



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Alves Caetano Carvalho

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas Terapêuticas na Doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Maria Adelaide Rodrigues Reis, da Dra. Olga Simões e da Professora Doutora Ana Cristina Gaspar Cabral, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Alves Caetano Carvalho

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas Terapêuticas na Doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Maria Adelaide Rodrigues Reis, da Dra. Olga Simões e da Professora Doutora Ana Cristina Gaspar Cabral, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021

Eu, Joana Alves Caetano Carvalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016233599, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas Terapêuticas na Doença de Alzheimer” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de setembro de 2021.

Joana Alves Caetano Carvalho

(Joana Alves Caetano Carvalho)

Agradecimentos

Desde já, quero dedicar esta dissertação a todos aqueles que, de alguma forma, fizeram parte dela e fizeram destes 5 anos os melhores que podia ter.

Aos meus pais e ao meu irmão. Mãe, obrigada por todas as sopinhas e pela roupinha passada! Mas, acima de tudo, obrigada pelo apoio incondicional e por me guiares desde o início. Pai, obrigada por todos os risos sem fim, todas as voltas de bicicleta e todo o apoio incondicional ao longo destes 5 anos. Mano, obrigada pelas gargalhadas nos momentos mais difíceis, pelos serões a jogar para descontrair e pelas noites de companhia no estudo. És o meu maior companheiro. Juntos escrevemos a minha história em Coimbra. Agora é altura de escrever a tua. Obrigada por tornarem este sonho possível!

Aos meus avós, a avó Fernanda, a avó Mira e o avô Fernando por todo o carinho e por toda a força que me deram ao longo do curso. Os avós são a melhor coisa do mundo e vocês serão eternos!

A toda a minha família, que sempre me incentivou e apoiou ao longo destes anos.

À Beatriz, à Bárbara e à Bianca, o meu grupinho de Coimbra, por terem vivido comigo estes anos com a mesma intensidade que eu e por nunca me largarem a mão. Foram sem dúvida os meus maiores pilares. Sofremos juntas, sorrimos juntas e terminamos juntas!

À Inês, por todo o apoio e carinho. Ainda que tenhas surgido apenas no último ano, fizeste com que cada passo que dei fosse mais fácil e mais bonito. Sempre acreditaste em mim e nas minhas capacidades e os teus “Boa sorte” fizeram toda a diferença. Obrigada por tudo!

À minha madrinha de praxe, a Inês, por tudo o que fizeste por mim. Tive o privilégio de te ter sempre do meu lado e o teu exemplo tornou tudo mais fácil e bonito. Transmitiste a tradição coimbrã da maneira mais genuína, que te caracteriza tão bem. Ganhei uma amiga para a vida!

À minha afilhada de praxe, a Carla, por todas as horas de conversa e por acreditares sempre que era possível. O teu apoio foi a força para ultrapassar todos os obstáculos. Estarei sempre aqui, como estive até agora. Minha eterna caloirinha!

À Maria, por todos os neurónios cansados, *stresses* pré-exames e noites académicas peculiares. Todas as dúvidas de última hora valeram a pena e trouxeram-nos até aqui. Terminamos como começámos, juntas, com uma amizade para a vida e repleta de histórias para contar mais tarde. Um grande FRA, até ficarmos roucas, como só nós sabemos!

A todos aqueles que tornaram este percurso único, em especial ao Bruno, à Leila e à Andreia, por todas as horas de estudo e aventuras académicas. Deram mais cor a este sonho.

Aos meus parceiros de todas as horas, a Ângela, a Inês e o Alexandre, por todas as horas de conversa sem fim, todo o suporte para que conseguisse terminar o curso com sucesso e todos os momentos felizes que já tivemos. Vocês tornam tudo melhor!

Aos meus amigos da terrinha, em especial à Maria, ao João e à Filipa pelo companheirismo e cafés ao fim de semana para recarregar energias. Estão comigo desde cedo e espero que assim continue. Obrigada por continuarem por perto!

À Professora Doutora Ana Cabral, por todo o apoio e auxílio prestado, não só enquanto orientadora da minha monografia, mas também enquanto professora da Faculdade de Farmácia. Guardarei tudo o que me ensinou.

À Dra. Adelaide e a toda a equipa da Farmácia Vidigal por me receberem tão bem e me ajudarem durante todo o estágio. Obrigada por me fazerem sentir em casa. Aprendi tanto com vocês!

À Dra. Olga e à restante equipa da Plural pela receção e acompanhamento ao longo do estágio, sempre muito acessíveis e dispostos a ajudar. Obrigada por todos os ensinamentos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todos os conhecimentos e experiências que me proporcionou e por toda a formação que me incutiu.

Obrigada!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução.....	9
2. A Farmácia Vidigal	9
3. Análise SWOT	10
3.1. Pontos Fortes.....	10
3.1.1. Localização da farmácia	10
3.1.2. Várias tarefas disponíveis	10
3.1.3. Bem recebida pela equipa técnica	10
3.1.4. Iniciação no atendimento desde cedo.....	10
3.1.5. Ausência de <i>robot</i> na farmácia.....	10
3.1.6. Realização prévia de Estágio de Verão na farmácia.....	11
3.2. Pontos Fracos	11
3.2.1. Adaptação aos nomes comerciais.....	11
3.2.2. Insegurança inicial no atendimento.....	11
3.2.3. Dificuldade no aconselhamento de produtos veterinários e alguns dispositivos médicos.....	11
3.3. Oportunidades.....	12
3.3.1. Ações de formação	12
3.3.2. Preparação de manipulados.....	12
3.3.3. Contacto com a filosofia <i>Kaizen</i>	13
3.3.4. Renovação da imagem interior da farmácia e investimento no <i>marketing</i>	13
3.3.5. Realização de um inquérito de satisfação dos utentes	13
3.3.6. Realização de uma apresentação para a equipa da farmácia	14
3.4. Ameaças	14
3.4.1. Proximidade das outras farmácias concorrentes.....	14
3.4.2. Automedicação incorreta e desvalorização do papel do farmacêutico.....	14
3.4.3. Mudanças de preços.....	14
3.4.4. Alteração do formato do embalamento secundário.....	15
3.4.5. Medicamentos esgotados.....	15
4. Casos Clínicos.....	15
5. Considerações Finais	17
6. Referências Bibliográficas.....	18
Anexos	19

Parte II – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas	27
1. Introdução.....	28
2. Plural+Udifar.....	28
3. Análise SWOT	29
3.1. Pontos Fortes.....	29
3.1.1. Boa receção por parte da equipa.....	29
3.1.2. Diversidade de tarefas executadas no armazém	29

3.1.3.	Automatização do armazém.....	30
3.1.4.	Versatilidade dos colaboradores	31
3.1.5.	Higienização	31
3.2.	Pontos Fracos	31
3.2.1.	Pouca formação em SAP.....	31
3.2.2.	Restrição no acesso aos diferentes espaços.....	31
3.3.	Oportunidades.....	32
3.3.1.	Estágio diferenciador.....	32
3.3.2.	Aquisição de conhecimento e novas aptidões	32
3.4.	Ameaças	32
3.4.1.	Papel do farmacêutico na Distribuição por grosso.....	32
4.	Considerações Finais	33
5.	Referências Bibliográficas.....	34

