição de objetivos e procura de melhorias. Assim, pude conhecer esta metodologia e observar o seu impacto na FF.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1. Medicamentos manipulados

Apesar da FF possuir um pequeno laboratório, já não se realiza a preparação de medicamentos manipulados. Desta forma, constitui um ponto fraco no meu estágio, uma vez que não pude contactar com esta realidade e colocar em prática conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica. Isto deve-se ao facto de cada vez mais, termos os produtos farmacêuticos de que necessitamos disponíveis em formulações, havendo uma menor necessidade de criar fórmulas inexistentes no mercado, assim, esta prática está a cair em desuso nas Farmácias. Contudo, ainda é necessário preparar certos medicamentos que não estão disponíveis no mercado, ou que necessitam de um ajuste de dose, assim como, para certas condições patológicas específicas.

3.2.2. Espaço físico reduzido

O facto da FF apresentar um espaço físico com dimensões limitadas acaba por influenciar o funcionamento da mesma, uma vez que tem de existir uma maior seleção dos produtos a ter em *stock* e a expor. Neste sentido, apenas tive contacto com algumas marcas existentes no mercado. No entanto, os produtos têm de estar armazenados de forma a serem facilmente distinguidos e acedidos, o que sempre foi possível, devido à colaboração de toda a equipa.

Um outro ponto relativo ao espaço físico é a disposição dos balcões de atendimento, uma vez que conduz a uma menor confidencialidade durante os atendimentos, podendo deixar alguns utentes desconfortáveis aquando da necessidade de exposição de algum assunto. Nestes casos, existe a possibilidade de encaminhar o utente para o gabinete de atendimento ao mesmo, permitindo que se sinta mais confortável e se possa exprimir de melhor forma.

3.2.3. Puericultura

Durante o meu período de estágio, apercebi-me de que os artigos de puericultura não eram muito requisitados na FF, pelo que apenas existia em *stock* os produtos de uso mais frequente. Isto deve-se, sobretudo, ao facto daquela zona ser pouco frequentada por pessoas com essas necessidades, aliado ao espaço físico limitado da Farmácia. Desta forma havia uma escolha rigorosa dos produtos a expor, mediante o grau de procura pelos utentes, o que apenas me permitiu entrar em contacto com os produtos de puericultura mais utilizados no dia-a-dia, não desenvolvendo muito o meu conhecimento acerca desta área.

3.2.4. Erros de *stock*

Estes erros podem ocorrer em diversas etapas do circuito do medicamento/produto farmacêutico na Farmácia, seja aquando da sua receção, devolução, venda ou quebra. No momento do atendimento, a existência de um erro no *stock* faz com que haja implicações para a Farmácia e para o utente, uma vez que se despende um maior período de tempo à procura de um produto que pode não estar disponível, podendo deixar os utentes descontentes com o tempo de espera. Assim, estes erros devem ser evitados e aquando da sua deteção, devem ser corrigidos o mais rápido possível.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Participação em formações

O facto de, desde o início do estágio, ter tido a oportunidade de assistir a diversas formações, fez com que adquirisse mais conhecimentos e ficasse mais familiarizada com vários produtos que constam na FF. Pude assistir a formações de diferentes áreas, nomeadamente, acerca de produtos capilares, dermocosmética, suplementos alimentares e fitoterapia.

Estas formações consistem numa mais-valia, não só para mim, como para todos os colaboradores da Farmácia, uma vez que permitem estar a par da constante evolução presente no mercado. Devido à elevada quantidade de informação que era transmitida nalgumas formações, a Dra. Capitolina incentivou-me, juntamente com outra estagiária, a realizar um panfleto em forma de resumo acerca de suplementos alimentares à base de ferro (Anexo 2) e um esquema sobre os suplementos alimentares de uma marca (Libifeme®) (Anexo 3). Desta forma, resumimos as informações mais relevantes acerca de cada produto, o que permitiu estruturar os nossos conhecimentos e estar mais aptas para realizar o aconselhamento aos utentes.

3.3.2. Notificação espontânea de uma Reação Adversa a Medicamento

Tive a oportunidade de realizar uma notificação espontânea de uma Reação Adversa a Medicamento (RAM), a qual derivou da administração de uma vacina contra a COVID-19. Esta situação revelou-se como uma oportunidade uma vez que, enquanto futura profissional de saúde, tenho de estar apta a sinalizar qualquer suspeita de RAM que possa surgir. Para executar esta notificação espontânea, procedi ao preenchimento do formulário que se encontra disponível no portal de notificação de RAM na página do Infarmed (Anexo 4).⁷

Apesar destas notificações envolverem alguma morosidade na sua resolução, apresentam uma elevada importância em Farmácia Comunitária, uma vez que permitem garantir a segurança da população. Desta forma, pude contactar com o formulário e perceber qual a informação necessária para o seu correto preenchimento.

3.3.3. Uso do módulo de atendimento do Sifarma 2020[®]

Durante o meu estágio pude beneficiar da utilização do módulo de atendimento do sistema informático Sifarma 2020[®], o qual entrou em vigor em setembro de 2020. Apesar de ainda apresentar algumas falhas e termos de recorrer ao Sifarma 2000[®] para realização de algumas operações que não estão disponíveis no novo sistema informático, senti que é muito mais intuitivo e fácil de operar. Desta forma, considero que foi uma mais-valia no meu percurso, uma vez que pude aprender o seu modo de funcionamento.

3.3.4. Participação num rastreio de “Prevenção da Osteoporose”

No mês de março, participei num rastreio de “Prevenção da Osteoporose”, promovido por um laboratório (Anexo 5). Esta atividade consistiu na realização de um questionário às utentes da FF que se encontravam em fase de menopausa ou de pós-menopausa. Desta forma, pude contactar de uma forma mais próxima com essas utentes e esclarecer eventuais dúvidas que apresentavam acerca desta temática. Após a colocação de uma série de questões às utentes, surgia um resultado que indicava em que parâmetros relacionados com a menopausa é que as mesmas tinham uma maior instabilidade, apontando soluções à base de suplementos alimentares da marca para cada um. Além disso, também indicava o risco da utente sofrer uma fratura derivada da osteoporose nos próximos 10 anos, através do FRAX[®], um instrumento de avaliação do risco de fratura validado pela Organização Mundial de Saúde (Anexo 5). O resultado do teste podia, eventualmente, ser comunicado ao médico de família para uma avaliação clínica mais aprofundada.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Distância entre Farmácias

Apesar de estar localizada numa rua muito movimentada e ser de fácil acesso, a FF localiza-se próxima de outras Farmácias e de um local de venda de MNSRM. Isto deve-se ao facto da FF ter iniciado atividade antes da implementação da lei que determina uma distância mínima obrigatória entre Farmácias de, pelo menos, 350 metros.⁸ Este fator constitui uma ameaça, pois acaba por dispersar os utentes pelas diferentes Farmácias. Por outro lado, gera competitividade entre as mesmas, conduzindo a um maior esforço por parte da equipa técnica para destacar a FF das demais e conseguir fidelizar os utentes. Este processo pode ser

conseguido através de *marketing* farmacêutico e da criação de serviços inexistentes nas outras Farmácias.

3.4.2. Medicamentos esgotados

Durante estes quatro meses de estágio pude presenciar roturas de *stock* de vários medicamentos, alguns dos quais utilizados em tratamentos prolongados de doenças crónicas. Esta situação poderia conduzir à suspensão da terapêutica quando não existia uma alternativa equivalente para ceder ou, nalguns casos, a prescrição médica não estava de acordo com o medicamento alternativo que poderia ser cedido. Como exemplo de fármacos que estiveram esgotados, posso destacar o Valium® 10 mg, o Bromalex® 1,5 mg, o Monoprost® 0,05 mg/mL e a Furadantina® 100 mg.

Um outro fator que contribui para a difícil resolução destas situações é o facto do utente ser inflexível quanto à troca para um medicamento equivalente, pois acredita que não terá a mesma ação terapêutica. Desta forma, as roturas de *stock* para além de colocarem em causa a continuidade da terapêutica, também contribuem como uma ameaça para a relação estabelecida entre os utentes e a equipa técnica da Farmácia.

3.4.3. Pandemia da COVID-19

O facto do estágio ter decorrido durante a pandemia da COVID-19 tornou-se numa ameaça por diversos fatores. O confinamento que se iniciou em fevereiro conduziu a um menor fluxo de utentes à Farmácia, o que reduziu o número habitual de atendimentos, fazendo com que presenciássemos um menor número de situações diferentes. Por outro lado, as pessoas apenas recorriam à Farmácia em situações de emergência, ou para adquirir medicamentos de uso recorrente, pelo que deixaram de frequentar em situações de menor gravidade.

Um outro fator causador de interferência, foi a comunicação dificultada com os utentes, devido aos acrílicos presentes no balcão, assim como o uso de máscaras, que não permite a leitura dos lábios. Como muitos dos utentes eram de uma faixa etária mais avançada, tinham também dificuldades auditivas, o que tornava os diálogos mais complicados.

4. Casos Práticos

Caso Prático I

Uma senhora na casa dos 60 anos dirige-se à Farmácia cambaleando. Começou por se queixar de “muitas dores ao caminhar e comichão no dedo do pé”, assim, pedi à senhora para me mostrar o dedo a que se referia. Pela análise visual do dedo, constatei que apresentava uma infeção bacteriana instalada, uma vez que o dedo continha bastante pus amarelado. Além disso, a unha estava com um aspeto esbranquiçado, bastante grossa e quebradiça na parte superior, o que sugere a presença de um fungo. A região do dedo que rodeava a unha encontrava-se avermelhada e bastante inflamada. Interroguei a senhora acerca da duração desta situação, ao que responde já se encontrar naquele estado há bastantes dias. As queixas de comichão que a senhora referia e o aspeto da unha e do dedo, sugeriam que estávamos perante um fungo instalado na unha do pé há bastante tempo, originando uma infeção dos tecidos circundantes.

Neste sentido, como as infeções (fúngica e bacteriana) já estavam muito avançadas, existia a necessidade da toma de um antibiótico e antifúngico oral, pelo que seria essencial consultar um médico. Desta forma, telefonámos para o Centro de Saúde, a fim de verificar a possibilidade da senhora ser consultada por um médico no próprio dia. No entanto, apenas foi possível agendar uma consulta para o dia seguinte, por isso, aconselhámos a senhora a aplicar Betadine[®], pela sua propriedade antisséptica conferida pela iodopovidona e, ainda, Fucidine[®] creme (ácido fusídico), um antibiótico tópico que auxilia no tratamento da infeção bacteriana.

No dia seguinte, após a ida ao Centro de Saúde, a senhora regressou à Farmácia com uma prescrição de flucloxacilina 500 mg (antibiótico oral indicado em infeções bacterianas nas partes moles do corpo) e itraconazol 100 mg (antifúngico oral), uma vez que o problema inicial era de origem fúngica. Além disso, o médico aconselhou a continuação da aplicação de Betadine[®] e de Fucidine[®], para melhores resultados terapêuticos.

Caso Prático II

Uma jovem dirige-se à FF pedindo “algo para o eczema” que apresentava numa perna. Refere ainda que esta situação já tinha sido diagnosticada pelo médico há uns anos e que costuma ter crises. Queixou-se de descamação nesse local, dizendo que a pele estava bastante áspera. A fim de verificar o estado da lesão, pedi à jovem para me mostrar o local, pelo que

reparei que essa zona se encontrava muito desidratada, o que certamente desencadeou a crise de eczema.

Neste sentido, concluí que a melhor opção seria um creme bastante hidratante para combater a secura da pele, através da restauração da barreira lipídica. Recomendei o uso diário de um creme ultra hidratante (Calandryl[®]), adequado para situações de eczema. Além disso, como as crises de eczema surgem devido à falta de hidratação frequente da pele, aconselhei também um óleo de duche Eucerin[®] de uso diário, indicado para a pele seca e sensível. Expliquei-lhe que se hidratasse convenientemente a pele, diariamente, poderia controlar o desencadeamento destas lesões.

Caso Prático III

Um utente com cerca de 70 anos dirige-se à Farmácia à procura de um produto que fosse eficaz na “eliminação do cansaço”. Questionei-o acerca dos sintomas e da duração desse estado, ao qual responde sentir-se “cansado” e com falta de energia física para realizar tarefas simples, como caminhar, há algumas semanas.

O senhor referiu, também, que na semana anterior foi consultado pela médica de família e, após ter relatado esta situação, a médica sugeriu que realizasse um teste à COVID-19 para despiste, uma vez que a fadiga é um dos indícios de infeção. Como o resultado do teste foi negativo e o senhor não apresentava sintomas nas vias respiratórias, excluiu-se esta hipótese. Desta forma, recomendei a toma de uma cápsula de Magnésio Rapid[®] por dia, um suplemento alimentar à base de magnésio e de vitaminas do complexo B, que contribuem para a redução da fadiga. Adverti, ainda, o senhor para a necessidade de uma alimentação equilibrada, uma vez que os suplementos alimentares não substituem uma dieta adequada.

5. Conclusão

A realização deste estágio em Farmácia Comunitária, com todos os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças subsequentes, revelou-se como uma experiência bastante enriquecedora no meu percurso académico, tanto a nível pessoal como profissional.

Além de ter consistido numa oportunidade de consolidação dos conhecimentos adquiridos durante estes cinco anos de formação, também permitiu a sua aplicação em contexto de realidade profissional e para benefício da saúde pública. Cumulativamente, também serviu para complementar a minha formação, através da aquisição de competências essenciais no desempenho da atividade do farmacêutico, incluindo as atividades de *backoffice*, que se focam maioritariamente na gestão e organização dos produtos farmacêuticos e a comunicação com os utentes, permitindo estar em grande proximidade com estes.

Apesar da crise global de saúde que estamos a viver, decorrente da COVID-19, não ter facilitado a realização deste estágio, pude verificar um maior reconhecimento da função do farmacêutico na sociedade e na promoção da saúde pública e bem-estar.

Em suma, penso que consegui adquirir competências que me auxiliarão no futuro, enquanto cidadã e futura profissional de saúde. Só me resta agradecer a toda a equipa da Farmácia Figueiredo pela disponibilidade e apoio demonstrado ao longo destes quatro meses.

6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Áreas Profissionais - Farmácia Comunitária**. 2021. [Acedido a 4 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. SANTOS, H. et al. - **Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária**. 3ª Ed. Conselho Nacional da Qualidade. Ordem dos Farmacêuticos. (2009).
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma Geral: Preparação Individualizada da Medicação**. 2018. [Acedido a 7 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/nova-norma-geral-sobre-preparacao-individualizada-da-medicacao/>
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria nº. 301-A/2016**. Diário da República, 1ª Série – N° 230 – 30 de novembro de 2016, 4270 [Acedido a 12 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/105283970/details/maximized>
5. SANTOS, V. - **Os medicamentos homeopáticos em Portugal**. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia. 2012. [Acedido a 7 de maio de 2021] Disponível na Internet: <https://recil.grupolusofona.pt/handle/10437/4634?show=full>
6. GLINTT. - **Consultoria de Projeto**. 2021. [Acedido a 7 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/Consultoria-de-Projeto.aspx>
7. INFARMED - **Portal de notificação de RAM**. 2021. [Acedido a 20 de abril de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria nº 352/2012**. Diário da República, 1.ª série — N.º 210 — 30 de outubro de 2012, 6253-6259 [Acedido a 12 de maio de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/dir/pdf/sdip/2012/10/21000/0625306259.pdf>

7. Anexos

Anexo I – Caixa dispensadora utilizada na Preparação Individualizada da Medicação (PIM).



Anexo 2 – Panfleto acerca da “Suplementação em Ferro”.

Fontes de Ferro

- Fígado
- Ostras
- Carne vermelha
- Nozes
- Mariscos
- Cereais
- Arroz
- Massa

Ingestão Diária de Ferro Recomendada (em mg)

Lactentes (Meses)		Crianças (Anos)	
0 - 6	7 - 12	1 - 3	4 - 8
0,27	11	7	10

Homens (Anos)				
9 - 13	14 - 18	19 - 30	31 - 50	+ 50
8	11	8	8	8

Mulheres (Anos)				
9 - 13	14 - 18	19 - 30	31 - 50	+ 50
8	15	18	18	8

Adaptado de: Johnson, L. – Ferro. Universidade de Arkansas para Ciências Médicas, 2018 [Acedido a 20 de Fevereiro de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%A9Arbhos-nutricionais/defici%C3%A9ncia-e-toxicidade-minerais/ferro>

Bibliografia

Who: Diretriz “Suplementação intermitente de ferro e ácido fólico em mulheres em idade fértil”

SAUDE, Direção Geral De - Abordagem, Diagnóstico e Tratamento da Ferropénia no Adulto. Norma no 30 da DGS. 30:2015) 1–37.

Johnson, L. – Ferro. Universidade de Arkansas para Ciências Médicas, 2018 [Acedido a 20 de Fevereiro de 2021].

Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%A9Arbhos-nutricionais/defici%C3%A9ncia-e-toxicidade-minerais/ferro>



Suplementação em Ferro

Rua da Sofia 107, 3000-390

Coimbra

—
239 822 837
—

farmacia.figueiredo.cbr@gmail.com



O ferro é um micronutriente que desempenha várias funções importantes no nosso organismo. Faz parte da hemoglobina e da mioglobina sendo responsável pelo transporte de oxigénio para toda a parte do corpo como também faz parte da estrutura de alguma enzimas.

Existem duas formas de ferro: o ferro Heme que se pode encontrar em alimentos de origem animal e é aquele que é mais absorvido e o ferro não Heme que se encontra nos vegetais e leguminosas e ovos, mas é menos absorvido. A sua absorção é aumentada com o ácido ascórbico.

A deficiência em ferro (ferropénia) é uma das mais frequentes e é responsável por provocar anemia ferropénica.

Sinais e sintomas de deficiência

- Cansaço e dificuldade concentração;
- Dores de cabeça;
- Falta de ar;
- Taquicardia;
- Unhas em formade colher;
- Síndrome das pernas inquietas;
- Picafeia (desejo de comer coisas não comestíveis).



Alimentos que diminuem a sua absorção

- Compostos fenólicos: chá e café;
- Polifenóis: aveia, germe de trigo, lentilha, espinafres, beringela;
- Ovo;
- Leite;
- Vinho.

Vitamina C → Aumenta a absorção de Ferro

Causas de défice

- Ingestão insuficiente de ferro (vegetarianos ou malnutrição);
- Má absorção devido a doenças gastrointestinais (doença celíaca ou insuficiência renal crónica);
- Sangramentos crónicos;

Tratamento

Segundo a Norma 030/2013 da DGS, para a abordagem, diagnóstico e tratamento da ferropénia no adulto, a primeira linha de tratamento é a administração de ferro oral numa dose inicial de 100-200 mg por dia.