Parte III – Monografia: "Novas Terapêuticas na Doença de Alzheimer"

	Lista de Abreviaturas	36
	Resumo	38
	Abstract	39
1.	A Doença de Alzheimer.....	40
2.	Neuropatologia.....	40
2.1	Beta-amilóide e APP	40
2.2	Proteína Tau e Tranças Neurofibrilhares.....	42
2.3	Alterações dos neurotransmissores	43
2.4	Outras alterações.....	44
3.	Diagnóstico	45
4.	Terapêutica atual	45
5.	Estratégias terapêuticas futuras.....	47
5.1.	Terapia contra a atividade da A β	48
5.1.1.	Imunoterapia na remoção das placas A β	49
5.1.2.	Inibidores da β -secretase.....	52
5.1.3.	Inibidores da γ -secretase.....	53
5.1.4.	Inibidores da agregação A β	53
5.1.5.	Degradação e remoção de A β	54
5.1.6.	Quelantes de iões metálicos	55
5.2.	Terapia contra a proteína tau.....	56
5.2.1.	Imunoterapia na eliminação dos NFTs.....	56
5.2.2.	Inibição da hiperfosforilação da proteína tau	58
5.2.3.	Estabilização dos microtúbulos.....	59
5.2.4.	Inibição da agregação da proteína tau	59
5.3.	Curcumina	60
6.	Discussão.....	60
7.	Referências Bibliográficas.....	64

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Vidigal

2020/2021



Lista de Abreviaturas

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

DCI – Denominação Comum Internacional

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

PVP – Preço de Venda ao Público

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

A profissão farmacêutica desde cedo que tem a sua importância na sociedade e possui múltiplos ramos e valências, apresentando um vasto leque saídas profissionais. Os farmacêuticos, conhecidos como os “especialistas do medicamento”, adquirem conhecimento ao longo da sua formação nas mais diversas áreas, como a anatomia, a química e a farmacologia, de modo a compreender os mecanismos e efeitos que os medicamentos têm no organismo humano¹.

A Farmácia Comunitária é a face mais visível da profissão, onde o farmacêutico presta o melhor serviço nas farmácias em prol dos utentes, com o objetivo de satisfazer as necessidades dos mesmos e melhorar a saúde individual e coletiva da sociedade. É o primeiro local a que os cidadãos recorrem quando surgem questões relacionadas com a saúde, tornando-se assim num setor com uma importância estratégica no sistema de saúde, que se integra na rede de cuidados de saúde primários. Nas farmácias desenvolve-se uma relação de confiança, proximidade, profissionalismo e dedicação, onde o farmacêutico assume um papel relevante na sociedade².

O presente relatório é apresentado sob forma de Análise SWOT (*Strengths, Opportunities, Weakness and Threats*). Esta consiste numa técnica de planeamento estratégico, que se divide em dois níveis, interno e externo, e permite identificar eventuais pontos fortes e fracos do desempenho do estagiário, mas também as oportunidades e ameaças que surgem durante o tempo de estágio. A nível interno são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weakness*). A nível externo são identificadas oportunidades (*Opportunities*) e possíveis ameaças (*Threats*).

O estágio teve duração de 4 meses.

2. A Farmácia Vidigal

A Farmácia Vidigal localiza-se em Figueiró dos Vinhos e é um espaço que apresenta diversos serviços à população, não só de dispensa de medicamentos, mas também de prestação de aconselhamento e serviços farmacêuticos.

Fui acompanhada pela Dra. Adelaide, diretora técnica, e pela Dra. Ângela, farmacêutica, que me ajudaram em todo o estágio e demonstraram-se sempre disponíveis para esclarecer qualquer questão. Deram-me a conhecer toda a logística da farmácia, desde a gestão de medicamentos e produtos de saúde até ao atendimento ao público.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Localização da farmácia

A Farmácia Vidigal localiza-se no centro da vila, sendo um local de fácil acesso e bastante visível. Possui vários clientes habituais e fidelizados e encontra-se perto de uma clínica, podendo tornar-se uma vantagem.

3.1.2. Várias tarefas disponíveis

A Farmácia Vidigal oferece serviços comuns, como a medição da pressão arterial e da glicémia, mas também oferece serviços personalizados, como a Preparação Individualizada da Medicação e Entregas ao Domicílio, que permitiu uma maior diversidade de tarefas desempenhadas na farmácia, com maior relevância ainda em contexto de pandemia, de forma a aumentar o dinamismo do estágio e ajudou a ganhar mais à vontade para com os utentes.

3.1.3. Bem recebida pela equipa técnica

A equipa da Farmácia Vidigal sempre me recebeu muito bem e demonstrou-se completamente disponível para me ajudar em qualquer situação. Fez toda a diferença, na medida em que me senti desde cedo segura e confortável para esclarecer qualquer questão relacionada com a farmácia.

3.1.4. Iniciação no atendimento desde cedo

Um ponto a favor do meu estágio foi a facilidade de acesso ao atendimento. Isto permitiu, numa fase inicial, assistir a diversos atendimentos por parte da equipa e, numa segunda fase, passar a ser eu a atender, sempre com a supervisão de algum elemento da equipa da farmácia, que se mostraram sempre disponíveis para esclarecer qualquer questão e melhorar o meu desempenho. Isto permitiu, assim, fazer vários e variados tipos de atendimento na farmácia.

3.1.5. Ausência de *robot* na farmácia

A Farmácia Vidigal não possui *robot* para executar a arrumação dos medicamentos. Considero um ponto a favor na medida em que me permitiu um maior contacto com os medicamentos, nomeadamente com os seus nomes comerciais, estando eles organizados em gavetas por ordem alfabética, sendo de fácil e rápido alcance durante o atendimento.

3.1.6. Realização prévia de Estágio de Verão na farmácia

Já antes de efetuar o meu estágio curricular na Farmácia Vidigal, tive a oportunidade de realizar um estágio de verão, que permitiu conhecer desde cedo o método de funcionamento da farmácia, melhorando o meu desempenho.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Adaptação aos nomes comerciais

Os nomes comerciais são próprios da marca e nem sempre é fácil a associação destes com a Denominação Comum Internacional (DCI). Considero um ponto fraco no sentido que pode, de certa forma, condicionar o atendimento ou a sua organização na farmácia. Apesar disso, foi algo que fui adquirindo ao longo do estágio.

3.2.2. Insegurança inicial no atendimento

Numa fase inicial, senti necessidade de chamar alguém durante o atendimento, fosse por dificuldades com o sistema informático, o Sifarma[®], ou por algumas dúvidas que surgiram no aconselhamento farmacêutico.

Dada a grande variedade de produtos de venda livre, incluindo os MNSRM, que se encontram no mercado atualmente, no início não foi fácil saber o que aconselhar, nomeadamente por falta de conhecimento acerca dos mesmos. Assim, foi algo que fui melhorando ao longo do estágio, adquirindo a informação necessária acerca dos MNSRM disponíveis na farmácia, de modo a prestar o melhor aconselhamento aos utentes.

A pandemia da COVID-19 também foi um fator condicionante, no sentido que o contacto com o utente foi mais distante e restrito, não havendo tanta proximidade no atendimento e muitas vezes as máscaras e os acrílicos tornaram-se barreiras, dificultando nalgumas situações o aconselhamento correto.

3.2.3. Dificuldade no aconselhamento de produtos veterinários e alguns dispositivos médicos

Os produtos veterinários são abordados de forma mais breve em relação aos restantes produtos da farmácia, por corresponderem a uma porção menor dos produtos que a farmácia

possui. Com isto, senti dificuldade no aconselhamento nesta área, surgindo algumas dúvidas, por exemplo a nível de posologia ou no modo de aplicação destes.

Os dispositivos médicos muitas vezes não são abordados de forma tão aprofundada ao longo do curso, fazendo com que seja mais difícil saber como se utilizam e qual o melhor a aconselhar em determinadas situações.

Assim, no sentido de colmatar estas lacunas, ao longo do estágio fui adquirindo conhecimento nesse sentido, com o objetivo de melhorar o aconselhamento farmacêutico, com segurança e clareza, de modo a satisfazer as necessidades dos utentes.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Ações de formação

A farmácia tem constantes ações de formação nas mais variadas áreas e temas, de modo a complementar o conhecimento acerca dos produtos na farmácia e com o objetivo de facilitar o aconselhamento, tornando-o mais completo e eficiente.

As formações foram essencialmente acerca de produtos que se encontram na farmácia, nomeadamente de Dermofarmácia e Cosmética e MNSRM, e sobre técnicas de venda, incluindo as várias abordagens perante o utente e o *cross-selling*.

3.3.2. Preparação de manipulados

A preparação dos manipulados é feita de acordo com orientações específicas, estabelecidas na Portaria n.º 559/2004, de 2 de junho (referente às boas práticas a cumprir na preparação do medicamento manipulado)³, na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho (onde é estabelecido o cálculo do preço de venda ao público (PVP) dos manipulados)⁴ e no Despacho n.º 18694/2010 (que estabelece que os medicamentos manipulados que estão sujeitos a comparticipação por parte do Serviço Nacional de Saúde (SNS))⁵.

A Farmácia Vidigal possui então um laboratório onde é possível realizar a preparação de manipulados, onde tive a oportunidade de preparar uma pomada salicilada e uma solução de álcool boricado.

3.3.3. Contacto com a filosofia Kaizen

O termo “Kaizen” provém da junção de duas palavras: *Kai* (mudar) e *Zen* (melhor), sendo, portanto, um pilar importante da estratégia competitiva a longo prazo de uma organização, que visa a melhoria contínua dos processos. Tem como objetivo o aumento da produtividade, rentabilização e motivação de recursos, redução de tempos de produção, otimização de produção e eliminação de desperdícios, obedecendo a 5 princípios fundamentais: conhecer o cliente, privilegiar o fluxo, ser transparente, capacitar as pessoas e organizar equipas e ainda ir ao *Gemba* (ir ao foco onde as coisas acontecem)⁶.

Na Farmácia Vidigal, o *Kaizen* é aplicado numa estratégia de organização, seja dos produtos seja da própria equipa. São divididas tarefas e responsabilidades entre os vários elementos da equipa, são definidos locais específicos com funções igualmente específicas e é ainda incentivada a comunicação entre todos, de modo a tornar a organização mais eficiente, fomentar a coordenação entre a equipa e evitar possíveis causas de erro.

3.3.4. Renovação da imagem interior da farmácia e investimento no marketing

Durante o estágio foi-me proposto um conjunto de tarefas, direcionadas para o *marketing* da farmácia, de modo a renovar a imagem interior da mesma. Criei novas regletes, que identificam a área terapêutica dos produtos que se encontram nas prateleiras e novos painéis com imagens, que identificam as várias áreas onde os produtos se encontram expostos.

Outro ponto importante que tive oportunidade de experienciar foi essencialmente na gestão das páginas das redes sociais da farmácia, em colaboração com o resto da equipa. Tivemos como objetivo não só a promoção de produtos e serviços disponíveis na farmácia, atingindo assim um maior número de clientes, mas também o fornecimento de informação e aconselhamento útil, de forma rápida e acessível, no âmbito da saúde individual e coletiva.

3.3.5. Realização de um inquérito de satisfação dos utentes

Com o objetivo de avaliar o nível de satisfação dos utentes da farmácia, realizei um inquérito de satisfação, também este proposto pela equipa. O inquérito era breve e objetivo, com diversos tipos de questões e onde foram recolhidos e tratados os respetivos dados, como a faixa etária, o tipo de medicação que fazem e ainda questões relacionadas com a qualidade dos serviços prestados na farmácia.

3.3.6. Realização de uma apresentação para a equipa da farmácia

Surgiu a proposta por parte da equipa que realizasse uma pesquisa sobre produtos da marca “Solgar” que a farmácia possui em *stock* para, posteriormente, preparar e organizar essa informação em formato de apresentação *powerpoint* para apresentar à equipa. Isto deu não só conhecimento acerca da gama de produtos, como ajudou a fomentar o espírito crítico e o desenvolvimento profissional no que toca à exposição oral de conhecimento.

3.4. Ameaças

3.4.1. Proximidade das outras farmácias concorrentes

A Farmácia Vidigal encontra-se num local bastante próximo de outras duas farmácias, podendo representar uma ameaça na medida em que os clientes poderão optar por ir às outras quando, por exemplo, existem filas de espera.

3.4.2. Automedicação incorreta e desvalorização do papel do farmacêutico

A televisão e as redes sociais são grandes pontos de referência para uma parte dos produtos vendidos na farmácia, sejam eles os MNSRM ou outros produtos de saúde. No caso em específico das redes sociais, estamos perante uma quantidade excessiva de informação, fidedigna ou não, a que o utente está exposto e muitas vezes este já tem uma ideia do que pretende adquirir na farmácia pelo que viu na *internet*, na televisão ou até mesmo por através de alguém conhecido que lhe tenha aconselhado o produto.

O papel do farmacêutico nestas situações é prestar o aconselhamento correto, alertando para possíveis consequências dos produtos que o utente pretende adquirir, nomeadamente a nível de combinações com medicação crónica já instituída, apresentando soluções alternativas sempre que possível.

3.4.3. Mudanças de preços

Os preços dos produtos que chegam à farmácia sofrem constantes mudanças, podendo condicionar a sua venda. Isto pode gerar desconfiança no utente, que muitas vezes pensa que a farmácia pratica preços mais elevados que as outras.