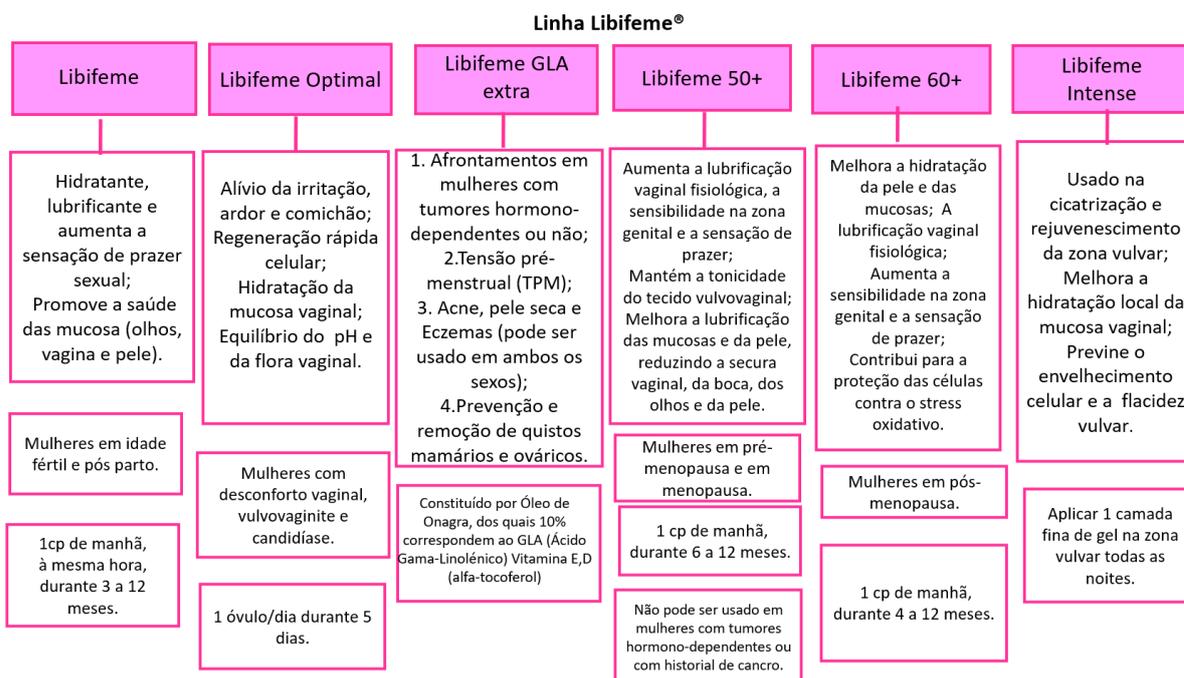
Como tomar os medicamentos orais à base de Ferro?

É importante que as tomas sejam feitas com o estômago vazio para impedir que a sua absorção sofra alterações devido a interações com alimentos.

Medicamentos que alteram a sua absorção

- Protetores Gástricos (antiácidos, antirreflexo, inibidores da bomba de prótons);
- Antibióticos: tetraciclina, penicilina e quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina e ofloxacina);
- Cloranfenicol;
- Bifosfonatos;
- Levodopa;
- Cálcio;
- Magnésio.

Anexo 3 – Esquema resumo da “Linha Libifeme®”.



Tratamento Libifeme GLA

1. Tomar 2 cápsulas por dia durante 1 ano;
 2. Tomar 2 cápsulas por dia, 1 semana antes da menstruação ou quando começar a aparecer sintomas. Repetir no próximo mês;
 3. 1º caixa: 2 cápsulas por dia numa só toma ou uma de manhã e outra à noite;
2º caixa: 1 cápsula por dia durante um ano;
 4. Tomar 2 cápsulas por dia durante 15 dias, seguido de 1 cápsula por dia durante 1 ano. Após 1 ano de toma fazer um intervalo de 1 mês e repetir a toma;
- Situações exacerbadas:** 1º caixa: 2 cápsulas por dia numa só toma ou uma de manhã e outra à noite;
2º caixa: 1 cápsula por dia durante um ano;

Bibliografia: <https://www.libifeme.com/index.php/pt/>
consultado a 18/03/2021

Anexo 4 – Portal de notificação de RAM na página do Infarmed.

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

Cidadãos ▾ Profissionais de saúde ▾ Entidades ▾ O Infarmed ▾ Ajuda 🔍

Entidades ▾ Medicamentos de uso humano ▾ Dispositivos médicos ▾ Cosméticos ▾ Licenciamentos ▾

Adicionar aos favoritos

Portal RAM

Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

Reações Adversas

Se tiver ocorrido mais do que uma reação, poderá adicionar 'Outra Reação':

Outra Reação

Reação Adversa

Descrição da RAM (de preferência em inglês se for optar por colocar os termos do dicionário médico MedDRA)*

Evolução da Reação*

Data de Início

DD/MM/AAAA

Duração da Reação

Critérios de Gravidade

Data de Fim

DD/MM/AAAA

Causalidade

Contacte-nos

Anexo 5 – Rastreio de “Prevenção da Osteoporose” e “Instrumento de Avaliação do risco de fratura (FRAX®)”.



Menopausa e osteoporose «Colha a flor de cada idade» Serviço de prevenção



“Colha a flor de cada idade” é um “Serviço de prevenção” promovido por “Apoteca Natura” que, em colaboração com “O.N.Da” (Osservatorio nazionale sulla salute della donna - em português Observatório nacional da saúde da mulher) e com SIMG, Società Italiana di Medicina Generale (em português Sociedade Italiana de Medicina Geral), elaborou um **Questionário destinado às mulheres já na menopausa* ou com > 45 anos.**

A menopausa, que assinala o fim da capacidade reprodutiva, representa um período muito delicado que é vivido e abordado de forma diferente por cada mulher e que a expõe a uma maior vulnerabilidade física e psico-emocional. Os vários equilíbrios das hormonas sexuais, em particular a redução dos estrogénios, desempenha um papel determinante na medida em que acarretam alterações a nível do metabolismo ósseo, lipídico e glucídico, que aumenta o risco de osteoporose, doenças cardio-vasculares e encéfalo-vasculares, diabetes e excesso de peso.

Por esses motivos é conveniente que as mulheres pensem na sua própria saúde de uma nova perspetiva de **prevenção orientada e eficaz**, necessária para enfrentar da melhor forma o envelhecimento.

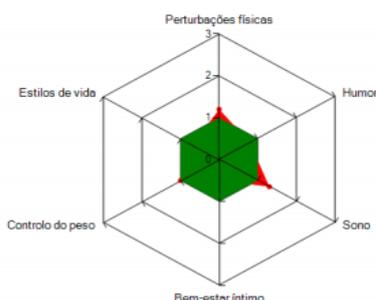
O Questionário tem os seguintes objetivos:

- elaborar um “**Mapa do bem-estar na menopausa**” para identificar o percurso de saúde mais adaptado ao caso específico;
- definir o **Risco de fratura por osteoporose com base no Frax®** sistema validado pela OMS (Organização Mundial de Saúde) para o cálculo do risco absoluto de fratura por osteoporose para os dez anos seguintes de vida, que eventualmente deve ser comunicado ao seu médico para uma avaliação clínica mais aprofundada.

Tendo em conta as modificações metabólicas que acompanham a menopausa, que podem favorecer o aparecimento de patologias encefálicas e cardiovasculares, recomendamos que preencha também o Questionário “**Com o coração no coração**” Apoteca Natura. Atenção! O Questionário não tem qualquer fim de diagnóstico e não substitui de modo algum o parecer do médico.

*Entende-se por menopausa a ausência do ciclo menstrual por mais de 12 meses consecutivos.

Mapa do bem-estar na menopausa



FRAX® Instrumento de Avaliação do risco de fratura

Inicial Instrumento de cálculo Gráficos de papel FAQ Referências

Instrumento de cálculo

Por favor, responda as perguntas abaixo para calcular a probabilidade de fratura nos próximos 10 anos com DMO

País: Reino Unido Nome/ID: A respeito dos fatores de risco

Questionário:

1. Idade (entre 40 e 90 anos) ou data de nascimento Idade: <input type="text"/> Data de nascimento: A: <input type="text"/> M: <input type="text"/> D: <input type="text"/>	10. Osteoporose secundária <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
2. Género <input type="radio"/> Masculino <input type="radio"/> Feminino	11. Álcool 3 ou mais unidades/dia <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim
3. Peso (kg) <input type="text"/>	12. Densidade óssea do colo do fêmur (g/m ²) Selecionar densidade óssea <input type="text"/>
4. Altura (cm) <input type="text"/>	<input type="button" value="Limpar"/> <input type="button" value="Calcular"/>
5. Fratura prévia <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim	
6. País com Fratura de quadril <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim	
7. Tabagismo atual <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim	
8. Glicocorticóides <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim	
9. Artrite reumatóide <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim	

PARTE II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Maio – junho 2021

Lista de Abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

FH – Farmácia Hospitalar

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PemProxi – Programa de entrega de medicamentos de proximidade

SF – Serviços Farmacêuticos

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UMIV – Unidade de Misturas Intravenosas

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

I. Introdução

A unidade curricular “Estágio” é parte integrante do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), tendo como objetivo a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica, à realidade profissional. Na área da Farmácia Hospitalar (FH), temos por base o farmacêutico hospitalar, que integra uma equipa multidisciplinar de saúde e está diretamente envolvido na aquisição e na boa gestão de medicamentos e de produtos farmacêuticos, assim como na sua preparação, armazenamento e distribuição.¹ A FH é constituída por diversos setores com variadas áreas de atuação, nas quais o farmacêutico apresenta uma elevada importância no desempenho das suas funções. O funcionamento geral da FH é regulado pelo Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de fevereiro de 1962, definindo as competências dos serviços farmacêuticos (SF) dos hospitais, assim como, a sua constituição.²

Neste sentido, optei por realizar um estágio curricular nesta área. Esta escolha prendeu-se com o meu interesse em conhecer o papel que o farmacêutico apresenta no âmbito hospitalar. O estágio decorreu nos SF do Centro Hospitalar e Universitário da Universidade de Coimbra (CHUC), sob orientação da Doutora Marília João Rocha durante os meses de maio e junho do corrente ano. Durante o período de estágio, percorri a maior parte dos setores pertencentes aos SF deste hospital, adquirindo alguns conhecimentos que não são transmitidos no plano curricular do MICF e consolidando aqueles que possuía, pelo que representou um excelente complemento à minha formação.

Este relatório está estruturado segundo uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), na qual descrevo, sucintamente, os pontos mais relevantes desta jornada curricular.

2. Serviços Farmacêuticos do CHUC

Os SF correspondem a departamentos com autonomia técnica e científica,² dependentes da existência de uma equipa multidisciplinar, da qual se destacam os farmacêuticos, os técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, os assistentes operacionais e os assistentes técnicos, os quais colaboram entre si na disponibilização dos fármacos aos respetivos serviços clínicos.

Este departamento é dirigido por um farmacêutico, neste caso pelo Dr. José Feio, e tem como função garantir a prestação de cuidados farmacêuticos de qualidade, gerindo os recursos humanos, os medicamentos, os produtos farmacêuticos e os dispositivos médicos nas vertentes da sua utilização clínica e da gestão económica. Neste sentido, os farmacêuticos são responsáveis pela seleção, produção, armazenamento, distribuição e monitorização destes produtos, de forma a garantir a segurança, a eficácia e a eficiência da sua utilização, assegurando o cumprimento do plano terapêutico a todos os doentes do hospital, em regime de internamento e de ambulatório, no que concerne às necessidades em medicamentos. Uma outra função dos SF é a promoção de programas de formação contínua à sua equipa de trabalho, assim como, de projetos e programas na área da qualidade, orientados para a certificação dos diferentes setores dos SF.^{3,4} Nestes setores inclui-se a gestão e aprovisionamento, a informação de medicamentos, a farmacotecnia e controlo analítico, a distribuição, os ensaios clínicos, os cuidados farmacêuticos e a auditoria. Assim, durante o período de estágio tive a oportunidade de contactar com a farmacotecnia (que integra o laboratório de preparação de medicamentos não estéreis, a unidade de misturas intravenosas, a unidade de preparação de citotóxicos (UPC) e a radiofarmácia), a distribuição, a gestão e aprovisionamento e, ainda, com os ensaios clínicos.

O CHUC é constituído pelos seguintes pólos: Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), Hospital Pediátrico, Hospital Geral, Hospital Sobral Cid, Maternidade Daniel de Matos e Maternidade Bissaya Barreto. Desta forma, os SF nos HUC, são núcleo central da atividade farmacêutica e servem de apoio aos restantes pólos, havendo a necessidade de um sistema de transporte para distribuição dos produtos farmacêuticos para os locais onde são requisitados. O meu período de estágio decorreu no pólo dos HUC.

3. Análise SWOT

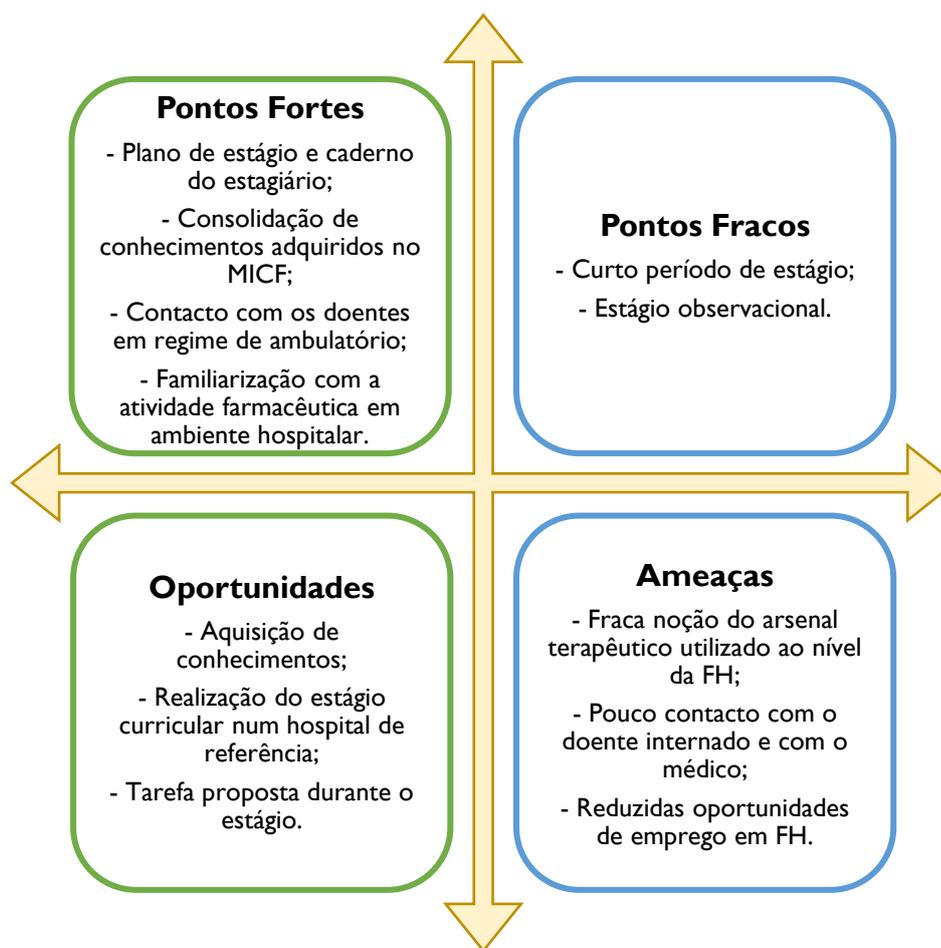


Figura 1 – Resumo esquemático da análise SWOT relativo ao estágio em Farmácia Hospitalar

3.1. Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1. Plano de estágio e caderno do estagiário

O facto de ter realizado um estágio devidamente planeado, com a definição prévia dos setores a estar presente em cada semana, constitui um ponto forte do meu estágio. Neste sentido, pude percorrer a grande parte dos setores dos SF dos CHUC, permitindo-me conhecer e compreender o circuito do medicamento e dos produtos farmacêuticos no meio hospitalar. Esse circuito consiste, de uma forma geral, na seleção dos medicamentos e dos produtos farmacêuticos, seguida da aquisição, receção, armazenamento e preparação dos mesmos para uma posterior distribuição.

Outro aspeto que também consistiu num ponto forte do estágio foi o facto de termos um tutor pré-definido nalguns setores. Destaco o setor da distribuição, em que estive durante duas semanas com a Dra. Olga Madeira, fazendo com que todo o processo de aprendizagem

fosse mais fácil, uma vez que o próprio farmacêutico estava ciente daquilo que já tinha abordado e do que ainda faltava, culminando numa melhor experiência.

A existência de um “caderno do estagiário” também constituiu um fator relevante, uma vez que permitiu orientar o nosso estágio, na medida em que nos indicava as atividades que podíamos realizar em cada setor, assim como, questões práticas que nos permitiam consolidar os conhecimentos que nos tinham sido transmitidos.

3.1.2. Consolidação de conhecimentos adquiridos no MICF

Ao longo destes cinco anos de formação do MICF, foram adquiridos conhecimentos ao nível de diversas áreas de atuação do farmacêutico, providenciando uma integração futura no mercado de trabalho. Neste sentido, durante o período de estágio, pude presenciar situações que exigiam a aplicação prática de conhecimentos que possuía previamente. Estes meses foram igualmente importantes na consolidação de conhecimentos que não foram tão esclarecedores durante o MICF, providenciando uma formação mais completa, nas vertentes teórica e prática. Em anexo, apresento uma breve descrição de algumas das atividades realizadas nos vários setores que tive oportunidade de visitar (Anexo I).

3.1.3. Contacto com os doentes em regime de ambulatório

No setor da distribuição foi-me possível estar presente no ambulatório dos HUC, assim como, no ambulatório de oncologia, situado no Edifício S. Jerónimo. Neste sentido, pude assistir ao atendimento dos doentes, tendo tido a oportunidade de estar em contacto com os mesmos e com as diferentes terapêuticas e patologias. É de ressaltar que no ambulatório de oncologia, o atendimento tem de ser mais cuidadoso, uma vez que se está em contacto com doentes oncológicos em circunstâncias bastante fragilizadas. Além disso, alguns regimes terapêuticos são de maior dificuldade de perceção pelo doente, principalmente se estes forem idosos, podendo apresentar esquemas terapêuticos menos regulares. Assim, é necessária uma maior disponibilidade por parte do farmacêutico para elucidar devidamente o doente. Desta forma, pude verificar que os doentes são tratados com a máxima atenção e esclarecimento pelos farmacêuticos.

3.1.4. Familiarização com a atividade farmacêutica em ambiente hospitalar

A realização deste estágio em FH contribuiu para a minha familiarização com a atividade farmacêutica neste ambiente. Assim, pude conhecer as diferentes tarefas do farmacêutico hospitalar (Anexo I), bem como o modo de funcionamento dos SF, observando também o percurso do medicamento e dos produtos farmacêuticos, desde a sua entrada nos SF até à saída dos mesmos, nomeadamente através do regime de ambulatório e da administração ao doente (exemplo dos fármacos citotóxicos preparados na UPC), locais estes em que pude contactar com a dispensa aos doentes e com a administração dos fármacos que ocorria nas salas de tratamento do Hospital de Dia.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1. Curto período de estágio

Uma vez que o estágio em FH apresentou a duração de dois meses, não se demonstrou suficiente para assimilar todas as informações relativas ao funcionamento de cada setor, principalmente se apenas tivesse estado uma semana nesse local. O setor em que permaneci durante um período superior foi na distribuição, sendo aquele em que consegui assimilar melhor os aspetos relativos ao funcionamento do mesmo e no qual tive mais autonomia na realização de tarefas. Como por exemplo, na realização de atendimentos do programa de entrega de medicamentos de proximidade (PemProxi). Este programa consiste no envio de medicação de uso exclusivo hospitalar para as farmácias próximas da área de residência dos utentes, neste sentido, o utente não necessita de se deslocar ao Hospital para efetuar o levantamento da medicação a cada dois meses, sendo bastante útil quando o utente reside a uma distância elevada do hospital.