Estas mudanças de preço devem-se ao aparecimento de medicamentos genéricos no mercado, que faz com que o valor do medicamento de marca suportado pelos utentes

aumentasse. Isto deve-se ao facto de, tanto o preço de referência como a comparticipação pelo Estado, terem diminuído, sendo que esta última está definida por um valor percentual. O *Parallel Trade* pode também ser responsável pelas diferenças de preços entre os diferentes mercados nacionais, dentro do Espaço Económico Europeu, onde os distribuidores paralelos compram então os produtos comercializados pelo fabricante original a um preço menor num dado país e mais tarde vendem por um preço superior num outro país, gerando esta diferença de preços.

3.4.4. Alteração do formato do embalamento secundário

O embalamento secundário não só confere armazenamento aos produtos, como muitas vezes é a imagem que os utentes fixam. Com isto, quando muitas vezes as empresas decidem mudar o aspeto visual deste embalamento, pode existir uma certa reticência em relação a isso e poderá resultar numa não aquisição da medicação.

3.4.5. Medicamentos esgotados

Os medicamentos esgotados são um problema recorrente no atendimento, sendo por vezes motivo de constrangimento para o utente e este nem sempre entende que a culpa não é da farmácia, podendo afetar a relação entre utente e farmacêutico.

Por vezes, a melhor solução nestes casos é aconselhar a pessoa ir ao médico para que este lhe possa passar uma nova solução terapêutica para o problema instituído, de modo a não deixar de tomar a medicação.

4. Casos Clínicos

Caso I

Uma jovem, na casa dos 20 anos, dirige-se à farmácia com a pele muito desidratada, com manchas avermelhadas e descamativa, pedindo algo para aliviar os sintomas. Refere que fez tratamento via oral de isotretinoína para o acne.

A isotretinoína é conhecida pela sua eficácia no tratamento do acne grave. É um estereoisómero do ácido all-trans-retinóico (tretinoína), que possui uma atividade supressora nas glândulas sebáceas e diminui o tamanho das mesmas. No entanto, também são conhecidos os efeitos secundários severos que esta provoca, nomeadamente a *secura extrema cutânea*, das mucosas e também a nível nasal e ocular.

Depois de explicada a situação ao balcão, aconselhei a utilização de um produto reparador, como o Martiderm Krono-Age Serum[®]. Este contém ácido hialurónico e células estaminais marinhas, com capacidades reestruturantes, hidratantes, refirmantes e suavizantes, devolvendo à pele a sua integridade para que esta exerça corretamente as suas funções.

Foi também aconselhado umas ampolas, Martiderm The Originals Proteos Liposome[®], com a posologia de meia ampola de manhã e meia ampola à noite. Estas contêm proteoglicanos, que conferem a propriedades hidratantes e refirmantes profundas, visto que estes ativos se encontram encapsulados em lipossomas e, como tal, possuem a capacidade de chegar às camadas mais profundas da pele. Contêm também as vitaminas C e E, que possuem atividade antioxidante, neutralizando os radicais livres criados devido à exposição solar, exercendo uma função reparadora sobre os danos mais profundos da pele.

Para além disto, foi ainda recomendado o uso de um protetor solar, com fator de proteção 50+, neste caso o Avène Eau Thermale Sunsimed[®]. Este permitirá não só hidratar a pele pela textura que apresenta, como promove a sua proteção, diminuindo o risco de aparecimento de agressões cutâneas devido à exposição solar.

Caso 2

Uma mulher, relativamente jovem, dirige-se ao balcão da farmácia, onde se queixa que está obstipada há cerca de 3 semanas. Em conversa com a utente, admite que o quadro de obstipação já é algo recorrente, mas desta vez mais agravado.

Dada a situação, aconselhei primeiramente um laxante de contacto, como o Sollievo Advanced[®], que é constituído essencialmente à base de flavonóides, ácidos e seus derivados, que podemos encontrar em plantas como o Sene, Chicória, Funcho e Dente-de-leão. O efeito sinérgico destes compostos favorece o trânsito intestinal e a eliminação de gases, diminui os espasmos abdominais e ajuda na atividade prebiótica e hepática.

Para além disso, aconselhei também Atyflor[®], um produto à base probióticos, que ajudam na reposição e manutenção da flora intestinal.

Caso 3

Um senhor, na casa dos 40 anos, dirige-se à farmácia e queixa-se de nariz entupido e olhos inchados e irritados, referindo que é a “típica altura das alergias” e que já é habitual ficar assim. Pediu algo para as alergias.

Aconselhei Telfast[®], em comprimido, que contém fexofenadina, um anti-histaminco sem efeito sedativo, com a posologia de um por dia, antes das refeições, quando tiver sintomas. Aconselhei também Allergodil[®], em colírio, que contém azelastina, um anti-histaminco, que deve ser aplicada 1 gota em cada olho, de manhã e à noite, até os sintomas de olhos inchados e irritados desaparecerem.

5. Considerações Finais

O estágio curricular fornece bases fundamentais para a nossa formação profissional e pessoal e dá a oportunidade de conhecer novas realidades no que toca à profissão farmacêutica nas suas diversas valências.

Sendo a Farmácia Comunitária uma das linhas da frente para muitas questões de saúde da sociedade, é de destacar o papel que o farmacêutico tem perante o utente, na medida em que proporciona um serviço personalizado, seja no ato da dispensa de medicamentos, seja na prestação de serviços farmacêuticos, de modo a melhorar a qualidade de vida e a saúde dos utentes.

A FFUC e a Farmácia Vidigal deram-me oportunidade de realizar este estágio em Farmácia Comunitária e foi extremamente enriquecedor, tanto a nível de conhecimento técnico-científico acerca dos medicamentos e produtos de saúde, como a nível de experiência no atendimento ao público e nas diversas posturas e abordagens a adotar nas mais variadas situações. Tive sempre muito apoio e dedicação por parte de todos os que trabalham na Farmácia Vidigal, a quem agradeço tudo o que me ensinaram. Melhorei vários aspetos, tornando-me numa pessoa mais competente, profissional, autónoma e com bom espírito de trabalho de equipa.

6. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Áreas Profissionais. Outras áreas profissionais.** [Consultado a 19 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/outras-areas-profissionais/>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Áreas Profissionais. Farmácia Comunitária.** [Consultado a 19 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
3. **PORTARIA n.º 594/2004, DE 2 DE JUNHO.** – Diário da República, Série I-B n.º 129. (2004-06-02). p. 3441-3445.
4. **PORTARIA n.º 769/2004, DE 1 DE JUNHO.** – Diário da República, Série I-B n.º 153. (2004-07-01). p. 4017.
5. **DESPACHO n.º 18694/2010.** – Diário da República, Série II n.º 242. (2010-12-16). p. 61028-61029.
6. KAIZEN INSTITUTE – **What is Kaizen?** (2021). [Consultado a 19 de março de 2021]. https://pt.kaizen.com/o-que-e-kaizen.html#core_kaizen

Anexos

Anexo I: Ficha de preparação do medicamento manipulado de ácido salicílico.



 Dir. Tec. Adelaide Rodrigues, Praça do Brasil 11 3760-409 Figueiró dos Vinhos	
Produto	Pomada Dermovate salicilada 4%
Data de preparação	6/04/2021
Prazo de utilização	6 meses
PVP	36,00 €
Posologia	2 vezes por dia
Conservar à temperatura ambiente, no frasco bem fechado e ao abrigo de luz Manter fora do alcance de crianças	
USO EXTERNO	

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Medicamento: Pomada Dermovate® salicilada a 4% (m/ml)

Teor em substância(s) activa(s): 100g(ml ou unidades) contém 60 g(ml) de Dermovate®, 4g de ácido salicílico e 36 g de vaselina.

Forma Farmacêutica: Pomada Data de preparação: 06/04/2021

Número do lote: 0124 Quantidade a preparar: 100 g

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100g(ml ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor e data
Dermovate®	W162P	LABCHEM		60 g	60 g	60,0 g		3/6/04/21
Ácido salicílico	AA5133260	LABCHEM		4 g	4 g	4,00 g		3/6/04/21
Vaselina	15-022420	LABCHEM		36 g	36 g	36,0 g		3/6/04/21

Preparação:	Rubrica do operador
1) Verificar o estado de limpeza da bancada e material	Jane
2) Pesar as matérias-primas	Jane
3) Instruir as matérias-primas por diluição geométrica	Jane
4) Acondicionar	Jane
5) Rotular	Jane
6) Lavar e secar o material utilizado	Jane
7)	
8)	
9)	
10)	

Embalagem:

Tipo de embalagem: Boia de plástico

Capacidade do recipiente: 100 g

Material de embalagem: Plástico n° lote _____ Origem: Plural

Operador: Jane

Rubrica do Director Técnico: [Signature] Data: 06/04/2021

Prazo de utilização e condições de conservação:

Condições de conservação:

Conservar à temperatura ambiente, no frasco bem fechado e abrigado da luz. Manter fora do alcance das crianças.

Operador: Isma

Prazo de utilização:

6 meses

Operador: Isma

Rotulagem:

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.

2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia rubricada e datada do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo:

Farmácia Vidigal

Dir. Técnica: Dra. Adelaide Rodrigues

Praça do Brasil, 13

3260-409 Figueiró dos Vinhos

tel-236 552441 fax-236 553140

identificação do médico

identificação do doente

Denominação do medicamento

Teor em substância activa

Quantidade dispensada

Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja necessário para a utilização correcta do medicamento

Via de administração

Uso externo, caso se aplique (em fundo vermelho)

data de preparação

prazo de utilização

condições de conservação, nº lote
advertências

manter fora do alcance das crianças

Verificação:

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do operador
Homogeneidade	Pomada homogênea	Conforme	<u>Isma</u>

Rubrica do Director Técnico

Isma

Data 06/04/2021



Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do operador

Nome e morada do doente:

Nome do médico:

Célia Mendes

Anotações:

Rubrica do Director Técnico  Data 06/04/2021

Cálculo do preço de venda:

Matérias-Primas:

Matérias-primas	Embalagem existente em armazém		Preço de aquisição de uma dada quantidade unitária (s/IVA)		Quantidade a usar	Factor multiplicativo	Valor da matéria prima utilizada na preparação
	Quantidade adquirida	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade unitária	Preço			
Desamónio [®]	60 g	6,20 €	1g	0,103 €	x 60g	x 1,9	11,712
Ácido salicílico	100 g	1,74 €	1g	0,0174 €	x 4g	x 2,2	1,579
Vallima	300 g	4,84 €	1g	0,0161 €	x 26g	x 1,9	0,308
Subtotal A							13,289

Honorários da manipulação:

	Forma farmacêutica	Quantidade	F	Factor multiplicativo	Valor
Valor referente à quantidade base	Pomada	100 g	4 €	x 3	12
Valor adicional					
Subtotal B					12

Material de embalagem:

Material de embalagem	Preço de aquisição (s/IVA)	Quantidade	Factor multiplicativo	Valor
Plástico	0,70 €	1	X1.2	0,84
Subtotal C				0,84

Preço do medicamento manipulado: $1.3x(A+B+C)$
+IVA

33,9677
2,04
36,01 €

Subtotal D

Dispositivos auxiliares de administração	Preço unitário	Quantidade	Valor
—	—	—	36,01 €

Subtotal E

Preço final: D+E

36,01 €

Operador: Jana Supervisor: [assinatura]

Rubrica do Director Técnico [assinatura] Data 26/04/2021

Anexo 2: Ficha de preparação do medicamento manipulado de etanol (para consumo interno).



Dir. Tec. Adelaide Rodrigues, Praça do Brasil 13
3260-409 Figueiró dos Vinhos

Solução Antisséptica de Base Alcoólica, com Etanol (SABA)
100 ml de solução contém 80 ml de etanol, 0,125 ml de peróxido de hidrogénio e 1,45 ml de glicerina

Contém etanol a 80% (V/V) Data de preparação: 05/03/2021
Contém glicerina

Conservar à temperatura ambiente em embalagem bem fechada.
Manter afastado do fogo e de fontes de ignição.
Manter fora da vista e do alcance das crianças.

USO EXTERNO
NÃO INGERIR

Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Medicamento: Solução Antisséptica de Base Alcoólica, Com Etanol - SABA (A)

Teor em substância(s) activa(s): 100g(ml ou unidades) contém 80 g(ml) de etanol e 0,125 ml de peróxido de hidrogénio

Forma Farmacêutica: Solução Cutânea

Data de preparação: 05/03/2021

Número do lote: 123

Quantidade a preparar: 500 ml

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100g(ml ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do operador	Rubrica do supervisor e data
Etanol 96% p.p.	20/12/15	Plural	FP IX	83,33ml	416,65 ml	416,65 ml		5/03/21
Peróxido de H ₂ O ₂ 3%	20/12/15	Plural	FP IX	4,17ml	20,85 ml	20,85 ml		5/03/21
Glicerina p.p.	6/11/6882	Labchem	FP IX	1,45 ml	7,25 ml	7,25 ml		5/03/21
Água purificada	2002-2020	Solésant	DA	q. b. p. 100 ml	q. b. p. 500 ml	q. b. p. 500 ml		5/03/21

Preparação:

	Rubrica do operador
1) Consultar as fichas de dados de segurança dos constituintes	5/03/21
2) Verificar o estado de limpeza da bancada e do material	5/03/21
3) Medir o etanol 96 para a proveta	5/03/21
4) Adicionar lentamente o peróxido de hidrogénio 3% e a glicerina para	5/03/21
5) Homogeneizar com agitação suave	5/03/21
6) Completar o volume com água purificada e agitar suavemente.	5/03/21
7) Proceder ao controle de qualidade	5/03/21
8) acondicionar na embalagem final (vona ou vésias)	5/03/21
9) Rotular	5/03/21
10)	

Embalagem:

Tipo de embalagem: Frasco Com dispensador

Capacidade do recipiente: 500 ml

Material de embalagem: PET nº lote 483/13 Origem: Johnson & Johnson
Operador: _____

Rubrica do Director Técnico

Data 05/03/2021

Prazo de utilização e condições de conservação:

Condições de conservação:

Conservar embalagem bem fechada à temperatura ambiente (15 a 25 °C)

Operador: *[assinatura]*

Prazo de utilização:

3 meses após preparação

Operador: *[assinatura]*

Rotulagem:

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia rubricada e datada do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo:

Farmácia Vidigal
 Dir. Técnica: Dra. Adelaide Rodrigues
 Praça do Brasil, 13
 3260-409 Figueiró dos Vinhos
 tel-236 552441 fax-236 553140

identificação do médico

identificação do doente

Denominação do medicamento

Teor em substância activa
 Quantidade dispensada
 Referência a matérias-primas cujo conhecimento seja necessário para a utilização correcta do medicamento
 Via de administração
 Uso externo, caso se aplique (em fundo vermelho)

data de preparação
 prazo de utilização

condições de conservação, nº lote
 advertências
 manter fora do alcance das crianças

Verificação:

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do operador
Características organolépticas (aspecto e cor)	Solução límpida, transparente e incolor	Conforme	

Rubrica do Director Técnico

[assinatura]

Data 05/03/2021

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do operador
Conformidade com a definição da monografia "Preparações de uso cutâneo" da FP9	Texto "Preparações para uso cutâneo". Monografias Formas Farmacêuticas FP9	Conforme	
Quantidade	500 ml ($\pm 5\%$)	Conforme	
Teor alcoólico	80% (v/v) ($\pm 5\%$)	Conforme	

Nome e morada do doente:

Farmácia Vidigal

Nome do médico:

Anotações:

Rubrica do Director Técnico



Data 05/03/2021

3

Digitalizada com CamScanner

PARTE II

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Plural+Udifar

2020/2021



Lista de Abreviaturas

COVID-19 – *Coronavirus Disease 2019*

DMs – Dispositivos Médicos

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RM – Receção de Encomendas

SAP – *System Analysis Program Development*

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

I. Introdução

A Distribuição Farmacêutica é um setor fulcral no circuito do medicamento, encarregando-se de o fazer chegar ao seu destino de forma eficiente e segura. Caracteriza-se pelo avanço tecnológico que muitas vezes os armazéns apresentam e pela automatização dos equipamentos que estes possuem, com o objetivo de agilizar o processo e colmatar as falhas. Tem como principal foco o acesso atempado aos medicamentos e produtos de saúde por parte das farmácias e outras unidades de saúde, de modo a satisfazer as necessidades de todos. O farmacêutico pode ter diversas funções e papéis nos vários departamentos que a Distribuição proporciona, tendo grandes responsabilidades nomeadamente a nível da Direção Técnica dos armazéns².

Dado o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), o setor da distribuição farmacêutica é abordado de forma mais breve, não dando tantas bases para podermos construir uma ideia do papel do farmacêutico neste âmbito. Assim, este estágio permitiu ter uma perspetiva diferente e clara de como funciona uma distribuidora grossista, seguindo todo o percurso do medicamento desde que este chega ao armazém até ao seu destino.

O presente relatório é apresentado sob a forma de análise SWOT (*Strengths, Opportunities, Weakness and Threats*). Esta consiste numa técnica de planeamento estratégico, que se divide em dois níveis, interno e externo, e permite identificar eventuais pontos fortes e fracos do desempenho do estagiário, mas também as oportunidades e ameaças que surgem durante o tempo de estágio. A nível interno são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weakness*). A nível externo são identificadas oportunidades (*Opportunities*) e possíveis ameaças (*Threats*).

De referir ainda que o estágio teve uma duração de 2 meses.

2. Plural+Udifar

A Plural+Udifar é uma empresa cooperativa que exerce atividade grossista no circuito do medicamento. Surgiu em 1974 como Farbeira e em 2006, após a fusão de 3 cooperativas da região centro (Cofarbel, Farcentro e Farbeira), surgiu a Plural. Em 2021 a Plural uniu-se à empresa Udifar, ganhando a sua identidade atual, Plural+Udifar³.

Situada em Eiras, Coimbra, tem como objetivo aprovisionar, armazenar e distribuir medicamentos e dispositivos médicos aos seus cooperadores, de acordo com as Boas Prática

de Distribuição, de modo a prestar o melhor serviço, através da inovação e eficiência, dado o seu crescimento ao longo do tempo. Está diretamente ligada com a Indústria Farmacêutica e com as Farmácias Comunitárias, sendo muitas vezes o elo de ligação entre ambas^{1,4}.

Atualmente a empresa conta com 6 armazéns distribuídos por Portugal Continental, entre eles Cacém, Faro, Maia, Covilhã, Caldas da Rainha e Coimbra, sendo este último a sede, onde a direção técnica se encontra entregue à Farmacêutica Dra. Olga Simões⁴.

Tive a oportunidade de passar pelas várias secções que a Plural+Udifar apresenta para além do armazém, como o Apoio ao Cliente, as Reclamações e a Direção Técnica, sempre com o melhor apoio de todos os que nos ajudaram neste processo de aprendizagem.

3. Análise SWOT

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Boa receção por parte da equipa

A receção que é feita por parte da entidade que nos acolhe é fulcral no processo de integração na equipa, tendo um peso importante para quem é acolhido. Fui recebida pela Dra. Olga Simões, que se demonstrou sempre disponível para quaisquer questões, deu todo o apoio e material necessário e proporcionou um leque de tarefas a executar na Plural+Udifar bastante diversificado, tentando abranger os vários setores existentes, tornando o estágio mais dinâmico e enriquecedor.

3.1.2. Diversidade de tarefas executadas no armazém

Inicialmente, a Dra. Olga introduziu teoricamente um pouco acerca da parte burocrática e administrativa em que a Plural+Udifar se insere, expondo os vários departamentos e armazéns existentes, respetivas tarefas e os objetivos a atingir.

Seguimos até ao armazém, onde fui recebida pelo chefe de armazém, Paulo Lopes, que se demonstrou sempre acessível para qualquer questão e elucidou-me sobre as várias etapas no percurso do medicamento, desde que a encomenda é processada até chegar à farmácia. É um trabalho logístico, onde são usados aparelhos próprios e um *software* adequado, neste caso o *System Analysis Program Development (SAP)*. Aqui tivemos diversas tarefas a desempenhar. Comecei num aparelho designado por *A-FRAME*, que possui um canal com uma passadeira onde o medicamento cai e segue até ao baque respetivo, de forma automática, sendo que o

meu trabalho passou por ir reabastecendo o aparelho de modo a não faltar produto. Este tipo de equipamento permite agilizar o processo, diminuindo não só tempo de preparação das encomendas, mas também o erro humano.