3.2.2. Estágio observacional

Devido à sobrecarga de trabalho que os farmacêuticos possuem e à necessidade de existir sempre uma validação de cada tarefa desempenhada pelo estagiário, houve pouca autonomia na realização de tarefas, acabando por ser um estágio maioritariamente observacional. No entanto, nos vários setores em que tive oportunidade de estar, o farmacêutico responsável esforçou-se sempre por permitir a realização de algumas atividades características do setor, sob a sua supervisão. Nomeadamente no ambulatório do setor da

distribuição, em que pude auxiliar na cedência de medicamentos aos doentes, assim como no ambulatório do Hospital de Dia. No setor da farmacotecnia, também pude colaborar na manipulação de fármacos, assim como, efetuar a libertação de lote dos fármacos já preparados.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Aquisição de conhecimentos

O facto de ter percorrido diversos setores dos SF, possibilitou-me uma visão geral destes e a aquisição de conhecimentos característicos de cada um. Destaco a passagem pela UPC e pela radiofarmácia, uma vez que constituem áreas acerca das quais não possuía muito conhecimento. Na UPC pude conhecer alguns protocolos de quimioterapia e assistir à reconstituição ou diluição de fármacos citotóxicos, bem como à preparação de infusores.

Relativamente à radiofarmácia, assisti à preparação de radiofármacos pelos farmacêuticos, os quais são utilizados na Medicina Nuclear, no diagnóstico e terapêutica de diversas doenças. Desta forma, pude alargar o meu leque de conhecimentos no que diz respeito às regras de segurança na manipulação dos radiofármacos e à finalidade dos mesmos, que é maioritariamente de diagnóstico. Além disso, estes dois meses de estágio permitiram-me estar em contacto permanente com o sistema informático utilizado, o SGICM-LF, aprendendo o seu modo de funcionamento.

3.3.2. Realização do estágio curricular num Hospital de referência

Este estágio curricular constituiu-se como o meu primeiro contacto com a realidade da FH, pelo que foi fulcral para a perceção das atividades desempenhadas por farmacêuticos em contexto hospitalar. O facto deste estágio ter sido realizado no CHUC, o qual constitui um Hospital central e de referência, com diversas valências, permitiu-me contactar com as várias áreas da FH e adquirir alguma experiência que, certamente, será de grande importância no meu futuro profissional.

3.3.3. Tarefa proposta durante o estágio

No primeiro dia de estágio foi-nos proposta a realização de umas tarefas. Assim, realizei um trabalho acerca dos desinfetantes e antissépticos usados em cada serviço do CHUC, das quantidades semanais gastas, bem como dos seus valores monetários (Anexo 2). A análise focou-se no bloco operatório, na medicina intensiva e na urgência (Anexo 2). Em

anexo, constam os dois primeiros diapositivos do trabalho. Posteriormente, estas informações foram apresentadas numa reunião com vários profissionais de saúde envolvidos nesta temática para discussão da mesma, comparando as quantidades de desinfetantes e antissépticos efetivamente gastas com os *stocks* predefinidos. Além disso, após se ter concluído que a iodopovidona, nas suas variadas formas de apresentação, e a eosina apresentavam um uso superior aquele que era esperado, identificámos os serviços que demonstravam maiores gastos destes antissépticos (Anexo 3), a fim de tentar compreender as razões.

Este trabalho foi uma mais-valia na medida em que me permitiu entender a necessidade de analisar estes parâmetros para o bom funcionamento do hospital, além de ter estado em contacto com o sistema informático SGICM-LF e com o Excel, possibilitando-me a utilização e o desenvolvimento das minhas competências.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Fraca noção do arsenal terapêutico utilizado ao nível da Farmácia Hospitalar

Durante os cinco anos de formação académica prestada pelo MICEF, há algumas temáticas, nomeadamente as que se enquadram na FH, que são pouco abordadas. Destaco os protocolos de quimioterapia e antineoplásicos, assim como, os fármacos de uso exclusivo em ambiente hospitalar. Já a área da radiofarmácia, não é de todo abordada durante o curso.

Neste sentido, constatei que o facto de não estar familiarizada com estas temáticas, consistiu numa ameaça ao meu estágio, uma vez que foi necessário um esforço adicional para aprender mais acerca destas, através da realização de pesquisas e questionando os profissionais, principalmente nos setores da radiofarmácia, na UPC e no ambulatório. Assim, considero relevante que as Unidades Curriculares do MICEF pudessem ser reformuladas de modo a aprofundar estes conceitos, preparando melhor os estudantes para a realidade da FH.

3.4.2. Pouco contacto com o doente internado e com o médico

Apesar do estágio ter sido realizado durante a pandemia da COVID-19, penso que seja recorrente a existência de pouco contacto entre o farmacêutico e o doente internado. Na minha opinião, o contacto com o doente internado trata-se de um aspeto fundamental, uma vez que conduz a uma validação da prescrição de forma mais consciente e adaptada a cada doente.

Da mesma forma, existe um baixo contacto entre o farmacêutico e o médico. Um contacto superior entre estes profissionais poderia ser benéfico na medida em que contribuiria para uma melhoria das prescrições, incluindo uma diminuição dos erros cometidos nas doses e vias de administração prescritas, assim como, para uma antibioterapia mais orientada ao contexto clínico do doente, culminando numa melhoria das tabelas terapêuticas.

3.4.3. Reduzidas oportunidades de emprego em Farmácia Hospitalar

Para que haja um acesso à carreira de farmacêutico hospitalar, há a necessidade da abertura de concursos. Neste sentido, existe uma reduzida frequência de abertura dos mesmos, além de que, aquando da participação nestes, é dada prioridade aos farmacêuticos que apresentem experiência profissional nesta área, o que constitui uma ameaça à entrada de farmacêuticos recém-formados.

4. Conclusão

O farmacêutico hospitalar é um profissional fulcral no circuito do medicamento e no seguimento dos pacientes, além de apresentar uma elevada responsabilidade subjacente ao seu trabalho. A realização deste estágio consistiu numa mais-valia por me permitir conhecer de perto esta área, principalmente no que concerne ao papel do farmacêutico no circuito do medicamento. No entanto, pude constatar que o farmacêutico hospitalar não é, por vezes, devidamente valorizado.

Apesar da sua curta duração, que impossibilitou um conhecimento aprofundado dos vários setores pelos quais passei, faço um balanço bastante positivo deste estágio curricular, tendo uma elevada importância como um primeiro contacto com esta área.

No geral, pude contar sempre com o apoio dos profissionais de cada setor dos SF para me integrarem e elucidarem acerca do mesmo, estando sempre disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas. Neste sentido, a realização deste estágio permitiu-me ganhar competências e valores a nível pessoal e profissional que serão de extrema importância no futuro, independentemente da área em que venha a desempenhar funções.

5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS. - **Áreas Profissionais – Farmácia Hospitalar**. 2021. [Acedido a 27 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-hospitalar>
2. INFARMED, I.P. - **Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de fevereiro de 1962: Regulamento geral da Farmácia Hospitalar**. 1962. [Acedido a 28 de junho de 2021]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068150/decreto_lei_44204-1962.pdf
3. CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, E.P.E. - **Suporte à Prestação de Cuidados: Serviços Farmacêuticos**. 2021. [Acedido a 27 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/estrutura-organizacional/suporte-a-prestacao-de-cuidados/servicosfarmaceuticos.php>
4. BROU, M., FEIO, J., MESQUITA, E., RIBEIRO, R., BRITO, M., CRAVO, C., PINHEIRO, E. - **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde. (2005).

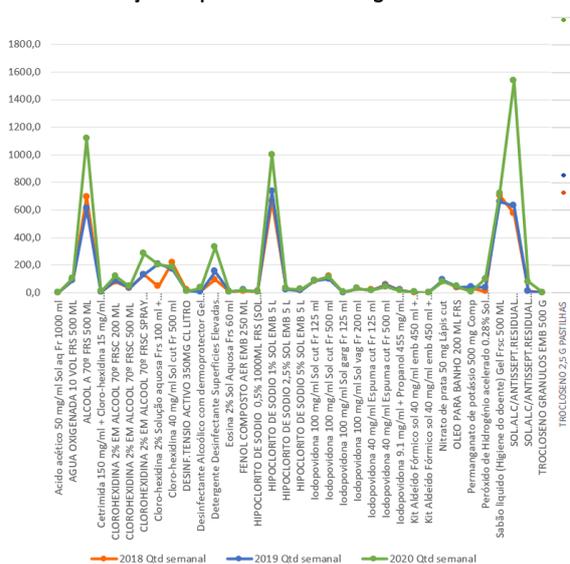
6. Anexos

Anexo I – Breve descrição das atividades desempenhadas pelos farmacêuticos hospitalares nos diversos setores, as quais tive oportunidade de acompanhar, assim como, auxiliar na sua realização.

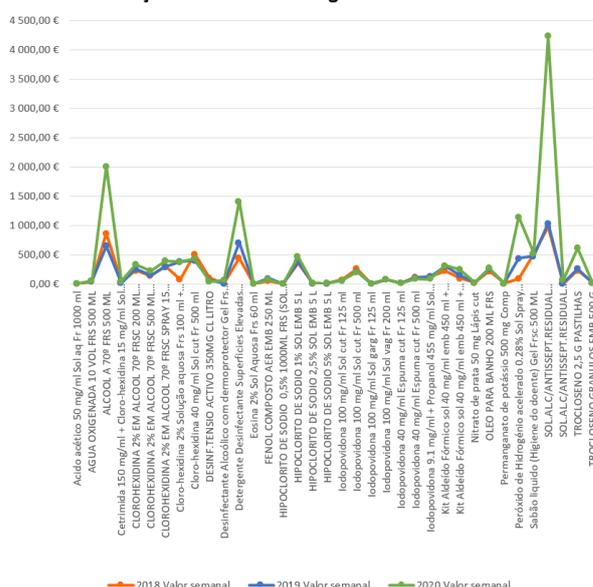
Setor	Descrição do setor/tarefas realizadas
Farmacotecnia	<p>O setor da farmacotecnia é constituído pela Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV), pelo laboratório de não estéreis, pela radiofarmácia e pela UPC (local onde iniciei o estágio). Esta unidade localiza-se no Edifício de São Jerónimo (Hospital de Dia de Oncologia), onde tive oportunidade de entrar em contacto com protocolos terapêuticos e com a preparação/diluição dos fármacos citotóxicos. Em primeiro lugar procede-se à validação das prescrições, seguidamente é realizada a produção dos fármacos e, por último, é libertado o lote. Relativamente à UMIV e ao laboratório de não estéreis, pude estar em contacto com a produção dos fármacos e de soro autólogo pelos técnicos de farmácia nas câmaras de fluxo laminar presentes nas salas de produção. Na radiofarmácia é realizada a preparação de radiofármacos, assim como, o controlo de qualidade dos mesmos, estes fármacos têm como principal função o diagnóstico de patologias.</p>
Distribuição	<p>Um outro setor que também tive oportunidade de visitar foi a distribuição, onde pude passar pelo ambulatório, o qual representa o local em que é realizada a cedência de medicamentos de uso hospitalar para diversas patologias, incluindo a esclerose múltipla, o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), hepatites B e C, entre outras. Além deste local, também tive oportunidade de estar na urgência, onde são realizados pedidos urgentes aos farmacêuticos, na cedência de hemoderivados, no local onde os farmacêuticos validam as prescrições de doentes internados, sendo que cada um está responsável por validar especialidades pré-definidas e, ainda, na distribuição de medicamentos sujeitos a um controlo especial, como os estupefacientes e psicotrópicos, pelas diversas enfermarias do Hospital.</p>
Ensaio clínicos	<p>Posteriormente, estive presente no setor dos ensaios clínicos, local onde pude assistir à cedência dos fármacos em estudo prescritos aos doentes. Além da cedência, os farmacêuticos também são responsáveis pela receção e armazenamento dos medicamentos nos locais destinados e por registar todas as informações acerca da entrega das embalagens dos fármacos pelos doentes. É importante referir que estes locais são de acesso restrito. Os farmacêuticos também procedem ao acompanhamento das visitas realizadas pelos monitores, assim como, das visitas de seleção do centro de ensaios clínicos.</p>
Gestão e Aprovisionamento	<p>Por último, estive no setor da Gestão e Aprovisionamento. Neste local, pude acompanhar o trabalho de um farmacêutico no Armazém do piso - 4, onde são realizadas as entregas das diversas encomendas para o Hospital. Aqui são tratados aspetos de carácter mais técnico e científico, como a garantia de qualidade dos medicamentos, gestão e reposição do stock de medicamentos, produtos farmacêuticos ou dispositivos médicos no Hospital, assim como, a gestão do prazo de validade dos diversos produtos. Além disso, também são realizados os concursos para a aquisição destes.</p>

Anexo 2 – Os dois primeiros diapositivos do trabalho desenvolvido acerca dos antissépticos e desinfetantes gastos por serviço no CHUC.

Evolução da quantidade semanal gasta nos últimos anos



Evolução do valor semanal gasto nos últimos anos



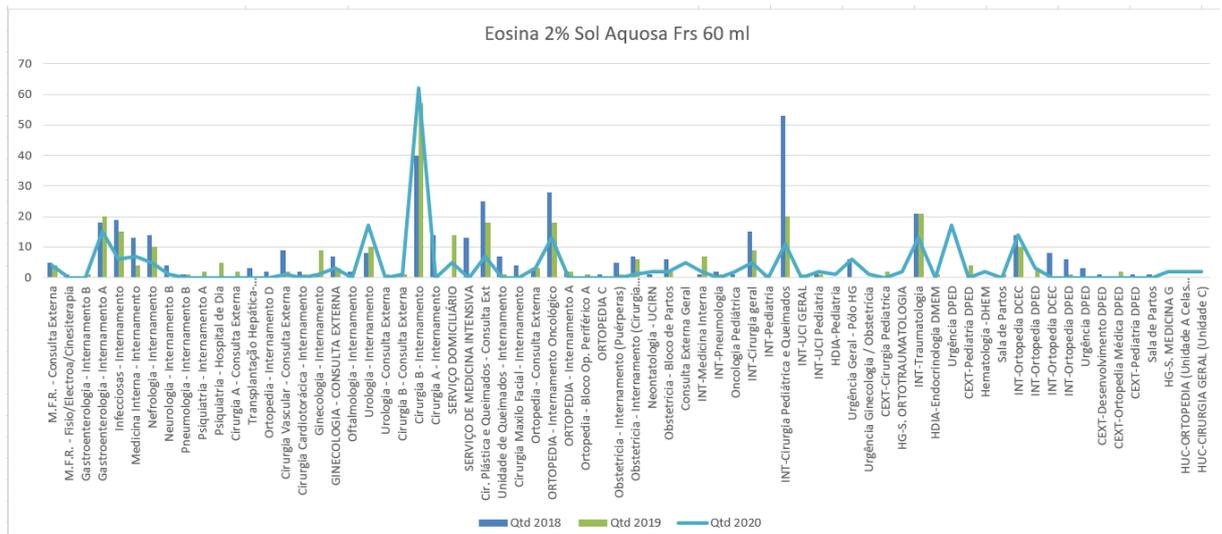
- Admissão de Doentes
- Antissépticos e Desinfetantes
- CEXT
- Cirurgia geral
- Cirurgia Vascul
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Hematologia
- Imagiologia
- M.F.R
- Medicina interna
- Neurologia
- Oncologia e Oncologia Pediátrica
- Psiquiatria
- Reumatologia
- Serv. de Sangue
- Transplante Renal
- Urologia

- Alimentação
- Bloco Operatório
- Cinesiterapia Respiratória
- Cirurgia Maxilo-Facial
- COVID-19
- Endoscopias e Endoscopia Respiratória
- Gastroenterologia
- Hemodinâmica
- Imunoalergologia
- MBB
- Nefrologia
- O.R.L
- Ortopedia
- Queimados
- S. Reprodução Humana
- Serv. Farmacêuticos
- Transporte de doentes e Transportes e Viaturas
- VMER

- Anatomia Patológica
- Cardiologia
- Cirurgia A e B
- Cirurgia Pediátrica e Queimados
- Dermatologia
- Estomatologia
- Ginecologia
- HG
- Infeciologia
- MDM
- Neonatologia
- Obstetrícia
- Otorrinolaringologia
- Radiologia
- S.I.E
- Serviços vários
- Unidades várias

- Anestesiologia
- Casa Mortuária
- Cirurgia cardiotorácica
- Cirurgia plástica
- Diálise e Diálise Peritoneal
- Fisiopatologia Respiratória
- H. DIA
- HP
- Laboratórios vários
- Medicina intensiva
- Neurocirurgia
- Oftalmologia
- Pneumologia
- Radioterapia
- Sala de Partos
- Transplantação Hepática
- Urgência

Anexo 3 – Evolução da quantidade de eosina gasta nos diferentes serviços em três anos consecutivos.



PARTE III

MONOGRAFIA

“Relação entre a Diabetes *Mellitus* Tipo 2 e a Doença de Alzheimer: Terapias Emergentes”

Resumo

A Diabetes *Mellitus* Tipo 2 e a Doença de Alzheimer fazem parte das doenças mais prevalentes na população idosa. Estima-se que nos próximos anos a prevalência continue a aumentar, assim como o impacto a nível social e económico subjacente a ambas as doenças. Têm sido desenvolvidos diversos estudos que demonstram que a Diabetes *Mellitus* Tipo 2 apresenta mecanismos fisiopatológicos comuns com a Doença de Alzheimer, estando relacionada com o aparecimento de demência nesses pacientes. Pensa-se que esta relação derive de problemas na via de sinalização da insulina, culminando em resistência à mesma, aumento da deposição da proteína Amiloide- β , hiperfosforilação da proteína tau e, ainda, aumento dos processos inflamatórios e do *stress* oxidativo. Todos estes fatores estão relacionados com o desenvolvimento da Doença de Alzheimer, pelo que surgiu o conceito de “Diabetes Tipo 3”.

Os tratamentos disponíveis para ambas as doenças atuam apenas na sintomatologia das mesmas e, apesar dos elevados avanços científicos que se têm verificado, ainda não se conhece completamente a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, impedindo o diagnóstico precoce da doença e uma intervenção terapêutica atempada. Desta forma, têm sido desenvolvidos vários estudos a fim de avaliar a capacidade neuroprotetora de fármacos antidiabéticos na Doença de Alzheimer, incluindo a metformina, a insulina, as sulfonilureias, as glitazonas, os inibidores da dipeptidil peptidase-4, os análogos do peptídeo I semelhante ao glucagon e os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2. Apesar dos resultados serem promissores, ainda há muita controvérsia na comunidade científica, pelo que são necessários estudos mais aprofundados a longo prazo.

Esta monografia tem como principais objetivos abordar alguns dos mecanismos fisiopatológicos que ligam ambas as doenças, bem como, os fármacos antidiabéticos mais relevantes e passíveis de ser utilizados na terapêutica da Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Diabetes *Mellitus* Tipo 2, Doença de Alzheimer, Diabetes Tipo 3, fármacos antidiabéticos, terapias emergentes.

Abstract

Type 2 Diabetes *Mellitus* and Alzheimer's Disease are among the most prevalent diseases in the elderly population. It is estimated that in the next years their prevalence will continue to increase, as well as the underlying social and economic impact. Several studies are being developed and are demonstrating that Type 2 Diabetes *Mellitus* shares common pathophysiological mechanisms with Alzheimer's Disease and is related with the onset of dementia in these patients. This relationship can result from deficits in insulin signaling pathway culminating in insulin resistance, increased deposition of Amyloid β protein, tau protein hyperphosphorylation and also increased inflammatory processes and oxidative stress. All these factors are related with the development of Alzheimer's Disease, thereby the concept of "Type 3 Diabetes" appeared.