Depois, estive no *picking*, que consiste no aviamento dos produtos nos respetivos baques, através de equipamentos de radiofrequência. Este teve 3 vertentes diferentes: o aviamento de produtos que se encontram à temperatura ambiente ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), onde se vai buscar o produto à respetiva estante e se coloca no baque a que lhe corresponde; o aviamento de frio, que se distingue por requerer o acondicionamento dos produtos em caixas próprias com cuvetes de frio no seu interior, de modo a manter a temperatura de 3 a 8°C que os produtos assim exigem e ainda o *Schaefer Carousel System*, mais conhecido por “carrossel”, um aparelho complexo onde se retira o produto indicado pelo aparelho e se coloca no baque correspondente. Posteriormente, estive na Receção de Encomendas (RM), onde é dada entrada e conferida toda a mercadoria que chega ao armazém e isto leva-nos ao processo de Reposição, que consiste na arrumação dos produtos na zona do armazém relativa ao aviamento, que vêm da RM ou do Reforço. Dentro disto, fiz também o inventário dos produtos em armazém. Tive oportunidade de ir até às Reclamações, onde se trata essencialmente de reclamações e devoluções que chegam das farmácias, devido a alguma não conformidade que possa ter ocorrido. Por último, fomos até ao cais, onde nos deram a conhecer as várias rotas de distribuição que a Plural+Udifar possui e as condições necessárias ao transporte dos produtos. Este leque de tarefas deu uma visão mais ampla dos processos que predominam no armazém, bem como o que envolve a execução de cada um. Foram as tarefas que tiveram maior carga durante o estágio.

Mais tarde, a Dra. Olga propôs uma outra tarefa, que consistiu no preenchimento de um documento *excel* com toda a informação necessária no âmbito dos Dispositivos Médicos (DMs), devido a uma nova legislação que saiu recentemente. Recolhemos, através de uma plataforma designada “InfoDM”, os dados relativos aos DMs que a Plural+Udifar comercializa, de modo a serem introduzidos no *software* e serem dados como legalizados. Este tipo de trabalho permitiu um contacto com os dispositivos médicos e deu um leque de produtos que se encontram comercializados pela empresa e que me eram desconhecidos.

3.1.3. Automatização do armazém

A sede de Coimbra é a que possui o armazém mais automatizado a nível nacional. Isto garante a eficiência no processamento das encomendas, diminuindo a percentagem de erro e aumentando o rigor. Os baques com os produtos são controlados em tempo real, desde que

inicia o seu percurso dentro do armazém, onde atravessa diversas estações onde é abastecido com os respetivos produtos no *picking* até chegar ao cais, onde segue para as carrinhas e está pronto a ser distribuído até à farmácia.

3.1.4. Versatilidade dos colaboradores

A Plural+Udifar apresenta uma equipa bastante coesa, com um bom espírito de equipa e bastante comunicativa, nomeadamente entre o armazém e a direção técnica, que permitiu desempenhar as tarefas de forma mais eficiente e organizada. Todos possuem os conhecimentos necessários para as diversas tarefas que são executadas no interior do armazém, de modo a otimizar o serviço e a diminuir as falhas.

3.1.5. Higienização

A limpeza e organização do local são fundamentais para o armazenamento e conservação dos produtos do armazém. A pandemia da COVID-19 veio aumentar este controlo, estando disponíveis por todo o armazém diversos frascos de álcool gel para se poder efetuar a desinfeção das mãos e dos vários postos de trabalho sempre que necessário. De acrescentar ainda que a Plural+Udifar disponibiliza diariamente duas máscaras cirúrgicas descartáveis aos seus colaboradores, promovendo a segurança no local de trabalho.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Pouca formação em SAP

O SAP é um *software* com a qual a Plural+Udifar trabalha, onde todas as funções são executadas nele. Sendo o estágio relativamente curto, não temos muito tempo para aprender todas as suas funcionalidades. De maneira a tornar um pouco mais fácil, o chefe de armazém criou uma sessão própria para mim enquanto estagiária, tendo assim um pouco mais de autonomia. No entanto, muitas vezes necessitamos da ajuda de um colaborador para nos explicar como executar determinada tarefa no programa.

3.2.2. Restrição no acesso aos diferentes espaços

Na Plural+Udifar o acesso aos diversos locais é controlado com a utilização de cartões fornecidos pela mesma aos seus colaboradores, de modo a dar acesso apenas aos espaços que cada um necessite. No início do estágio, isso foi um obstáculo pois o meu cartão não me dava

permissão para todos os locais que necessitava, tornando o meu trabalho mais lento, menos eficiente e menos autónomo. Mais tarde, conseguiram-me dar acesso a todos os espaços necessários para a realização do estágio sem percalços.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Estágio diferenciador

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) tem alargado ao longo destes anos as suas colaborações com entidades ligadas ao ramo farmacêutico nas suas diversas valências, sendo a Indústria Farmacêutica uma delas, incluindo o ramo da Distribuição Farmacêutica. Esta colaboração dá oportunidade aos estudantes de realizarem um Estágio Curricular numa área diferente, para além da Farmácia Comunitária, permitindo um alargar de horizontes perante a profissão farmacêutica nas suas demais saídas profissionais e um adquirir de experiência profissional que mais tarde abrirá outras portas no mercado de trabalho.

3.3.2. Aquisição de conhecimento e novas aptidões

O plano de estudos do MICF abrange um grande leque de conteúdos teóricos e práticos, relacionados com a área da farmácia, sendo a Distribuição Farmacêutica uma das áreas abordadas. O estágio permitiu lidar diretamente com a logística deste ramo, perceber o percurso do medicamento no interior do armazém e as suas rotas até às farmácias e ainda ficar a conhecer todos os processos envolventes. Aprendi a trabalhar com diversos aparelhos e equipamentos automatizados inerentes à logística do armazém e todos os colaboradores ajudaram no meu processo de aprendizagem.

A nível da Direção Técnica e do Apoio ao Cliente, desenvolvi competências linguísticas que são necessárias neste tipo de setor, visto que a maneira de abordagem no armazém entre colaboradores é diferente daquela que temos com os diretores e clientes, respetivamente.

3.4. Ameaças

3.4.1. Papel do farmacêutico na Distribuição por grosso

Na Plural+Udifar, o farmacêutico tem o seu peso essencialmente a nível da Direção Técnica, onde este gere o armazém e toda a cadeia do medicamento. Estabelece contacto com as indústrias farmacêuticas e com as empresas que garantem o transporte de toda a

mercadoria, nas condições que esta requer. No entanto, alguns cargos para além da Direção Técnica não têm de necessariamente ser chefiados por um farmacêutico, fazendo com que este comece a perder o seu peso num setor farmacêutico como a Distribuição. Com isto, é de prever que no futuro este papel vá perdendo o seu valor e tornar-se-á numa questão meramente burocrática, desvalorizando as capacidades e competências que podem diferenciar o farmacêutico dos demais neste setor.

4. Considerações Finais

O estágio na Plural+Udifar permitiu abrir novas portas para uma realidade com a qual ainda não tinha tido contacto prático.

Foram dois meses de aprendizagem, onde fui sempre apoiada em tudo o que precisei e muito bem recebida. Desenvolvi uma melhor capacidade de resolução de problemas, autonomia e espírito crítico em relação às tarefas que me deram a desempenhar. Compreendi toda a logística inerente ao aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos e produtos de saúde, bem como as suas condições de conservação e transporte. Todo o processo é bastante complexo, que requer organização e rigor no trabalho executado para que não haja erros. Fomentei também o espírito de trabalho em equipa, onde considero que é uma mais-valia na resolução de problemas e na procura de soluções rápidas e eficientes. Clarifiquei o papel do farmacêutico neste setor, bem como dos restantes colaboradores nos respetivos postos.