Currently, the available treatments for both diseases act only on their symptoms. Despite the large scientific advances that are being recorded, the pathophysiology of Alzheimer's Disease is still not completely known, precluding early diagnosis and timely therapeutic intervention. Therefore, several studies have been developed to evaluate the neuroprotective capacity of antidiabetic drugs in Alzheimer's Disease, including metformin, insulin, sulfonylureas, glitazones, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide I analogues and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors. Despite promising results, there is a lot of controversy in the scientific community, so long-term in-depth studies are needed.

The main aim of this dissertation is to describe some pathophysiological mechanisms that link both diseases, as well as the most relevant antidiabetic drugs that can be used in the therapeutic of Alzheimer's Disease.

Keywords: Type 2 Diabetes *Mellitus*, Alzheimer's Disease, Type 3 Diabetes, antidiabetic drugs, emerging therapies.

Lista de Abreviaturas

AChE – Acetilcolinesterase

AGEs – Produtos finais da glicação avançada

Akt – Proteína cinase B

AMP – Adenosina monofosfato

AMPK – 5' Proteína cinase ativada por adenosina monofosfato

ApoE ϵ 4 – Alelo ϵ 4 do gene que codifica para a Apolipoproteína E

ATP – Adenosina trifosfato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

A β – Amiloide- β

BACE-1 – Enzima 1 de clivagem da proteína precursora amiloide no local β

BHE – Barreira hematoencefálica

BuChE – Butirilcolinesterase

ChAT – Colina acetiltransferase

DA – Doença de Alzheimer

DAe – Doença de Alzheimer esporádica

DAf – Doença de Alzheimer familiar

DMT2 – Diabetes *Mellitus* Tipo 2

DPP-4 – Dipeptidil peptidase-4

EDI – Enzima Degradante de Insulina

GLP-1 – Peptídeo 1 semelhante ao glucagon

GLUT4 – Transportador de glucose 4

GSK-3 β – Cinase 3 β da glicogénio sintase

IGF – Fator de crescimento semelhante à insulina

IGF-R – Recetor do fator de crescimento semelhante à insulina

IL-1 – Interleucina-1

IL-6 – Interleucina-6

IR – Recetores de insulina

IRS-1 – Substrato do recetor de insulina 1

MCI – Défice cognitivo ligeiro

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

mTOR – Proteína alvo da rapamicina nos mamíferos

NFTs – Emaranhados neurofibrilares

NF- κ B – Fator Nuclear Kappa B

NMDA – N-metil-D-aspartato

p38 MAPK – Proteína cinase p38 ativada por mitogénios

PI3K – Fosfatidilinositol-3-Cinase

PP2A – Proteína fosfatase 2A

PPAR γ – Recetor ativado por proliferador de peroxissoma γ

PPA β – Proteína Precursora Amiloide- β

PS-1 – Presenilina-1

PS-2 – Presenilina-2

RAGE – Recetor dos produtos finais da glicação avançada

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SGLT-2 – Co-transportador de sódio e glucose 2

SNC – Sistema Nervoso Central

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

I. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) consiste na forma mais prevalente de demência na população idosa, sendo responsável por 60-80 % dos casos.¹ Origina a degeneração progressiva do cérebro, ocorrendo uma perda gradual de memória e um declínio das funções cognitivas,² o que torna os pacientes incapazes de desempenhar simples tarefas do dia-a-dia. Atualmente, as doenças neurodegenerativas são incuráveis e a prevalência tende a aumentar.³

À semelhança da DA, a diabetes faz parte das doenças mais comuns nos idosos,¹ estando diagnosticada em 5-9 % da população mundial.⁴ Um dos principais fatores que contribui para o aumento do número de casos de DA e de Diabetes *Mellitus* Tipo 2 (DMT2) é o aumento da esperança média de vida da população.⁵ A Organização Mundial de Saúde declarou que o número de adultos diabéticos quase quadruplicou desde 1980,⁶ estimando-se que possa atingir 578 milhões de pessoas em 2045.⁷ A DMT2 consiste numa doença metabólica crónica desencadeada por diversos fatores genéticos e/ou ambientais,⁶ caracterizando-se por um estado hiperglicémico, derivado da reduzida captação celular de glucose e por resistência à insulina, definida pela incapacidade dos tecidos-alvo responderem normalmente a esta hormona.^{5,7} É uma doença que pode causar danos em vários órgãos vitais, incluindo o cérebro e, apesar de não ter cura, a doença pode ser controlada.⁸

Pensa-se que a DMT2 possa ser um fator de risco para o desenvolvimento de demência e de DA, sendo a hiperglicemia e a resistência à insulina os principais fatores conducentes à neurodegeneração,^{7,9} os quais estão relacionados com o aumento da fosforilação da proteína tau e da deposição de Amiloide- β ($A\beta$) na DA. A inflamação, a formação de produtos finais da glicação avançada (AGEs) e, ainda, o stress oxidativo e a disfunção mitocondrial também fazem parte da patogenia de ambas as doenças.

Cerca de 80 % dos indivíduos com DA sofrem de DMT2 ou são afetados por um estado de resistência à insulina.¹ Desta forma, a DA tem sido descrita como "Diabetes Tipo 3", pelo que têm sido desenvolvidos vários estudos com a finalidade de avaliar o potencial neuroprotetor dos fármacos antidiabéticos, assim como, os seus mecanismos de ação diretos e indiretos.

Esta monografia tem como principais objetivos demonstrar alguns mecanismos fisiopatológicos de ligação entre a DMT2 e a DA, bem como, abordar os fármacos antidiabéticos mais relevantes e passíveis de ser utilizados na terapia da DA.

2. Fisiopatologia da Diabetes Mellitus Tipo 2

A DMT2 corresponde ao tipo mais comum de diabetes, caracterizando-se por três condições relacionados entre si: a hiperglicemia, a resistência à insulina e a secreção insuficiente de insulina pelas células β pancreáticas.¹⁰ Quando se atinge um estado de resistência à insulina, as células β pancreáticas aumentam a secreção dessa hormona como resposta, originando um estado de hiperinsulinemia, o que mantém os níveis de glucose baixos. Seguidamente, as células β pancreáticas começam a perder a capacidade de resposta, a produção de insulina torna-se insuficiente e os níveis de glucose no sangue aumentam (hiperglicemia).¹¹

A resistência à insulina deve-se à redução da capacidade de ativação da cascata de sinalização da insulina celular e, conseqüentemente, de estimular os processos celulares mediados pela insulina. Assim, a fisiopatologia da DMT2 é impulsionada, principalmente, pela indução da resistência à insulina hepática, no músculo esquelético e no tecido adiposo.¹² Uma vez que o músculo esquelético é o principal órgão responsável pela eliminação pós-prandial de glucose, a resistência à insulina restringe a sua capacidade de eliminação da glucose em pacientes com DMT2.¹³ No fígado, a resistência à insulina está associada a elevadas taxas de produção hepática de glucose, devido ao excesso de neoglicogênese mediado pela insulina. Já no tecido adiposo, a resistência à insulina caracteriza-se por um déficit no transporte de glucose realizado pela insulina, uma diminuição da capacidade de captação de lípidos, assim como de realização da lipólise e aumento de inflamação, resultando num elevado número de citocinas e de ácidos gordos livres no plasma.^{12,14}

Além de hiperglicemia, a DMT2 pode estar associada a processos de inflamação, aumento da produção hepática de glucose, alteração dos níveis de hormonas intestinais que regulam a insulina e o glucagon e alteração dos limiares de glucose renal.¹³ É um distúrbio metabólico que está associado a várias complicações micro e macrovasculares, podendo causar retinopatia, nefropatia, neuropatia e doenças cardiovasculares. Embora os mecanismos de ligação entre a diabetes e essas complicações estejam bem descritos, o impacto da diabetes no cérebro ainda não é claro.^{10,15}

As diretrizes para a terapia da DMT2 têm em consideração aspetos gerais do fenótipo e das comorbilidades do paciente (como insuficiência cardíaca e doença renal) em vez de mecanismos fisiopatológicos reais.¹³ Vários estudos indicam que a DMT2 é uma doença resultante da interação entre distúrbios genéticos e ambientais, pelo que a informação genética pode estar diretamente associada a mecanismos fisiopatológicos relacionados com o

desenvolvimento de hiperglicemia.¹⁰ Por outro lado, um estudo clínico realizado por PAN e colaboradores permitiu verificar que o facto das mulheres intervenientes no estudo estarem expostas a um trabalho por turnos noturnos rotativos, conduziu a um risco superior de desenvolver DMT2.¹⁶ Embora os fatores genéticos desempenhem um papel importante na patogénese desta doença, os fatores ambientais e epigenéticos parecem ser os principais contribuintes para o aumento da prevalência da mesma.^{12,17}

3. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

A DA é a forma mais prevalente de demência na população idosa e foi declarada como a sexta maior causa de morte mundial. Atualmente estão diagnosticadas cerca de 45 milhões de pessoas em todo o mundo ³ e estima-se que em 2030 este número possa atingir 66 milhões.¹²

Os pacientes com DA sofrem um declínio gradual da capacidade cognitiva e função de memória, até se tornarem incapazes de desempenhar as tarefas diárias e estima-se que, após o diagnóstico da doença, o paciente tenha uma duração de 3,8 anos de vida.¹⁸ Clinicamente, a DA pode ser classificada em dois subtipos: “Doença de Alzheimer esporádica” (DAe) ou com “início tardio”, a partir dos 65 anos, afetando 95 % dos pacientes e “Doença de Alzheimer familiar” (DAf) ou com “início precoce”, responsável por 5 % dos casos, podendo surgir entre os 30 e os 50 anos. No caso da DAf, os doentes são portadores de mutações genéticas raras, que podem ocorrer em três genes: na Proteína Precursora Amiloide- β (PPA β), na Presenilina-1 (PS-1) ou na Presenilina-2 (PS-2), sendo mais frequente ocorrer mutações na PS-1. No entanto, sabe-se que há mutações que ocorrem noutros genes que ainda não são conhecidas.⁹

Contrariamente à DAf, a origem da DAe é mais complexa, pois para além do envelhecimento, que é o fator de risco mais comum para este subtipo, estudos revelaram que o alelo $\epsilon 4$ do gene que codifica para a Apolipoproteína E (ApoE $\epsilon 4$) confere uma elevada probabilidade de desenvolvimento da doença.⁹ Duas cópias do ApoE $\epsilon 4$ aumentam doze vezes essa probabilidade de desenvolver DA, enquanto uma cópia confere uma probabilidade quatro vezes superior. No entanto, apenas 50-60 % dos pacientes são portadores deste gene, pelo que há outros fatores que também conferem risco, como a ocorrência de Acidente Vascular Cerebral (AVC), histórico familiar de diabetes, hipertensão e obesidade.¹²

A nível celular, a DA é caracterizada por uma perda progressiva das células piramidais no córtex entorrinal e na região CA1 do hipocampo, que são responsáveis pela manutenção

de funções cognitivas superiores¹⁹ e que se espalha pelas restantes áreas neocorticais. Assim, o padrão de neurodegeneração causado no sistema límbico irá correlacionar-se com os défices cognitivos e com os padrões comportamentais que os pacientes apresentam. Contudo, ainda é difícil determinar a fase inicial da fisiopatologia desta doença.¹² Também se caracteriza por disfunção sináptica, que interrompe a conectividade entre os circuitos neuronais, levando à perda gradual de memória. As principais características patológicas da DA são a presença de placas senis extracelulares de proteína A β e de emaranhados neurofibrilares (NFTs) constituídos por proteína tau, que causam neurodegeneração.¹⁹ Há vários estudos que indicam que a formação de placas de proteína A β ocorre 10-20 anos antes do declínio das funções cognitivas, enquanto a propagação espacial e temporal da patologia da proteína tau se correlaciona com a gravidade da progressão da doença. Num estudo longitudinal, foi demonstrado que cerca de 70 % dos pacientes com razão elevada entre a proteína tau e a A β , desenvolveram DA após 3-4 anos do início do estudo.²⁰ Embora as proteínas A β e tau sejam as marcas patológicas da DA, ainda não está claro se estas desencadeiam a doença ou se apenas se manifestam como efeito da mesma. Um fator de risco significativo associado à DA que tem recebido atenção nos últimos anos é a DMT2, devido às características fisiopatológicas semelhantes,²¹ o que conduziu ao aparecimento de um termo que liga estas duas doenças: “Diabetes Tipo 3”.

Relativamente à terapia medicamentosa da DA, esta apenas proporciona um alívio sintomático, não retardando a progressão da doença. Nos últimos anos, foi levantada a hipótese de que há vários fatores que desencadeiam a patologia das proteínas A β e tau, antes do início dos sintomas clínicos da DA. Um dos desafios deste século consiste na identificação desses fatores de risco, para que ocorra uma deteção precoce da doença, assim como de alterações fisiopatológicas a nível celular e bioquímico, para que possam ser desenvolvidas novas terapias. Atualmente, os tratamentos aprovados correspondem a inibidores da colinesterase e agonistas do recetor de N-metil-D-aspartato (NMDA).¹²

4. Relação entre a Diabetes Mellitus Tipo 2 e a Doença de Alzheimer: mecanismos fisiopatológicos comuns

Os pacientes que sofrem de DMT2 apresentam um risco duas vezes superior de desenvolver a DA.²² As duas doenças partilham alguns mecanismos fisiopatológicos que irão ser abordados adiante, como a neuroinflamação, o *stress* oxidativo, a formação de AGEs, a disfunção mitocondrial e autofágica e a agregação das proteínas A β e tau.² Estes fatores de risco são preponderantes para o aumento da resistência à insulina no cérebro, pelo que a exposição prolongada a hiperglicemias e a hiperinsulinemias, bem como a níveis elevados de proteína A β e tau fosforilada no cérebro, pode levar à deterioração da estrutura e função neuronal, resultando na progressão da DA (Figura 1).¹⁹

Através de estudos de neuroimagem (tomografia por emissão de positrões e ressonância magnética), verificou-se que as alterações estruturais do cérebro dos pacientes com DA e DMT2 se correlacionam, uma vez que as regiões cerebrais afetadas são comuns em ambos os grupos de pacientes.¹²

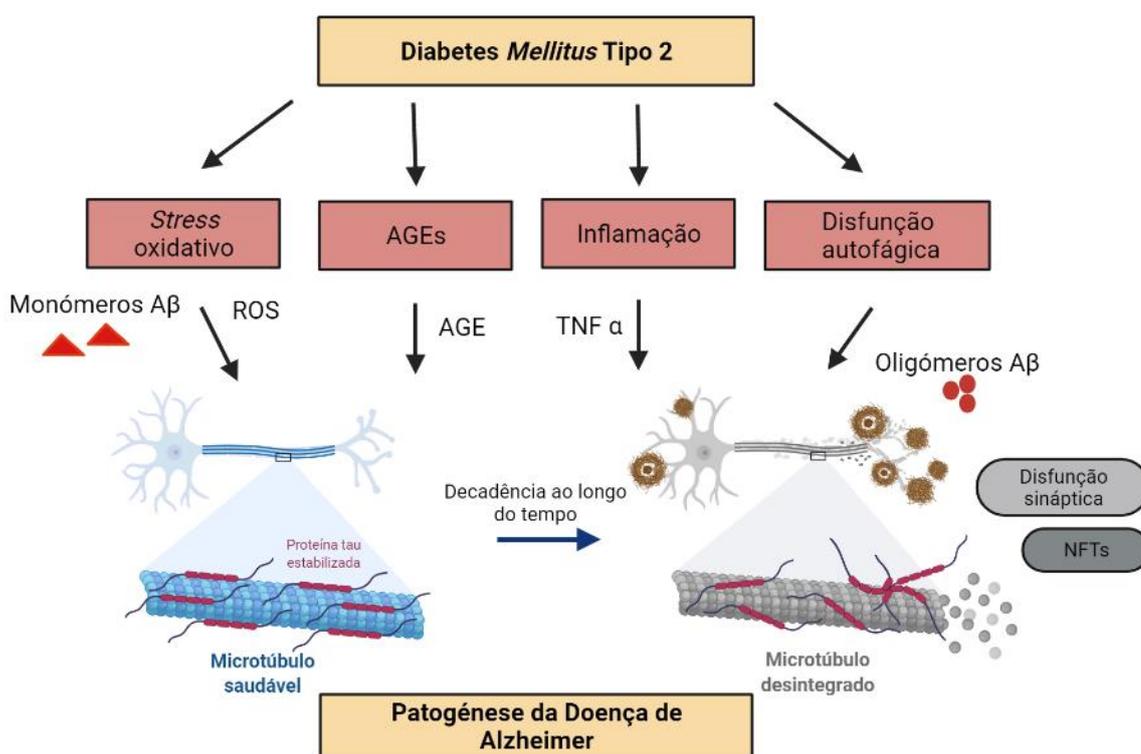


Figura 1 - Resumo dos principais mecanismos que podem originar a patogênese da DA através da DMT2. A DMT2 é caracterizada pela resistência à insulina e hiperglicemia, o que dá origem a problemas metabólicos no cérebro e noutros tecidos, conduzindo a *stress* oxidativo, neuroinflamação, Produtos Finais da Glicação Avançada (AGEs) e disfunção autofágica. A resistência à insulina também é responsável por danos nas vias de sinalização, culminando numa maior quantidade de oligómeros de proteína A β e agregados de proteína tau hiperfosforilada, que resultará na desintegração dos microtúbulos. Desta forma, a exposição dos neurónios a estes fatores origina perdas de sinapse e morte neuronal. Abreviaturas não mencionadas: ROS – Espécies reativas de oxigénio; TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (Adaptado de CHATTERJEE, S. e MUDHER, A., 2018).¹²

4.1. Resistência à insulina/fator de crescimento semelhante à insulina e Hiperglicemia

Como se sabe, a DMT2 é caracterizada pela desregulação da insulina e da glicose. A insulina é a principal hormona que mantém a homeostase da glicose atuando, fundamentalmente, no músculo e no tecido adiposo, uma vez que o transportador de glicose 4 (GLUT4) é expresso nesses tecidos, o qual está também presente no cérebro, apesar dos transportadores mais abundantes nesse órgão serem o GLUT1 e o GLUT3.¹⁹ A expressão do gene codificante do GLUT4 e a sua translocação do citoplasma para a membrana plasmática é ativada pela insulina, com a finalidade de regular a homeostase da glicose no cérebro. Assim, os níveis de insulina no tecido cerebral são baixos, relativamente aos níveis circulantes.²³ A insulina pode atuar como um sensor de glicose no hipotálamo, pelo que a resistência a esta, no cérebro, é considerada um fator fisiopatológico para o desenvolvimento de demência.¹⁹ Estudos confirmaram que há uma redução do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) da insulina na DA, sugerindo que a maior parte da insulina cerebral provém de tecidos periféricos, pelo que o papel da insulina produzida no Sistema Nervoso Central (SNC) ainda não está claro.²⁴

Os mecanismos de sinalização da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) são cruciais para manter a plasticidade sináptica e as funções cognitivas no cérebro.¹² O IGF consiste numa hormona com funções importantes no desenvolvimento e maturação do SNC, além de ser crucial nos processos de aprendizagem e memória. Esta hormona possui o recetor do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-R), que se encontra expresso nas células precursoras neuronais.²⁵ Aquando da DA, também pode ser desenvolvida resistência ao IGF, tal como acontece com a insulina, o que conduz à disfunção do IGF-R e dos recetores de insulina (IR), causada pelos oligómeros de A β . Ambas as moléculas, insulina e IGF, podem ligar-se aos dois recetores (IR e IGF-R), uma vez que apresentam uma elevada homologia. Contudo, os recetores apresentam uma afinidade superior para a molécula nativa.²⁶

Após a ligação da insulina/IGF aos respetivos recetores, estes são ativados por fosforilação de resíduos de tirosina que, por sua vez, ativam o substrato do recetor de insulina I (IRS-1) e 2, iniciando uma série de cascatas de sinalização através da Fosfatidilinositol-3-Cinase (PI3K). A PI3K ativa a Akt (Proteína Cinase B), que fosforila a cinase 3 β da glicogénio sintase (GSK-3 β), inibindo, assim, a sua atividade e resultando na síntese de glicogénio.²⁷ Embora o cérebro não tenha sido, inicialmente, considerado um órgão alvo da insulina, sabe-se que há uma distribuição generalizada de IR neste, particularmente no bulbo olfativo, córtex,

hipocampo e hipotálamo, pelo que a insulina está relacionada com a memória e função cognitiva.^{12,19} Ao contrário dos IR encontrados nos tecidos periféricos, a função destes no cérebro não é o transporte e metabolismo da glucose, mas sim a regulação homeostática, modulação da plasticidade sináptica e, ainda, neurotransmissão e neurodegeneração relacionada com a idade.¹² A existência de hiperinsulinemia como resposta ao aumento da glucose no sangue, facilita o transporte de insulina através da barreira hematoencefálica (BHE) para o cérebro. Contudo, a hiperinsulinemia crónica nos tecidos periféricos conduz a uma diminuição da expressão dos transportadores de insulina na BHE, levando a um decréscimo da entrada de insulina no cérebro. Desta forma, há um comprometimento do desempenho cognitivo, conduzindo a problemas na transmissão sináptica, na memória e nos efeitos neuroprotetores, podendo estar na origem de doenças neurodegenerativas.²⁸

Com o envelhecimento, também há uma diminuição dos níveis de insulina e dos seus recetores no cérebro, pelo que estes são considerados fatores desencadeantes da DA.¹⁷ A Enzima Degradante de Insulina (EDI) é uma protease envolvida na degradação da proteína A β e da insulina. Contudo, apresenta uma maior afinidade para a insulina, o que pode contribuir para a relação entre a DMT2 e a DA, uma vez que na presença de DMT2, a hiperinsulinemia faz com que a insulina atue como substrato principal da EDI e iniba a degradação da proteína A β , que se irá acumular, formando placas insolúveis.^{17,29} Assim, a sinalização deficiente de insulina pode perturbar a degradação de A β pela EDI, levando ao aumento da concentração extracelular de A β , o que culmina em efeitos neurotóxicos, neurodegeneração e morte neuronal.⁷ Estudos *in vitro* demonstraram que a hiperinsulinemia afeta, também, o transporte da PPA β /A β do complexo de Golgi para a membrana plasmática e aumenta os níveis extracelulares de A β , devido à estimulação seletiva do transporte destas proteínas pela insulina através da via secretora.²⁹

4.2. Patologia da proteína Amiloide- β

As placas amiloides extracelulares são compostas principalmente por proteína A β e são uma característica patológica da DA. A proteína A β é constituída por 36-43 aminoácidos,³⁰ gerados a partir da proteólise da PPA β pela enzima I de clivagem da proteína precursora amiloide do sítio beta (BACE-1) e pela γ -secretase. A clivagem anormal da PPA β leva à formação de proteína A β insolúvel, enrolada em folhas beta, formando o núcleo das placas senis. Estas acumulam-se no córtex dos pacientes com DA, sendo responsáveis pela degeneração sináptica.²

A proteína A β está envolvida em diversos processos fisiológicos, incluindo a plasticidade sináptica, a expressão proteica e a sobrevivência neuronal.³⁰ No entanto, um desequilíbrio entre a sua produção e eliminação resulta na sua agregação, gerando neuroinflamação e neurodegeneração, o que pode ser um fator desencadeante da DA.² Esta proteína pode agregar-se em múltiplas formas físicas coexistentes, sendo que as suas formas mais neurotóxicas são os oligómeros e os agregados intermediários, os quais podem causar disfunção sináptica, perda neuronal e, conseqüentemente, défices de memória.³⁰ Sabe-se que, em baixas concentrações, a proteína A β permanece na forma solúvel e sofre eliminação após a degradação, enquanto em concentrações mais elevadas, se agrega em placas insolúveis e resistentes à degradação.¹² Nos casos de DAf, as mutações nos genes que codificam para a PPA β , PS-1 ou PS-2 resultam num aumento da produção da proteína A β e, conseqüentemente, na sua acumulação. Na forma esporádica da DA, a etiologia do seu início e progressão é, ainda, desconhecida.¹⁹

Como referido anteriormente, em condições de hiperinsulinemia (que poderá originar resistência à insulina), há um aumento da quantidade de proteína A β nos neurónios, pois há uma inibição da degradação desta, ocorrendo neurodegeneração ou perda neuronal.¹² A A β perturba a sinalização de insulina através da competição pelos RI, reduzindo a expressão superficial destes e a afinidade da insulina para com eles. Interfere, também, diretamente com a ativação da PI3K/Akt, causando um bloqueio da sua sinalização, o que conduz ao aumento da atividade da GSK-3 β , aumentando a fosforilação da proteína tau.^{12,19}

Estudos *in vitro* realizados por LI e colaboradores indicaram que a perda de memória nos pacientes com DA se deve, sobretudo, aos oligómeros de A β devido à sua interação a longo prazo com os recetores de glutamato, dificultando o influxo de cálcio nos neurónios.³¹ Além disso, ensaios *post mortem*, conduzidos em indivíduos com DMT2, demonstraram a presença de placas de proteína A β e de tau hiperfosforilada nos ilhéus de Langerhans. A deposição de A β no pâncreas e no cérebro dos pacientes com DMT2 e DA demonstra a semelhança entre estas duas patologias.³²

4.3. Patologia da proteína tau

A proteína tau corresponde a uma proteína do citoesqueleto que é expressa, predominantemente, por neurónios e está principalmente localizada no compartimento axonal. Em condições fisiológicas é uma proteína altamente solúvel e desdobrada que interage com a tubulina, desempenhando um papel fundamental na organização e estabilidade dos

microtúbulos, assim como no transporte axonal e vesicular.³⁰ Há uma série de cinases e fosfatases que regulam o equilíbrio entre a fosforilação e a desfosforilação, para manter a homeostase neuronal.¹² Enquanto num cérebro normal, a proteína tau contém duas a três moles de fosfato por mole de proteína, em situações anormais (como em cérebros com DA), torna-se três a quatro vezes mais fosforilada do que a proteína tau normal, originando NFTs intracelulares,¹² o que causa uma interrupção da integridade do citoesqueleto, conduzindo a problemas sinápticos e cognitivos.³³ Assim, a densidade dos NFTs depositados no neocórtex do cérebro de pacientes com DA, correlaciona-se com a gravidade da doença, além de que a aprendizagem e a memória ficam mais prejudicadas em pacientes com uma maior acumulação de NFTs no lobo temporal, que é a região do cérebro associada a essas duas funções.¹²

Esta proteína é regulada por uma série de modificações pós-translacionais (hiperfosforilação, truncação, acetilação, glicosilação, entre outras) durante a homeostase normal e em respostas induzidas por *stress*.³⁰ Assim, apesar dos fatores responsáveis pela patologia relacionada com a proteína tau permanecerem desconhecidos em pacientes com DA, há evidências de que a DMT2 possa estar associada através das suas características principais (resistência à insulina e hiperglicemia), podendo influenciar estas modificações pós-translacionais e exacerbar a sua patologia.¹² A fosforilação é a modificação mais comum e a mais estudada. O seu grau é inversamente proporcional à afinidade da tau para os microtúbulos, podendo originar destabilização do citoesqueleto neuronal e do transporte axonal o que leva a um comprometimento sináptico e a neurodegeneração progressiva.³⁰

A deficiência na sinalização da insulina e a resistência à mesma conduz a alterações na ativação de diversas cinases, incluindo a proteína cinase p38 ativada por mitogénios (p38 MAPK), a qual pode realizar a fosforilação da proteína tau.³⁰ Além disso, SUN e colaboradores verificaram em ensaios conduzidos em tecido cerebral humano *post mortem*, um aumento da ativação desta cinase em estádios iniciais da DA, o que não se verifica durante o envelhecimento normal.³⁴ Os problemas na sinalização da insulina originam, também, uma diminuição significativa da PI3K e da Akt e, conseqüentemente, a ativação da GSK-3 β . A via PI3K/Akt está envolvida na regulação da plasticidade sináptica, melhora a atividade de neurotransmissão e aumenta o metabolismo da glucose ao nível do córtex cerebral, o qual está envolvido nas funções de aprendizagem e memória.^{12,30}

De acordo com estudos pré-clínicos desenvolvidos em ratos com DA induzida, foi demonstrado que um aumento da atividade da GSK-3 β conduziu à elevação da proteína tau hiperfosforilada e à conseqüente progressão da neurodegeneração,³⁵ o que indica que a

proteína tau desempenha um papel central na patogênese da DA. Fisiologicamente, a GSK-3 β está envolvida na manutenção da plasticidade sináptica e na regulação do recetor de NMDA e é, também, uma mediadora da apoptose, uma vez que pode ativar a perda neuronal em doenças degenerativas com aumento da produção de A β .³⁶ Os níveis de proteína tau fosforilada também são regulados pela atividade da Proteína Fosfatase 2A (PP2A), a qual tem uma atividade diminuída na presença de DA, levando a um desequilíbrio entre a fosforilação e a desfosforilação da proteína tau, o que conduz à hiperfosforilação desta proteína.^{33,37} Desta forma, num estado de resistência à insulina, estas vias de sinalização estão comprometidas, culminando em níveis aumentados de proteína tau hiperfosforilada, devido a uma desregulação das cinases e a um comprometimento da depuração autofágica.¹²

Ensaio realizados em ratos com uma deleção do gene que codifica para o IGF demonstraram uma ocorrência de fosforilação da proteína tau sete vezes superior nestes animais, relativamente ao grupo de controlo. Assim, sob condições fisiológicas, a insulina e o IGF previnem a fosforilação da proteína tau, através da inibição da GSK-3 β .³⁸ Dado que a DMT2 é caracterizada por resistência à insulina, deficiências na sinalização da mesma e por hiperinsulinemia, o aumento da atividade da GSK-3 β conduz a uma hiperfosforilação da tau.³⁹ Descobertas recentes, em ensaios conduzidos em ratos com DMT2 induzida, indicam que há um aumento da fosforilação da proteína tau nestes, relativamente aos ratos sem a doença, devido ao comprometimento do sistema de degradação de proteínas, uma vez que ocorre uma diminuição da quantidade de proteína p62 aquando da presença de DMT2, a qual é essencial para realizar a entrega da proteína tau poliubiquitinada ao proteossoma para que seja realizada a degradação.⁴⁰

Há outros processos, nomeadamente a acetilação e a glicosilação, que também afetam a modificação e a agregação da proteína tau, os quais estão a ser objeto de estudo mais aprofundado pela comunidade científica.³⁹

4.4. Stress oxidativo e disfunção mitocondrial

O *stress oxidativo* ocorre quando a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) excede a capacidade antioxidante celular, não ocorrendo a eliminação destas.³⁰ O cérebro é um órgão bastante suscetível a desequilíbrios oxidativos, devido à elevada necessidade de energia, alto consumo de oxigénio e abundância de ácidos gordos polinsaturados, os quais apresentam elevada suscetibilidade de sofrer peroxidação, tal como acontece no cérebro de pacientes com DA. O *stress oxidativo* pode causar danos através da peroxidação lipídica das

membranas mitocondriais e da oxidação de proteínas estruturais e enzimáticas, levando à modificação irreversível das suas estruturas e funções.¹ Existe uma acumulação de proteínas e lípidos oxidados no hipocampo e nos lobos frontal e temporal do cérebro de pacientes com problemas cognitivos leves, o que indica que o *stress* oxidativo e, conseqüentemente, os elevados níveis dos seus marcadores, estão na origem do desenvolvimento da DA.^{8,30}

Sabe-se que o *stress* oxidativo tem um papel bastante importante no desenvolvimento da DMT2, uma vez que ocorre uma diminuição do metabolismo cerebral da glucose. Assim, há vários mecanismos envolvidos no aumento da produção de ROS, como por exemplo, a auto-oxidação da glucose, os problemas metabólicos derivados dos elevados níveis de glucose e do dano mitocondrial e, ainda, o comprometimento da capacidade antioxidante das enzimas de defesa.⁸

A disfunção mitocondrial foi proposta como uma ligação entre a DMT2 e a DA, uma vez que têm sido observadas várias anomalias associadas às mitocôndrias em pacientes diabéticos, incluindo a alteração da morfologia da mitocôndria, o aumento dos níveis intracelulares de cálcio e problemas na capacidade bioenergética e antioxidante, o que gera um comprometimento na produção de adenosina trifosfato (ATP).^{2,8} Relativamente à DA, foi demonstrado que há uma elevada acumulação de proteína A β na mitocôndria, pelo que se pensa que esta proteína possa alterar as suas funções estruturais e funcionais, nomeadamente, aumentar a apoptose mitocondrial, promover a abertura dos poros de transição mitocondrial e aumentar a produção de ROS.³⁰

Estudos conduzidos em ratos transgênicos com DA induzida sugeriram que a acumulação mitocondrial de proteína A β faz com que este organelo seja a maior fonte de ROS intracelular. Esta elevada produção de ROS implica danos em proteínas, lípidos e ácidos nucleicos, além da sua contribuição para a patogénese da DA. As ROS também podem ser produzidas pela microglia durante os processos de inflamação, contribuindo para a oxidação de ácidos nucleicos.⁴¹ Um outro fator que pode contribuir para o aumento do *stress* oxidativo é o envelhecimento, estando associado a uma diminuição da produção de antioxidantes, o que agrava a situação patológica.²¹

4.5. Neuroinflamação

A inflamação consiste num processo fisiológico que ocorre como resposta à presença de infeção ou de lesão tecidual.³⁰ Com base na hipótese da cascata amiloide, a deposição de placas de proteína A β e de NFTs, características da DA, gera *stress* oxidativo, conduzindo à

neuroinflamação. Assim, ocorre a ativação do sistema imunológico, mediado por células gliais, como microglia e astrócitos.^{2,12}

De acordo com estudos realizados *in vitro*, a presença de oligómeros de A β estimula a ativação da microglia, conduzindo ao aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estes resultados foram validados *in vivo*, em ratos, através da administração intracerebroventricular de oligómeros de A β , conduzindo à estimulação da microglia. Assim, podemos concluir que na presença de DA, há níveis elevados de mediadores da resposta imunitária inata, como componentes do sistema complemento e citocinas pró-inflamatórias (incluindo a interleucina-1 (IL-1) e o TNF- α) no cérebro.⁴²

Em pacientes com DMT2, ocorre a ativação da cascata inflamatória, derivada dos elevados níveis de *stress* oxidativo. Desta forma, estão presentes mediadores inflamatórios de fase aguda específicos, como a interleucina-6 (IL-6) e a proteína C reativa nestes pacientes.^{19,30} Um outro componente que é ativado na presença de hiperglicemia e de dano neuronal é o fator nuclear kappa B (NF- κ B), que induz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, originando inflamação cerebral e apoptose neuronal. Além disso, o NF- κ B pode ser um regulador importante da sensibilidade à insulina na DMT2, uma vez que controla a expressão do recetor GLUT2 (importante na secreção e transporte da glucose) nas células β pancreáticas.¹²

A presença de neuroinflamação e de resistência à insulina no cérebro de pacientes com DA tem como consequência a desregulação da 5' proteína cinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK). Para sobreviver à hipoxia, os neurónios podem reduzir o metabolismo celular através da ativação da via de sinalização da AMPK. Como há uma crescente estimulação desta proteína no cérebro de pacientes com DA, ocorre a sua desregulação, tendo um elevado impacto na progressão da doença.^{3,43} Estudos conduzidos em culturas de neurónios corticais, demonstraram que uma elevada ativação da AMPK, através do uso de um análogo de adenosina monofosfato (AMP), conduziu a um aumento dose-dependente da proteína tau fosforilada nesses neurónios.⁴⁴

4.6. Atividade da colinesterase plasmática

Em pacientes com DA, a acetilcolina encontra-se em reduzida quantidade no cérebro, assim como a colina acetiltransferase (ChAT), a qual é expressa em neurónios que têm recetores para a insulina. Além disso, a ChAT é responsável pela síntese de acetilcolina, aumento da concentração da butirilcolinesterase (BuChE) ou colinesterase plasmática e

diminuição da concentração da acetilcolinesterase (AChE).³⁹ Assim, em situações de resistência à insulina, há uma diminuição da sensibilidade dos neurónios à hormona, o que faz com que haja uma menor produção de acetilcolina.¹

A AChE corresponde a uma enzima chave do sistema nervoso colinérgico e é expressa em células nervosas e em eritrócitos.⁴⁵ Também é responsável pela hidrólise da acetilcolina, interrompendo as transmissões do impulso nervoso durante a sinapse. Esta enzima e os níveis diminuídos de acetilcolina apresentam uma importância elevada no desenvolvimento da DA. Foi demonstrada uma expressão anormal de AChE em associação com placas senis e NFTs em cérebros com DA.¹

Relativamente à BuChE, corresponde a uma enzima colinesterase inespecífica que é expressa em todo o corpo humano. Participa, também, no controlo da neurotransmissão e está presente em quantidades elevadas nas placas senis e em NFTs, no cérebro de pacientes com DA.^{21,39} Além disso, sabe-se que pode induzir a regulação negativa da acetilcolina, uma vez que a metaboliza em colina e ácido acético.⁴⁵ Estudos conduzidos em ratos com DMT2 demonstraram que a enzima AChE apresentou uma atividade 30-40 % mais elevada nestes animais, relativamente aos animais de controlo. Da mesma forma, a atividade da BuChE foi superior nos animais com DMT2, verificando-se que o aumento da atividade estava relacionado com a perda de sensibilidade à insulina.⁴⁶ Também foi verificado que a BuChE induz a desregulação da AChE, principalmente quando a BuChE é hiperativada, ocorrendo um aumento da inflamação.^{21,45} Além disso, foram observados níveis elevados de BuChE em processos fisiopatológicos que conduzem à DMT2, incluindo a obesidade abdominal e os níveis aumentados de glucose sanguínea e de triglicéridos, demonstrando a sua relação com a DMT2.⁴⁶

4.7. Produtos finais da glicação avançada

Na presença de um metabolismo anormal da glucose, ocorrem reações de glicação, que levam à formação de AGEs. Apesar destes produtos se acumularem normalmente durante o envelhecimento, em condições de DA e DMT2 há uma maior acumulação.^{12,30}

Foi realizado um ensaio imuno-histoquímico em amostras *post mortem* de indivíduos que sofriam de DA, DMT2 ou de ambas as doenças. As amostras foram recolhidas do hipocampo, uma vez que é a área do cérebro mais afetada pela DA e a que está mais ligada à função de memória. O ensaio demonstrou que os AGEs estão relacionados com as complicações crónicas da DMT2,⁴⁷ acumulando-se, juntamente com os seus recetores, em

locais onde surgem essas complicações (no rim, retina e placas ateroscleróticas) sob condições de stress oxidativo, o que representa um papel relevante na patogênese da DA.¹²

A formação e a deposição de AGEs nos tecidos e nos vasos é superior na presença de hiperglicemia (característica da DMT2), de stress oxidativo (característica da DA e da DMT2) e de processos amiloidogénicos (característica da DA). Assim, verifica-se que o excesso de formação e de acumulação destes produtos associam-se a ambas as doenças.⁴⁷

Os AGEs contribuem para a estabilização dos agregados de proteína A β , dificultando a sua remoção do cérebro,⁴⁷ o que justifica o facto do cérebro de pacientes com DA apresentar uma quantidade três vezes superior de AGEs, relativamente a um cérebro saudável. Este processo contribui para a progressão da DA devido ao aumento da deposição de A β em diferentes áreas do cérebro,⁸ aumentando a expressão do recetor dos produtos finais da glicação avançada (RAGE), uma vez que também constitui um recetor para a proteína A β . Além disso, este recetor induz a hiperfosforilação da proteína tau, assim como défices sinápticos e cognitivos, através da ativação da GSK-3 β mediada por RAGE, causando complicações vasculares na DA e na DMT2.³⁰

4.8. Mudanças estruturais do cérebro na DA e DMT2

Para que seja realizado um diagnóstico definitivo da DA, há a necessidade de observar microscopicamente várias regiões cerebrais, avaliando-se a morfologia e a quantidade de lesões, assim como a sua distribuição. Algumas características são fundamentais para se confirmar o diagnóstico da doença, incluindo a presença de placas amiloides extracelulares e de NFTs intracelulares, tal como observado aquando da descoberta da doença, há mais de 100 anos. Além disso, também se pode verificar a existência de microglia ativada e de astrócitos reativos.⁴⁸

As regiões cerebrais associadas à aprendizagem e à memória sofrem, ao longo dos anos, um declínio da funcionalidade e da estrutura, assim como danos induzidos pela exposição a fatores patológicos.³⁰ Sabe-se que as anomalias funcionais derivadas da DA afetam em primeiro lugar a região do lobo temporal, do córtex cingulado posterior e do hipocampo,³⁰ progredindo para as restantes áreas à medida que a doença avança. Paralelamente, a patologia das proteínas A β e tau conduz a perda neuronal nos lobos frontal, temporal e límbico,¹² conduzindo a mudanças estruturais no cérebro, incluindo a diminuição de volume hipocampal e cortical, assim como do metabolismo da glucose. O resultado dessas lesões cerebrais

culmina na perda de sinapses e de neurónios nas regiões mais vulneráveis, conduzindo aos sintomas associados à DA.⁴⁸

Tendo em conta que os problemas estruturais no cérebro derivados da DMT2 podem originar declínio cognitivo,⁴⁹ várias estruturas cerebrais envolvidas na aprendizagem e na formação da memória, como o hipocampo e o córtex entorrinal, contêm uma elevada quantidade de IR. Assim, deficiências na sinalização da insulina afetarão maioritariamente essas regiões, podendo culminar em disfunção cognitiva.³⁰

PENG e colaboradores realizaram estudos volumétricos a fim de detetar anomalias estruturais no cérebro de pacientes com DMT2. De um modo geral, encontram-se anomalias nos lobos frontal e temporal, na ponte, no cerebelo, no núcleo caudado direito e, ainda, no giro cingulado e parahipocampal, sendo que o núcleo caudado se localiza nos gânglios basais e é importante para o controlo da memória e aprendizagem. Verificaram a presença de atrofia cerebral global e lesões microestruturais nas substâncias cinzenta e branca, afetando a conectividade funcional e estrutural.⁴⁹ Assim, a diabetes está associada a uma redução do volume hipocampal, bem como, da quantidade de substâncias cinzenta e branca, comparativamente a pacientes não diabéticos.⁵⁰ As perdas nas substâncias cinzenta e branca verificam-se, maioritariamente, nos lobos frontal e temporal, correspondendo às áreas mais vulneráveis à DA, assim como no cingulado anterior.^{49,50}

5. Terapias Emergentes: antidiabéticos como tratamento da Doença de Alzheimer

Tendo em conta a relação entre a DA e a DMT2, chegou-se à conclusão de que os fármacos aprovados para o tratamento da DMT2 também poderiam ser úteis na DA. Esses fármacos podem atuar na hiperglicemia, na resistência à insulina, no metabolismo celular e, ainda, na diminuição da inflamação dos tecidos e do *stress* oxidativo derivados da resistência à insulina. Desta forma, podem melhorar o metabolismo celular que ocorre no cérebro e a sua capacidade cognitiva.⁵¹

Os fármacos antidiabéticos podem ser divididos em dois grupos: agentes hipoglicémicos (como a insulina, as sulfonilureias e as meglitinidas) e os agentes anti-hiperglicémicos (a metformina, as glitazonas, os inibidores da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4), os análogos do peptídeo I semelhante ao glucagon (GLP-1), e os inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2 (SGLT-2)).¹

5.1. Metformina

A metformina (Figura 2) consiste numa biguanida cujo mecanismo de ação se baseia no aumento da sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos, melhorando desta forma, a internalização celular da glucose que se encontra na corrente sanguínea. Adicionalmente, conduz a uma diminuição da produção hepática de glucose e da sua absorção a nível intestinal.^{1,30}

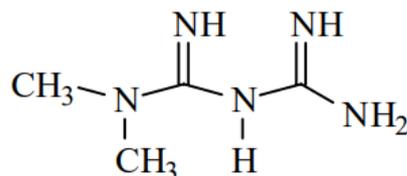


Figura 2 – Estrutura química da metformina.

Para além de diminuir os níveis plasmáticos de glucose, a metformina também melhora o perfil lipídico, reduz a adesão de células inflamatórias ao endotélio e exerce propriedades anti-inflamatórias, inibindo a sinalização NF-κB, bem como as citocinas pró-inflamatórias em diferentes tipos de células. Desta forma, há uma redução da expressão de marcadores microgliais e de astrócitos. Tem, também, propriedades anti-apoptóticas e antioxidativas.^{1,3,8}

Um dos principais mecanismos de ação deste fármaco consiste na inibição do complexo I da cadeia transportadora de eletrões que é responsável pela respiração mitocondrial, conduzindo a um défice energético e, conseqüentemente, à ativação da via AMPK. Esta via tem uma elevada importância na regulação dos sistemas intracelulares, incluindo o metabolismo lipídico, a absorção celular de glucose e a biogénese de mitocôndrias.⁸ A desregulação da AMPK está associada a resistência à insulina e a neuroinflamação, ambas características da DMT2.³

Um estudo conduzido em células precursoras neuronais de origem humana, indicou que a ativação da AMPK pela metformina conduziu a neuroproteção, através da diminuição da deposição da proteína Aβ.⁵² Por sua vez, a ativação da AMPK também leva à inibição da via da proteína alvo da rapamicina nos mamíferos (mTOR), promovendo a autofagia de oligómeros de Aβ, evitando, desta forma, a progressão do declínio cognitivo (Figura 3). Adicionalmente, a ativação desta via reduz a lesão neuronal induzida pela privação de oxigénio-glucose, através da diminuição da fosforilação do recetor de insulina, contribuindo para a sobrevivência neuronal.¹ Além disso, num ensaio conduzido num modelo celular com resistência à insulina, a metformina diminuiu a atividade proteica da BACE-1, a qual está envolvida na clivagem da

PPA β e na consequente formação de A β , originando uma diminuição dos níveis de A β na região do hipocampo.⁵³ Cumulativamente, foi verificado, em neurónios primários corticais de rato, que a metformina contribuiu para a redução da fosforilação da proteína tau através da promoção da atividade da PP2A, enzima responsável pelo processo de desfosforilação da proteína tau (Figura 3).⁵⁴

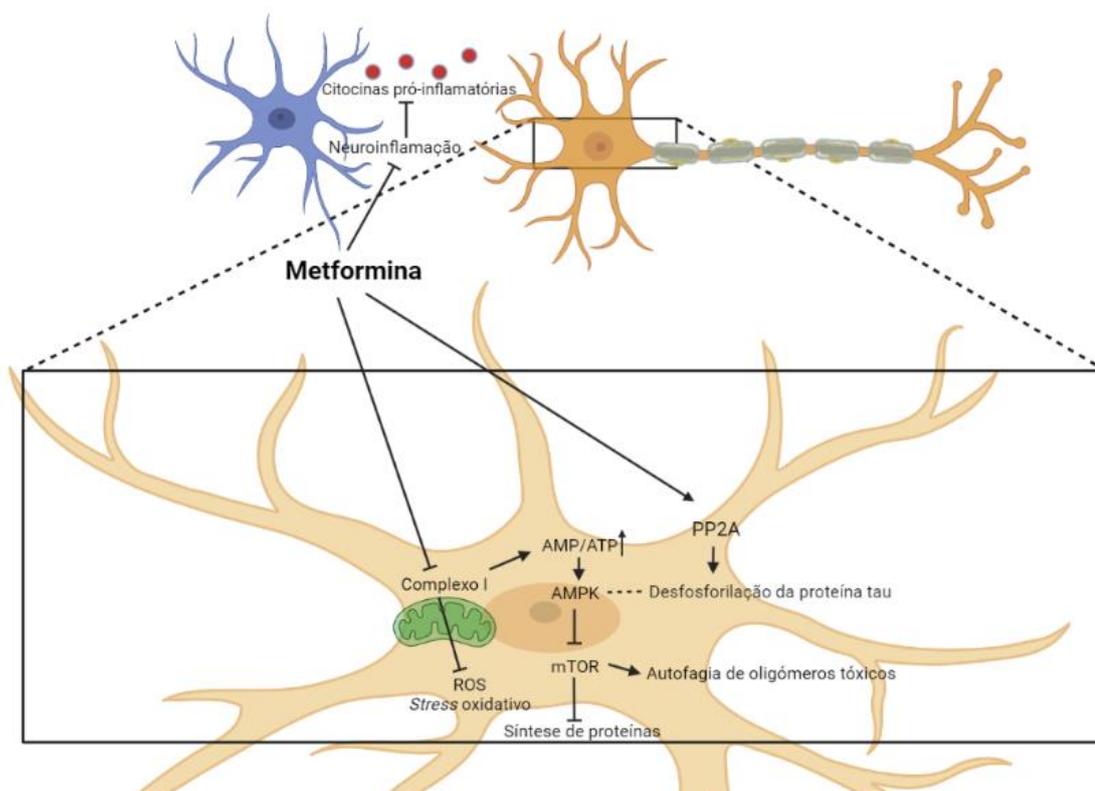


Figura 3 – Alvos celulares da metformina. Este fármaco inibe o complexo I mitocondrial, aumentando o rácio AMP/ATP, o que gera um défice de energia. Desta forma, a AMPK é ativada, inibindo a sinalização da mTOR. Além disso, a metformina também tem a capacidade de ativar a PP2A e de inibir os processos neuroinflamatórios. Os resultados destes eventos são: a redução da produção de citocinas pró-inflamatórias e de espécies reativas de oxigênio, a diminuição do stress oxidativo e o aumento da autofagia de oligómeros tóxicos (Adaptado de ROTERMUND, C. *et al.*, 2018).³

A metformina também atua na via da AChE. De acordo com um ensaio desenvolvido por SALIU e colaboradores, a administração do fármaco em ratos com DMT2 induzida por estreptozotocina (um antibiótico que destrói as células pancreáticas), diminuiu a atividade da AChE, aumentando a quantidade de acetilcolina disponível, a qual corresponde ao principal neurotransmissor envolvido no processo de aprendizagem e memória e se encontra em baixas quantidades na DA.⁵⁵

A biodisponibilidade deste fármaco após administração oral é baixa (cerca de 40-60 %), pelo que o uso de um pró-fármaco seria mais adequado para aumentar a sua absorção oral.

No futuro poderá ser desenvolvido um pró-fármaco que seja estável na circulação sistêmica e que utilize transportadores presentes na BHE, aumentando a absorção de metformina no cérebro.^{3,4,8} Um outro aspeto relativo ao uso de metformina é o facto do seu mecanismo de ação no cérebro ainda não estar bem esclarecido, pelo que são necessários estudos mais aprofundados para obter a dose de metformina que é necessária e em que regiões do cérebro.⁸

Apesar da maior parte do retorno acerca do uso de metformina em pacientes com demência, com ou sem DMT2, ser positivo, há resultados contraditórios, pelo que a terapêutica com este fármaco ainda não foi aceite. São necessários mais estudos a longo prazo, uma vez que os resultados são influenciados por vários fatores, incluindo a doença e os processos patológicos envolvidos, os modelos usados e o tempo de duração do estudo.³ Pensa-se que os efeitos da metformina no desempenho cognitivo dos pacientes possam ser influenciados pelos défices de vitamina B12, induzidos pelo fármaco. No entanto, de acordo com resultados de um estudo clínico, esta condição pode ser atenuada através do uso de suplementos à base vitamina B12 e cálcio.⁵⁶

Atualmente, encontra-se a decorrer um ensaio clínico randomizado controlado de fase II/III, intitulado de “Metformin in Alzheimer's Dementia Prevention”, dirigido pela Universidade da Columbia. Este estudo baseia-se na administração inicial de 500 mg diários de metformina de longa ação a um grupo de voluntários e do respetivo placebo ao outro grupo. A administração pode alcançar um máximo de 2000 mg de fármaco por dia, com um aumento de dose de 500 mg a cada 10 dias, sendo que a dose máxima será atingida durante um período de titulação, realizado no primeiro mês do estudo. O fármaco em questão será administrado a 370 pessoas de ambos os sexos, com idades compreendidas entre os 55 e 90 anos, que apresentem peso excessivo ou obesidade e deteção de défice cognitivo ligeiro (MCI) precoce ou tardio, sem diagnóstico prévio de diabetes e não sujeitas a qualquer tipo de tratamento com metformina. O ensaio clínico teve início a 4 de janeiro de 2021 e será concluído a 30 de abril de 2024, tendo como objetivo avaliar as mudanças ocorridas no cérebro com DA, relativamente à proteína A β e tau, assim como da espessura cortical e do volume da substância branca.⁵⁷

5.2. Insulina

A insulina corresponde a um peptídeo libertado pelo pâncreas e com um papel fundamental na regulação do metabolismo da glucose nos tecidos periféricos. Contudo, a sua ação multifatorial no cérebro ainda não está bem estabelecida. Há evidências de que esta

hormona contribui para a síntese de energia a nível cerebral, aumenta a viabilidade sináptica e a renovação de neurotransmissores como a dopamina. Também influencia a eliminação da proteína A β e a fosforilação da tau, além de modular a função vascular, o metabolismo lipídico e a inflamação. Desta forma, a desregulação da insulina pode contribuir para a neurodegeneração, pelo que esta hormona faz parte dos antidiabéticos em estudo para utilização na terapêutica da DA.^{1,58}

Sabe-se que a insulina constitui um componente essencial no hipocampo para a realização dos processos de memória. Assim, estudos demonstraram que a administração intracerebroventricular de insulina conduziu a melhorias cognitivas e a um decréscimo da quantidade de proteína A β em ratos com disfunção cognitiva induzida por estreptozotocina, que se caracterizava por elevados níveis de depósitos de A β .⁵⁹ Um outro estudo *in vivo*, conduzido em ratos com DA induzida, demonstrou que a administração intra-hipocampal de insulina induziu um efeito anti-apoptótico, que se justificou pela ativação de cinases hipocampais, as quais são responsáveis pelo controlo da apoptose neuronal. Também conduziu à melhoria da função de memória através da diminuição da quantidade de proteína A β no hipocampo, aumento da plasticidade sináptica e redução do *stress* oxidativo.⁶⁰

A administração sistémica de insulina também melhora a memória espacial e verbal em pacientes com DA mas, por outro lado, está associada a um aumento do risco de hipoglicemia e pode ser ineficaz devido à dificuldade em atravessar a BHE. A fim de ultrapassar esta adversidade, surgiu a administração intranasal de insulina, que é direcionada ao cérebro e que tem demonstrado ser efetiva.⁵⁸ Um ensaio clínico controlado por placebo foi conduzido em 60 participantes em fase inicial de DA ou com MCI durante dois anos. Consistiu na administração intranasal de insulina detemir ou de placebo. O fármaco poderia ser administrado numa dose baixa (20 UI) ou numa dose alta (40 UI), durante 21 dias. Verificaram-se melhores resultados nos pacientes com DA ou MCI administrados com 40 UI, nomeadamente, melhorias na memória verbal em pacientes com ApoE ϵ 4 e melhorias na memória de trabalho verbal e visuoespacial em todos os participantes.⁶¹ Como os resultados foram promissores, foi realizado um ensaio clínico aleatório controlado para verificar se estes persistiam com a administração de insulina de ação prolongada e se eram semelhantes aos resultados obtidos com insulina regular. Este ensaio teve a duração de quatro meses e verificou-se que a memória dos pacientes melhorou após dois e, consecutivamente, quatro meses de uso de insulina regular, comparativamente ao placebo. Também se verificou que o tratamento associado à insulina regular demonstrou uma preservação do volume cerebral nos pacientes com MCI, além de uma redução da quantidade de proteína tau e A β .⁶²

Um dos fatores que influencia o resultado da administração de insulina intranasal é a presença do ApoEε4, havendo, geralmente, melhores resultados na ausência deste. Apesar de ainda não serem conhecidos os mecanismos nos humanos que estão subjacentes às diferenças de resposta observadas, estudos *in vitro* e em ratos demonstraram que a resposta à insulina cerebral poderá ser modulada pelo ApoEε4, através do isolamento dos IR no compartimento endossômico neuronal, conduzindo a problemas na sinalização da insulina.^{1,63}

5.3. Sulfonilureias

As sulfonilureias são uma classe de fármacos que estimula a secreção de insulina através da interação com os canais de potássio ATP-dependentes do pâncreas, os quais também podem ser encontrados nos neurónios.¹

Um estudo recente com glibenclamida (Figura 4), realizado em ratos com DMT2 induzida, demonstrou uma redução da expressão de RAGE na BHE e de RAGE associado ao transporte de Aβ da corrente sanguínea para o cérebro, além da eliminação da sinalização NF-κB, comparativamente aos animais de controlo. Consequentemente, ocorreu uma redução da quantidade de proteína Aβ no hipocampo e da apoptose neuronal. Também melhorou a plasticidade sináptica, conduzindo a uma maior capacidade de aprendizagem e de memória.⁶⁴

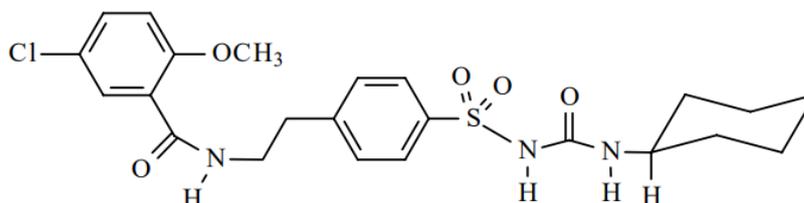


Figura 4 – Estrutura química da glibenclamida.

Num estudo prospetivo de coorte conduzido em indivíduos sem diagnóstico de demência, mas com DMT2, verificou-se que a toma de metformina, juntamente com uma sulfonilureia, diminuiu o risco de demência em 35 % ao longo de 8 anos, comparativamente a pacientes que não tomavam nenhum fármaco anti-hiperglicémico.⁶⁵ Além disso, num estudo retrospectivo de coorte, realizado em pacientes com mais de 65 anos e com DMT2, foi observado um menor risco de desenvolvimento de DA em pacientes com idade inferior a 75 anos que tomavam metformina, relativamente aqueles que tomavam sulfonilureias. O facto de não se ter verificado diferenças de resultado em pacientes com idade superior a 75 anos, pode

ser explicado pelo facto destes últimos apresentarem mais comorbilidades, incluindo comprometimento cognitivo e doença microvascular, o que contribui para um maior risco de demência, atenuando, desta forma, o efeito dos fármacos.⁶⁶ Apesar da metformina ter demonstrado melhores resultados, incluindo uma melhor neuroproteção relativamente às sulfonilureias, há algumas condições que devem ser tidas em conta nos pacientes sujeitos à toma de metformina. Nomeadamente, estes devem ser mais jovens, com melhor função renal e com menos comorbilidades, relativamente aos pacientes que podem tomar sulfonilureias.⁶⁶ Assim, em pacientes que apresentem essas condições, é preferível a toma de sulfonilureias.

Desta forma, são necessários mais estudos a fim de se compreender melhor os mecanismos moleculares de ação das sulfonilureias, particularmente no SNC e em pacientes com DA.¹

5.4. Glitazonas

Uma outra classe de fármacos antidiabéticos que tem sido alvo de estudos, como potencial terapêutica da DA, são as glitazonas, que exercem a sua função através da ativação de um recetor nuclear, o recetor ativado por proliferador de peroxissoma γ (PPAR γ), o qual tem um papel importante em várias patologias, incluindo o cancro, a aterosclerose e a inflamação.⁶⁷ Os fármacos agonistas do PPAR γ atuam diminuindo o *stress* oxidativo, além de terem uma ação anti-inflamatória e sensibilizadora de insulina. Desta forma, acredita-se que possam controlar a proliferação da proteína A β , diminuindo o risco de neurodegeneração em pacientes com DA.^{1,30} Também atuam na inibição da neoglicogénese hepática, conduzindo ao aumento da sensibilidade do músculo esquelético e do tecido adiposo à insulina. Assim, há um maior controlo glicémico e uma redução dos níveis circulantes de insulina.¹

Estudos conduzidos em ratos com défice de memória espacial, induzido por estreptozotocina, demonstraram que a pioglitazona (Figura 5A) melhora o declínio cognitivo, verificando-se uma redução do *stress* oxidativo e aumento da sensibilidade à insulina.⁶⁸ Já em estudos *in vitro* mais recentes, num modelo celular neuronal com a proteína tau sobreexpressa, a pioglitazona reduziu os níveis de proteína tau total e fosforilada, através da inativação da GSK-3 β .⁶⁷ Cumulativamente, foi verificado numa meta-análise que a pioglitazona poderá conduzir a melhorias cognitivas em pacientes num estado leve a moderado da DA.⁶⁹ Num estudo piloto com pioglitazona, em pacientes com DA e DMT2, a toma de 15-30 mg de fármaco durante seis meses foi bem tolerada, melhorando a cognição e a circulação cerebral no lobo parietal, comparativamente ao grupo de controlo.⁷⁰

Um outro fármaco agonista do PPAR γ , a rosiglitazona (Figura 5B), também tem demonstrado bons resultados em ensaios clínicos. Num ensaio clínico desenvolvido em 30 pacientes com MCI ou num estado inicial de DA, foram administrados 4 mg de rosiglitazona por dia, durante um período de 4 a 6 meses. Concluiu-se que houve uma melhoria na recuperação da memória e na atenção, comparativamente aos pacientes do grupo de controlo. No entanto, o número de participantes foi baixo e bastante homogêneo,⁷¹ pelo que há a necessidade de realização de ensaios com um maior número de participantes.

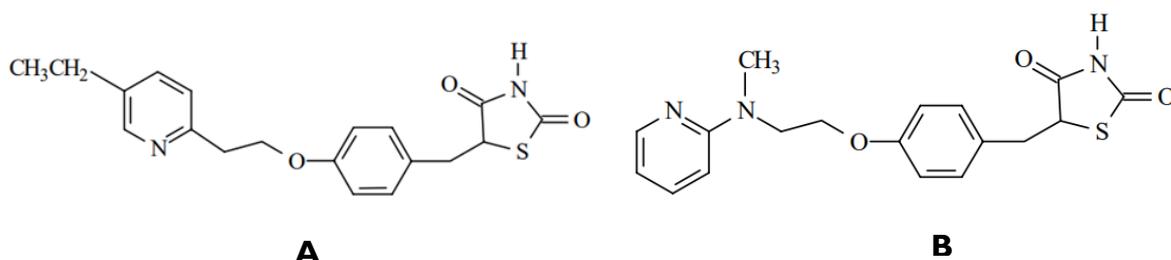


Figura 5 – Estrutura química da **A** – pioglitazona e **B** – rosiglitazona.

Tem-se verificado que os pacientes com ApoE ϵ 4 ausente apresentam resultados mais favoráveis após a toma de agonistas do PPAR γ , relativamente a pacientes com ApoE ϵ 4. Além disso, os portadores de ApoE ϵ 4 apresentam disfunções mitocondriais mais acentuadas.⁷² Apesar dos resultados serem promissores, há discrepâncias. Num ensaio clínico de fase III com rosiglitazona, não houve efeitos na cognição, independentemente do genótipo dos pacientes. Deste modo, devido à falta de eficiência, o ensaio terminou mais cedo. Podemos concluir que ainda há pouca evidência de que este fármaco possa melhorar a sensibilidade à insulina no cérebro ou atuar como uma terapêutica eficaz na DA.⁷³

5.5. Inibidores da DPP-4

Os inibidores da DPP-4 têm como mecanismo de ação a inibição da degradação de incretinas, incluindo o peptídeo semelhante ao glucagon-I e o peptídeo gástrico inibitório, conduzindo à diminuição dos níveis de glucose no sangue, em jejum e após as refeições, sem influenciar o peso corporal ou o esvaziamento gástrico. Podem ser usados em monoterapia no controlo da DMT2 ou associados a outros fármacos, tendo como vantagem o baixo risco de induzir hipoglicemia,¹ a qual pode causar complicações graves, como arritmias, AVC, quedas e, ainda, problemas cognitivos nos idosos.⁷⁴

Estes fármacos têm apresentado resultados promissores em ensaios pré-clínicos com modelos de DA. Foi demonstrado que a administração de vildagliptina (Figura 6A) durante 21 dias, em ratos com resistência à insulina induzida pelo consumo de uma dieta rica em gorduras, melhorou a função cognitiva, mais especificamente a capacidade de aprendizagem e memória, através da diminuição da resistência à insulina neuronal e periférica e de melhorias na função mitocondrial do cérebro.⁷⁵ Num outro ensaio realizado em ratos com DA induzida, a terapia com linagliptina (Figura 6B) ao longo de 8 semanas, demonstrou melhorias dos problemas cognitivos. Verificou-se uma redução do *stress* oxidativo e da neuroinflamação e, ainda, dos depósitos de A β e de tau hiperfosforilada, conduzindo a um aumento da capacidade de memória e atenção.⁷⁶

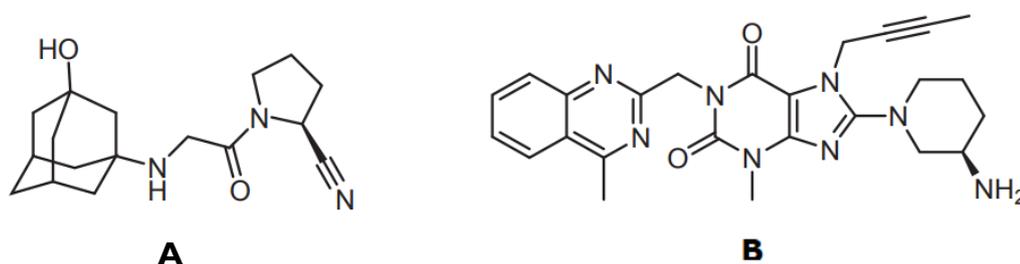


Figura 6 – Estrutura química da **A** – vildagliptina e **B** – linagliptina.

Há poucos resultados de ensaios clínicos com inibidores da DPP-4, mas os resultados têm sido favoráveis. Segundo um ensaio prospetivo e observacional realizado com sitagliptina (Figura 7), durante 6 meses, verificou-se que este fármaco demonstrou efeitos semelhantes aos da metformina e da insulina no controlo glicémico em idosos diabéticos, com ou sem DA, com melhorias da função cognitiva nos pacientes com DA. Contudo, são necessários mais ensaios clínicos randomizados para apoiar estes resultados.⁷⁴

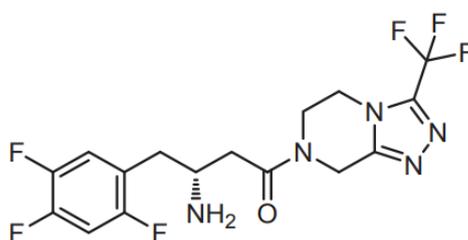


Figura 7 – Estrutura química da sitagliptina.

5.6. Análogos do GLP-1 e Inibidores do SGLT-2

O GLP-1 consiste num peptídeo formado a partir da proteína precursora do glucagon, sendo que é degradado pela enzima DPP-4. Atua através da estimulação da expressão do gene da insulina, aumentando a concentração desta e inibe a libertação de glucagon pelo pâncreas,

conduzindo a uma redução dos níveis de glucose na corrente sanguínea. É, ainda, responsável por promover o aumento da sensibilidade periférica à insulina.

Similarmente à insulina, os análogos do GLP-I estimulam o desenvolvimento neuronal e apresentam uma ação neuroprotetora contra o *stress* oxidativo.⁷⁷ Num estudo conduzido em ratos transgênicos com DA induzida, foi demonstrado que a administração intraperitoneal de exenatido melhorou a memória espacial e diminuiu a apoptose neuronal no hipocampo desses animais.⁷⁸ Noutro ensaio, procedeu-se à administração de liraglutido subcutaneamente, em ratos com DMT2 induzida. Sabe-se que o liraglutido tem a capacidade de atravessar a BHE, pelo que culminou em melhorias na sensibilidade à insulina periférica e cerebral e na diminuição da hiperfosforilação da proteína tau.⁷⁹ Também foi demonstrado que o liraglutido melhorou a função de memória em ratos com DA induzida, através da diminuição da quantidade de placas senis no córtex, assim como da neuroinflamação.⁸⁰ Um estudo clínico randomizado, controlado por placebo, demonstrou que a administração de liraglutido durante 26 semanas melhorou o metabolismo da glucose e o declínio cognitivo em pacientes com DA, comparativamente ao grupo de controlo. No entanto, não foram observadas diferenças relativamente à deposição de A β , entre os dois grupos.⁸¹

Os inibidores do SGLT-2 atuam através da inibição da absorção renal de glucose pelo SGLT-2, o qual é expresso, exclusivamente, no rim. Neste sentido, ocorre um aumento da excreção renal de glucose em condições de hiperglicemia, sem influenciar a secreção de insulina.¹ Estudos computacionais de acoplamento molecular demonstraram que a dapagliflozina (Figura 8A) pode atuar como inibidora da AChE, conduzindo ao aumento da quantidade de acetilcolina na fenda sináptica.⁸² Noutro ensaio, realizado em ratos com DA induzida, concluiu-se que a empagliflozina (Figura 8B) preveniu o declínio cognitivo nesses animais, através da diminuição do *stress* oxidativo cerebral e do aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro, o qual tem um papel relevante na neurogênese e sobrevivência neuronal.⁸³ Neste momento encontra-se a decorrer um ensaio clínico de fase I/II com dapagliflozina, a fim de avaliar a ação deste fármaco em pacientes com DA. Tem data de término prevista para 2022.⁸⁴

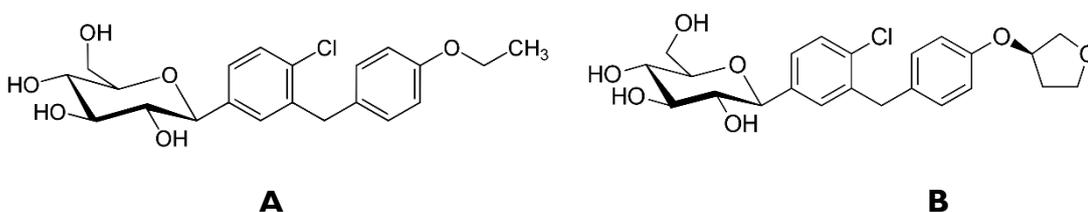


Figura 8 – Estrutura química da **A** – dapagliflozina e **B** – empagliflozina.

6. Conclusão e perspectivas futuras

A DA consiste, fundamentalmente, numa doença metabólica na qual a utilização de glucose pelo cérebro para a produção de energia está afetada. Como a esperança média de vida tem vindo a aumentar, as doenças relacionadas com o envelhecimento tornaram-se mais prevalentes, incluindo a DMT2 e a DA. Assim, em termos de saúde pública, estas doenças implicam elevados custos económicos e sociais, que tendem a crescer nas próximas décadas. Apesar de estarmos perante grandes avanços científicos, ainda não se conhece totalmente a fisiopatologia da DA, não sendo possível diagnosticar a doença precocemente, devido à inexistência de biomarcadores suficientemente sensíveis e específicos.

A DMT2 tem sido reconhecida como um fator de risco importante no desenvolvimento de demência, podendo estar na origem da DA. Assim, existe uma relação entre alguns dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nestas doenças, tais como o aumento dos processos inflamatórios e do *stress* oxidativo, problemas na sinalização da insulina, metabolismo da glucose alterado e disfunção mitocondrial, os quais apresentam um elevado impacto na função cognitiva. O ponto fulcral desta relação é a insulino-resistência. Sabe-se que, do mesmo modo que existe esta resistência nos tecidos periféricos na DMT2, quando da DA também ocorre uma diminuição da sensibilidade à hormona no SNC, desencadeando processos neurodegenerativos. Deste modo, é iniciada uma série de mecanismos comprometedores das funções da glia e dos neurónios, ocorrendo uma redução da homeostase dos neurotransmissores, o que culmina na acumulação de NFTs e placas senis de A β . Por esta razão, foi proposto o termo “Diabetes Tipo 3”, o qual ainda gera controvérsia.

Com isto, algumas medidas não farmacológicas, podem ser úteis na diminuição da resistência à insulina, incluindo a prática de uma alimentação equilibrada e de exercício físico. Por outro lado, vários fármacos antidiabéticos, incluindo a metformina, a insulina, as sulfonilureias, as glitazonas, os inibidores da DPP-4, os análogos do GLP-1 e os inibidores do SGLT-2 podem conferir neuroproteção através de diversos mecanismos, os quais ainda não estão bem estabelecidos.

Após a realização de vários estudos, estes fármacos aparentam ser terapias promissoras. No entanto, os resultados não são consensuais. Além disso, como a DMT2 e a DA apresentam progressão a longo prazo, são necessários estudos mais aprofundados e durante um maior período de tempo, para demonstração da eficácia e da relação benefício-risco dos fármacos antidiabéticos.

7. Referências Bibliográficas

1. BOCCARDI, V., MURASECCO, I., MECOCCI, P., - **Diabetes drugs in the fight against Alzheimer's disease.** Ageing Research Reviews. 54 (2019) 100936.
2. JAYARAJ, R. L., AZIMULLAH, S., BEIRAM, R. - **Diabetes as a risk factor for Alzheimer's disease in the Middle East and its shared pathological mediators.** Saudi Journal of Biological Sciences. 27:2 (2020) 736–750.
3. ROTERMUND, C., MACHETANZ, G., FITZGERALD, J. C. - **The therapeutic potential of metformin in neurodegenerative diseases.** Frontiers in Endocrinology. 9 (2018).
4. CAMPBELL, J. M., STEPHENSON, M. D., DE COURTEN, B., CHAPMAN, I., BELLMAN, S. M., AROMATARIS, E. - **Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Journal of Alzheimer's Disease. 65:4 (2018) 1225–1236.
5. BIESELS, G. J. - **Cognitive decline and dementia in diabetes: mechanisms and clinical implications.** Physiology & behavior. 176:10 (2017) 139–148.
6. ARTASENSI, A., PEDRETTI, A., VISTOLI, G. FUMAGALLI, L. - **Type 2 diabetes mellitus: A review of multi-target drugs.** Molecules. 25:8 (2020) 1–20.
7. NGUYEN, T., TA, Q., NGUYEN, T. K., NGUYEN, T. T., GIAU, V. - **Type 3 diabetes and its role implications in alzheimer's disease.** International Journal of Molecular Sciences. 21:9 (2020) 1–16.
8. MARKOWICZ-PIASECKA, M., SIKORA, J., SZYDŁOWSKA, A., SKUPIEŃ, A., MIKICIUK-OLASIK, E., HUTTUNEN, K. M. - **Metformin – a Future Therapy for Neurodegenerative Diseases.** Pharmaceutical Research. 34:12 (2017) 2614–2627.
9. SHIEH, J. C., HUANG, P., LIN, Y. - **Alzheimer's Disease and Diabetes: Insulin Signaling as the Bridge Linking Two Pathologies.** (2020) 1966–1977.
10. JAVEED, N., MATVEYENKO, A. V. - **Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus.** Physiology. 33:2 (2018) 138–150.
11. KAHN, S. E., COOPER, M. E., PRATO, S. - **Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future.** The Lancet. 383:9922 (2014) 1068–1083.
12. CHATTERJEE, S., MUDHER, A. - **Alzheimer's disease and type 2 diabetes: A critical assessment of the shared pathological traits.** Frontiers in Neuroscience. 12 (2018).

13. HOOGWERF, B. J. - **Type of diabetes mellitus: Does it matter to the clinician?** Cleveland Clinic Journal of Medicine. 87:2 (2020) 100–108.
14. SHULMAN, G. I. - **Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease.** New England Journal of Medicine. 371:12 (2014) 1131–1141.
15. FASELIS, C., KATSIMARDOU, A., IMPRIALOS, K., DELIGKARIS, P., DIMITRIADIS, K. - **Microvascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus.** Cvd (2020) 117–124.
16. PAN, A., SCHERNHAMMER, E. S., SUN, Q., HU, F. B. - **Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: Two prospective cohort studies in women.** PLoS Medicine. 8:12 (2011).
17. JAYARAMAN, A., PIKE, C. J. - **Alzheimer’s disease and type 2 diabetes: Multiple mechanisms contribute to interactions topical collection on pathogenesis of type 2 diabetes and insulin Resistance.** Current Diabetes Reports. 14:4 (2014).
18. JAMES, B. D., LEURGANS, S. E., HEBERT, L. E., SCHERR, P. A., YAFFE, K., BENNETT, D. A. - **Contribution Of Alzheimer disease to mortality in the United States.** Neurology. 82:12 (2014) 1045-1050.
19. LEE, H. J., SEO, H. I., CHA, H. Y., YANG, Y. J., KWON, S. H., YANG, S. J. - **Diabetes and Alzheimer’s Disease: Mechanisms and Nutritional Aspects.** Clinical Nutrition Research. 7:4 (2018) 229.
20. FAGAN, A. M., ROE, C. M., XIONG, C., MINTUN, M. A., MORRIS, J. C., HOLTZMAN, D. M. - **Cerebrospinal fluid tau/ β -amyloid₄₂ ratio as a prediction of cognitive decline in nondemented older adults.** Archives of Neurology. 64:3 (2007) 343–349.
21. FIORE, V., ROSA A., FALASCA P., MARCI, M., GUASTAMACCHIA, E., LICCHELLI, B., GIAGULLI, V. A., DE PERGOLA, G., POGGI, A., TRIGGIANI, V. - **Focus on the Correlations between Alzheimer’s Disease and Type 2 Diabetes.** Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets. 19:5 (2019) 571–579.
22. MORAN, C., BEARE, R. PHAN, T. G., BRUCE, D. G., CALLISAYA, M. L., SRIKANTH, V. - **Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration.** Neurology. 85:13 (2015) 1123–1130.
23. RENO, C. M., PUENTE, E. C., SHENG, Z., DAPHNA-IKEN, D., BREE, A. J., ROUTH, V. H., KAHN, B. B., FISHER, S. J. - **Brain GLUT4 knockout mice have impaired glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, and impaired hypoglycemic counterregulation.** Diabetes. 66:3 (2017) 587–597.

24. BLÁZQUEZ, E., VELÁZQUEZ, E., HURTADO-CARNEIRO, V., RUIZ-ALBUSAC, J. M. - **Insulin in the brain: Its pathophysiological implications for states related with central insulin resistance, type 2 diabetes and alzheimer's disease.** *Frontiers in Endocrinology*. 5 (2014) 1–21.
25. DYER, A. H., VAHDATPOUR, C., SANFELIU, A., TROPEA, D. - **The role of Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) in brain development, maturation and neuroplasticity.** *Neuroscience*. 325 (2016) 89–99.
26. WILLIAMSON, R., MCNEILLY, A., SUTHERLAND, C. - **Insulin resistance in the brain: An old-age or new-age problem?** *Biochemical Pharmacology*. 84:6 (2012) 737–745.
27. BOUCHER, J., KLEINRIDDER, A., KAHN, C. R. - **Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States.** *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2014. 6 (2014) a009191.
28. NETH, B. J., CRAFT, S. - **Insulin resistance and Alzheimer's disease: Bioenergetic linkages.** *Frontiers in Aging Neuroscience*. 9 (2017) 1–20.
29. GASPARINI, L., GOURAS, G. K. WANG, R., GROSS, R. S., BEAL, M. F., GREENGARD, P., XU, H. - **Stimulation of β -amyloid precursor protein trafficking by insulin reduces intraneuronal β -amyloid and requires mitogen-activated protein kinase signaling.** *Journal of Neuroscience*. 21:8 (2001) 2561–2570.
30. BAGLIETTO-VARGAS, D., SHI, J., YAEGER, D. M., AGER, R., LAFERLA, F. M. - **Diabetes and Alzheimer's disease crosstalk.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 64 (2016) 272–287.
31. LI, S., HONG, S., SHEPARDSON, N. E., WALSH, D. M., SHANKAR, G. M., SELKOE, D. - **Soluble Oligomers of Amyloid β Protein Facilitate Hippocampal Long-Term Depression by Disrupting Neuronal Glutamate Uptake.** *Neuron*. 62:6 (2009)788–801.
32. MIKLOSSY, J., QING, H., RADENOVIC, A., KIS, A., VILENO, B., LÁSZLÓ, F., MILLER, L., MARTINS, R. N., WAEBER, G., MOOSER, V., BOSMAN, F., KHALILI, K., DARBINIAN, N., MCGEER, P. L. - **Beta amyloid and hyperphosphorylated tau deposits in the pancreas in type 2 diabetes.** *Neurobiology of Aging*. 31:9 (2010) 1503–1515.
33. IQBAL, K., LIU, F., GONG, C. X., GRUNDKE-IQBAL, I. - **Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies.** *Current Alzheimer Research*. 7:8 (2010) 656–664.
34. SUN, A., LUI M., NGUYEN, X., V., BING, G. - **p38 MAP kinase is activated at early stages in Alzheimer's disease brain.** *Experimental Neurology*. 183:2 (2003) 394–405.

35. TERWEL, D., MUYLLAERT, D., DEWACHTER, I., BORGHGRAEF, P., CROES, S., DEVIJVER, H., VAN LEUVEN, F. - **Amyloid activates GSK-3 β to aggravate neuronal tauopathy in bigenic mice.** *American Journal of Pathology*. 172:3 (2008) 786–798.
36. ZHANG, Y., - **Diabetes mellitus and Alzheimer ' s disease : GSK-3 β as a potential link.** *Behavioural Brain Research*. 39 (2018) 57–65.
37. TALESKI, G., SONTAG, E., - **Protein phosphatase 2A and tau : an orchestrated ' Pas de Deux '.** *Febs press*. 592 (2018) 1079–1095.
38. CHENG, C. M., TSENG, V., WANG, J., WANG, D., MATYAKHINA, L., BONDY, C. A. - **Tau is hyperphosphorylated in the insulin-like growth factor-I null brain.** *Endocrinology*. 146:12 (2005) 5086–5091.
39. KUBIS-KUBIAK, A., DYBA, A., PIWOWAR, A. - **The Interplay between Diabetes and Alzheimer ' s Disease — In the Hunt for Biomarkers.** *International Journal of Molecular Sciences*. (2020).
40. JUNG, H. J., KIM, Y. J., EGGERT, S., CHUNG, K. C., CHOI, K. S., PARK, S. A. - **Age-dependent increases in tau phosphorylation in the brains of type 2 diabetic rats correlate with a reduced expression of p62.** *Experimental Neurology*. 248 (2013) 441–450.
41. RÖNNBÄCK, A., PAVLOV, P. F., MANSORY, M., GONZE, P., MARLIÈRE, N., WINBLAD, B., GRAFF, C., BEHBAHANI, H. - **Mitochondrial dysfunction in a transgenic mouse model expressing human amyloid precursor protein (APP) with the Arctic mutation.** *Journal of Neurochemistry*. 136:3 (2016) 497–502.
42. DHAWAN, G., FLODEN, A. M., COMBS, C. K. - **Amyloid- β oligomers stimulate microglia through a tyrosine kinase dependent mechanism.** *Neurobiology of Aging*. 33:10 (2012) 2247–2261.
43. CHEN, M., HUANG, N., LIU, J., HUANG, J., SHI, J., JIN, F. - **AMPK : A bridge between diabetes mellitus and Alzheimer ' s disease.** *Behavioural Brain Research*. 400 (2021) 113043.
44. MAIRET-COELLO, G., MAIRET-COELLO, G., COURCHET, J., PIERAUT, S., COURCHET, V., MAXIMOV, A., POLLEUX, F. - **The CAMKK2-AMPK Kinase Pathway Mediates the Synaptotoxic Effects of A β Oligomers through Tau Phosphorylation.** *Neuron*. 78:1 (2013) 94–108.
45. HOSOI, M., HORI, K., KONISHI, K., TANI, M., TOMIOKA, H., KITAJIMA, Y., AKASHI,

- N., INAMOTO, A., MINAMI, S., IZUNO, T., UMEZAWA, K. HORIUCHI, K., HACHISU, M. - **Plasma Cholinesterase Activity in Alzheimer's Disease.** *Neurodegenerative Diseases.* 15:3 (2015) 188–190.
46. MUSHTAQ, G., GREIG, N. H., KHAN, J. A., KAMAL, M. A. - HHS Public Access. (2018) 1–16.
47. VALENTE, T., GELLA, A., FERNÁNDEZ-BUSQUETS, X., UNZETA, M., DURANY, N. - **Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus.** *Neurobiology of Disease.* 37:1 (2010) 67–76.
48. DETURE, M. A., DICKSON, D. W. - **The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease.** *Molecular Neurodegeneration.* 14:1 (2019) 1–18.
49. PENG, B., CHEN, Z., MA, L., DAI, Y. - **Cerebral alterations of type 2 diabetes mellitus on MRI: A pilot study.** *Neuroscience Letters.* 606 (2015) 100–105.
50. MORAN, C., PHAN, T. G., CHEN, J., BLIZZARD, L., BEARE, R., VENN, A., MÜNCH, G., WOOD, A. G., FORBES, J., GREENAWAY, T. M., PEARSON, S., SRIKANTH, V. - **Brain atrophy in type 2 diabetes: Regional distribution and influence on cognition.** *Diabetes Care.* 36:12 (2013) 4036–4042.
51. WEINSTEIN, G., DAVIS-LOURDE, K. L., CONNER, S., HIMALI, J., BEISER, A. S., LEE, A., RAWLINGS, A. M., SEDAGHAT, S., DING, J., MOSHIER, E., VAN DUJIN, C. M., BEERI, M. S., SELVIN, E., ARFAN IKRAM, M., LAUNER, L. J., HAAN, M. N., SESHADRI, S. - **Association of metformin, sulfonylurea and insulin use with brain structure and function and risk of dementia and Alzheimer's disease: Pooled analysis from 5 cohorts.** *PLoS ONE.* 14:2 (2019) 1–18.
52. CHIANG, M. C., CHENG, Y. C., CHEN, S. J., YEN, C. H., HUANG, R. N. - **Metformin activation of AMPK-dependent pathways is neuroprotective in human neural stem cells against Amyloid-beta-induced mitochondrial dysfunction.** *Experimental Cell Research.* 347:2 (2016) 322–331.
53. HETTICH, M. M., MATTHES, F., RYAN, D. P., GRIESCHE, N., SCHRÖDER, S., DORN, S., KRAUß, S., EHNINGER, D. - **The anti-diabetic drug metformin reduces BACE1 protein level by interfering with the MIDI complex.** 9:7 (2014) 3–10.
54. KICKSTEIN, E., KRAUSS, S., THORNHILL, P., RUTSCHOW, D., ZELLER, R., SHARKEY, J., WILLIAMSON, R., FUCHS, M., KÖHLER, A., GLOSSMANN, H., SCHNEIDER, R.,

SUTHERLAND, C., SCHWEIGER, S. - **Biguanide metformin acts on tau phosphorylation via mTOR/protein phosphatase 2A (PP2A) signaling.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 107:50 (2010) 21830–21835.

55. SALIU, J. A., OBOH, G., OMOJOKUN, O. S., ROCHA, J., SCHETINGER, M., GUTERRIES, J., STEFANELLO, N., CARVALHO, F., SCHMATZ, R., MORSCH, V. M., BOLIGON, A. - **Effect of dietary supplementation of Padauk (*Pterocarpus soyauxii*) leaf on high fat diet/streptozotocin induced diabetes in rats' brain and platelets.** Biomedicine and Pharmacotherapy. 84:2016) 1194–1201.

56. MOORE, E. M., Mander, A. G., Ames, D., Kotowicz, M. A., Carne, R. P., Brodaty, H., Woodward, M., Boundy, K., Ellis, K. A., Bush, A. I., Faux, N. G., Martins, R., Szoeki, C., Rowe, C., Watters, D. A. - **Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin.** Diabetes Care. 36:10 (2013) 2981–2987.

57. COLUMBIA UNIVERSITY - **Metformin in Alzheimer's Dementia Prevention.** ClinicalTrials.gov, 23 de setembro de 2019, atualizado a 5 de maio de 2021. [Consultado a 20 de maio de 2021]. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04098666?term=metformin&cond=Alzheimer+Disease&draw=2&rank=1>>

58. KELLAR, D., CRAFT, S. - **Series Diabetes and brain health 4 Brain insulin resistance in Alzheimer ' s disease and related disorders : mechanisms and therapeutic approaches.** The Lancet Global Health. 4422:20 (2020) 1–9.

59. SHINGO, A. S., KANABAYASHI, T., KITO, S., MURASE, T. - **Intracerebroventricular administration of an insulin analogue recovers STZ-induced cognitive decline in rats.** Behavioural Brain Research. 241:1 (2013) 105–111.

60. GHASEMI, R., ZARIFKAR, A., RASTEGAR, K., MAGHSOUDI, N., MOOSAVI, M. - **Insulin protects against A β -induced spatial memory impairment, hippocampal apoptosis and MAPKs signaling disruption.** Neuropharmacology. 85 (2014) 113–120.

61. CLAXTON, A., ZARIFKAR, A., RASTEGAR, K., MAGHSOUDI, N., MOOSAVI, M. - **Long-acting intranasal insulin detemir improves cognition for adults with mild cognitive impairment or early-stage Alzheimer's Disease dementia.** Journal of Alzheimer's Disease. 44:3 (2015) 897–906.

62. CRAFT, S., CLAXTON, A., BAKER, L. D., HANSON, A. J., CHOLERTON, B., TRITTSCHUH, E. H., DAHL, D., CAULDER, E., NETH, B., MONTINE, T. J., JUNG, Y.,

- MALDJIAN, J., WHITLOW, C., FRIEDMAN, S., DE LA MONTE, S. - **Effects of Regular and Long-Acting Insulin on Cognition and Alzheimer's Disease Biomarkers: A Pilot Clinical Trial.** *Journal of Alzheimer's Disease.* 57:4 (2017) 1325–1334.
63. ZHAO, N., LIU, C., VAN INGELGOM, A. J., MARTENS, Y. A., LINARES, C., KNIGHT, J. A., PAINTER, M. M., SULLIVAN, P. M., BU, G. - **Apolipoprotein E4 Impairs Neuronal Insulin Signaling by Trapping Insulin Receptor in the Endosomes.** *Neuron.* 96:1 (2017) 115-129.
64. CHEN, F., DONG, R., ZHONG, K. L., GHOSH, A., TANG, S., LONG, Y., HU, M., MIAO, M. X., LIAO, J. M., SUN, H. B., KONG, L. Y., HONG, H. - **Antidiabetic drugs restore abnormal transport of amyloid- β across the blood-brain barrier and memory impairment in db/db mice.** *Neuropharmacology.* 101 (2016) 123–136.
65. HSU, C. C., WAHLQVIST, M. L., LEE, M. S., TSAI, H. N. - **Incidence of dementia is increased in type 2 diabetes and reduced by the use of sulfonylureas and metformin.** *Journal of Alzheimer's Disease.* 24:3 (2011) 485–493.
66. ORKABY, A. R., CHO, K., CORMACK, J., GAGNON, D. R., DRIVER, J. A. - **Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged 65 years with diabetes.** *Neurology.* 89:18 (2017) 1877–1885.
67. HAMANO, T., SHIRAFUJI, N., MAKINO, C., YEN, S. H., KANAAN, N. M., UENO, A., SUZUKI, J., IKAWA, M., MATSUNAGA, A., YAMAMURA, O., KURIYAMA, M., NAKAMOTO, Y. - **Pioglitazone prevents tau oligomerization.** *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 478:3 (2016) 1035–1042.
68. PATHAN, A. R., GAIKWAD, A. B., VISWANAD, B., RAMARAO, P. - **Rosiglitazone attenuates the cognitive deficits induced by high fat diet feeding in rats.** *European Journal of Pharmacology.* 589:1–3 (2008) 176–179.
69. CHENG, H., SHANG, Y., JIANG, L., SHI, T. L., WANG, L. - **The peroxisome proliferators activated receptor-gamma agonists as therapeutics for the treatment of Alzheimer's disease and mild-to-moderate Alzheimer's disease: A meta-analysis.** *International Journal of Neuroscience.* 126:4 (2016) 299–307.
70. DESOUZA, C. V., SHIVASWAMY, V. - **Pioglitazone in the Treatment of Type 2 Diabetes: Safety and Efficacy Review.** *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes.* 3 (2010) CMED.S5372.
71. WATSON, G. S., CHOLERTON, B. A., REGER, M. A., BAKER, L. D., PLYMATE, S. R.,

- ASTHANA, S., FISHEL, M. A., KULSTAD, J., GREEN, P. S., COOK, D. G., KAHN, S. E., KEELING, M. L., CRAFT, S. - **Preserved Cognition in Patients With Early Alzheimer Disease and Amnesic Mild Cognitive Impairment During Treatment With Rosiglitazone.** *The American Journal of Geriatric Psychiatry.* 13:11 (2005) 950–958.
72. RISNER, M. E., SAUNDERS, A. M., ALTMAN, J. F., ORMANDY, G. C., CRAFT, S., FOLEY, I. M., ZVARTAU-HIND, M. E., HOSFORD, D. A., ROSES, A. D. - **Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease.** *Pharmacogenomics Journal.* 6:4 (2006) 246–254.
73. HARRINGTON, C., SAWCHAK, S., CHIANG, C., DAVIES, J., DONOVAN, C., SAUNDERS, A. M., IRIZARRY, M., JETER, B., ZVARTAU-HIND, M., VAN DYCK, C., GOLD, M. - **Rosiglitazone Does Not Improve Cognition or Global Function when Used as Adjunctive Therapy to AChE Inhibitors in Mild-to-Moderate Alzheimers Disease: Two Phase 3 Studies.** *Current Alzheimer Research.* 8:5 (2011) 592–606.
74. ISIK, A. T., SOYSAL, P., YAY, A., USAREL, C. - **The effects of sitagliptin, a DPP-4 inhibitor, on cognitive functions in elderly diabetic patients with or without Alzheimer's disease.** *Diabetes Research and Clinical Practice.* 123 (2017) 192–198.
75. PIPATPIBOON, N., PINTANA, H., PRATCHAYASAKUL, W., CHATTIPAKORN, N., CHATTIPAKORN, S. C. - **DPP4-inhibitor improves neuronal insulin receptor function, Brain mitochondrial function and cognitive function in rats with insulin resistance induced by high-fat diet consumption.** *European Journal of Neuroscience.* 37:5 (2013) 839–849.
76. KOSARAJU, J., HOLSINGER, R. M., GUO, L., TAM, K. Y. - **Linagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, Mitigates Cognitive Deficits and Pathology in the 3xTg-AD Mouse Model of Alzheimer's Disease.** *Molecular Neurobiology.* 54:8 (2017) 6074–6084.
77. SALCEDO, I., TWEEDIE, D., LI, Y., GREIG, N. H. - **Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: An emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders.** *British Journal of Pharmacology.* 166:5 (2012) 1586–1599.
78. BOMFIM, T. R., FORNY-GERMANO, L., SATHLER, L. B., BRITO-MOREIRA, J., HOUZEL, J. C., DECKER, H., SILVERMAN, M. A., KAZI, H., MELO, H., MCCLEAN, P., HOLSCHER, C., ARNOLD, S., TALBOT, K., KLEIN, W., MUNOZ, D., FERREIRA, S. T., DE FELICE, F. G. - **An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling**

caused by **Alzheimer's disease-associated A β oligomers**. *Journal of Clinical Investigation*. 122:4 (2012) 1339–1353.

79. YANG, Y., ZHANG, J., MA, D., ZHANG, M., HU, S., SHAO, S., GONG, C. X. - **Subcutaneous administration of liraglutide ameliorates alzheimer-associated tau hyperphosphorylation in rats with type 2 diabetes**. *Journal of Alzheimer's Disease*. 37:3 (2013) 637–648.

80. MCCLEAN, P. L., PARTHSARATHY, V., FAIVRE, E., HOLSCHER, C. - **The diabetes drug liraglutide prevents degenerative processes in a mouse model of Alzheimer's disease**. *Journal of Neuroscience*. 31:17 (2011) 6587–6594.

81. GEJL, M. GJEDDE, A., EGEFJORD, L., MØLLER, A., HANSEN, S. B., VANG, K., RODELL, A., BRÆNDGAARD, H., GOTTRUP, H., SCHACHT, A., MØLLER, N., BROCK, B., RUNGBY, J. - **In Alzheimer's disease, 6-month treatment with GLP-1 analog prevents decline of brain glucose metabolism: Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial**. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 8:MAY (2016) 1–10.

82. SHAIKH, S., RIZVI, S. M., SHAKIL, S., RIYAZ, S., BISWAS, D., JAHAN, R. - **Forxiga (dapagliflozin): Plausible role in the treatment of diabetes-associated neurological disorders**. *Biotechnology and Applied Biochemistry*. 63:1 (2016) 145–150.

83. LIN, B., KOIBUCHI N., HASEGAWA, Y., SUETA, D., TOYAMA, K., UEKAWA, K., MA, M. J., NAKAGAWA, T., KUSAKA, H., KIM-MITSUYAMA, S. - **Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice**. *Cardiovascular Diabetology*. 13:1 (2014) 1–15.

84. UNIVERSITY OF KANSAS MEDICAL CENTER - **Dapagliflozin In Alzheimer's Disease**. *ClinicalTrials.gov*, 11 de janeiro de 2019, atualizado a 11 de setembro de 2020. [Consultado a 26 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03801642>