Em suma, o estágio que me proporcionaram foi bastante enriquecedor e contribuiu para a minha formação profissional enquanto futura farmacêutica. Abrirá certamente novas portas no mercado de trabalho pela experiência que adquiri e compreender o percurso do medicamento é sempre uma vantagem, independentemente da área que ingresse no futuro. Assim, afirmo que todo o conhecimento que adquiri durante estes dois meses foi, e será, uma peça importante na minha formação.

5. Referências Bibliográficas

1. PLURAL – **MQ-Manual da qualidade**_rev13.pdf. [s.d.].
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Áreas Profissionais. Distribuição Farmacêutica.** (Consultado a 22 de junho) Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/distribuicao-farmaceutica/>
3. PLURAL – COOPERATIVA FARMACÊUTICA, CRL – **História.** (Consultado a 22 de junho) Disponível em: https://www.plural.pt/quem-somos/historia_16
4. PLURAL – COOPERATIVA FARMACÊUTICA, CRL – **Política e Missão.** (Consultado a 22 de junho) Disponível em: https://www.plural.pt/quem-somos/politica-e-missao_14

PARTE III

Monografia

“Novas Terapêuticas na Doença de Alzheimer”

Lista de Abreviaturas

Acetil-CoA – Acetil-Coenzima A

ACh – Acetilcolina

AChE – Acetilcolinesterase

AMPA – α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico

APH-I – *Anterior pharynx-defective 1*

APOE4 – Apolipoproteína E4

APP – Proteína Precursora da amiloide

ARIA – Anormalidades de imagem associadas à amiloide

BACE I – Beta-site APP-Cleaving Enzyme I

BHE – Barreira Hematoencefálica

Ca²⁺ – Cálcio

CAT – Acetilcolintransferase

COX-1 – Cicloxigenase 1

COX-2 – Cicloxigenase 2

CTF – Fragmento do C-terminal

Cu²⁺ – Cobre

DA – Doença de Alzheimer

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

EMA – Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency*)

Fc – Fragmento cristalizável

FDA – *Food and Drugs Administration*

GSK-3 β – Glicogénio sintase quinase 3-beta

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LMTM – Leuco-Metiltionínio bis

MAPT – Gene da proteína tau associado aos microtúbulos

MRI – Imagens de Ressonância Magnética

NFT – Tranças Neurofibrilhares

NMDA – N-metil D-Aspartato

PEN-2 – *Presenilin Enhancer 2*

PET – Tomografia por emissão de positrões

QS-21 – *Quillaja saponaria*

Q β – Bacteriófago Q-beta

UPS – Sistema Ubiquitina-Proteossoma

Zn²⁺ – Zinco

α -SECRETASE – Alfa-secretase

A β – Beta-amiloide

β -SECRETASE – Beta-secretase

γ -SECRETASE – Gama-secretase

Resumo

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa e a forma mais comum de Demência, representando 80% dos casos.

As terapêuticas já aprovadas baseiam-se essencialmente no alívio sintomático da doença, através dos inibidores da colinesterase, como o donepezilo, a galantamina e a rivastigmina, e de antagonistas dos recetores NMDA, como a memantina, não atuando diretamente na origem da patologia.

Surgiu então a necessidade de procurar novas estratégias terapêuticas e novos alvos farmacológicos de modo a retardar a progressão da doença. Assim com o estudo dos biomarcadores da doença de Alzheimer, foram identificados possíveis alvos terapêuticos, como as placas de beta-amiloide e as tranças neurofibrilares de proteína tau. Desenvolveram-se estratégias terapêuticas com alvo nestes biomarcadores, que passam essencialmente pela inibição da sua agregação e pela imunoterapia, com o uso de anticorpos monoclonais específicos contra estas estruturas.

Com esta monografia pretendeu-se fazer uma revisão da literatura para sistematizar as várias estratégias terapêuticas que se encontram atualmente em investigação e os vários compostos em ensaios pré-clínicos e clínicos que são potenciais novas opções terapêuticas no tratamento da doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Alzheimer; Novas terapêuticas; beta-amiloide, proteína tau; anticorpos monoclonais.

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease and the most common form of dementia, accounting for 80% of cases.

The therapies approved so far are essentially based on the symptomatic relief of the disease, through cholinesterase inhibitors, such as donepezil, galantamine and rivastigmine, and NMDA receptor antagonists, such as memantine, not acting directly on the origin of the pathology.

Then, came the need to search for new therapeutic strategies and new pharmacological targets to slow the progression of the disease. Thus, we studied the biomarkers of Alzheimer's disease and recognized possible targets, such as beta-amyloid plaques and tau protein neurofibrillary tangles. Therapeutic strategies targeting these biomarkers have been developed, which essentially involve inhibition of their aggregation and immunotherapy, with the use of specific monoclonal antibodies against these structures.

This monograph is intended to review the literature to systematize the various therapeutic strategies currently under investigation and the various compounds in pre-clinical and clinical trials that are potential new therapeutic options in the treatment of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer; new therapies; beta-amyloid; tau protein; monoclonal antibodies.

I. A Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa e a manifestação mais comum de demência, representando cerca de 80% destes casos. Foi assim denominada depois de Alois Alzheimer a ter caracterizado pela primeira vez, em 1906¹. A perda de memória e a diminuição de capacidades cognitivas (como afasia, agnosia e apraxia) são as principais manifestações desta patologia, que invariavelmente progride para fases mais severas, com alterações físicas e comportamentais, o que a torna numa doença muito complexa². Os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento deste tipo de demência são a acumulação de peptídeos beta-amiloide ($A\beta$), que formam as placas senis de beta-amiloide extracelulares e o aparecimento de tranças neurofibrilares de proteína tau intracelulares (*Intracellular Neurofibrillary Tangles* – NFTs). Estas alterações conduzem a uma disfunção neuronal, com alterações da transmissão sináptica, stress oxidativo e neuroinflamação, com consequente morte neuronal e diminuição do número de sinapses¹.

Existem alguns fatores de risco que aumentam o risco de desenvolver a doença, tais como a idade, sexo, traumatismos cranianos prévios, distúrbios do sono, terapia de substituição de estrogénio, hipertensão, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, diabetes, obesidade, colesterol, tabagismo, ingestão de álcool, dieta com elevado teor em gorduras saturadas, depressão e hereditariedade³.

2. Neuropatologia

2.1 Beta-amilóide e APP

A proteína precursora da beta-amilóide (APP) é uma proteína transmembranar altamente expressa em células cerebrais, com funções que atualmente ainda não estão completamente esclarecidas. Ainda assim, demonstrou ter um papel importante na plasticidade e regulação da sobrevivência neuronal. É rapidamente metabolizada por um complexo de enzimas, originando os peptídeos de $A\beta$ que, ao agregar, formam placas senis de $A\beta$ e, ao sofrerem diversas alterações, podem originar fibrilhas amiloides resistentes à degradação, sendo estas placas um dos principais biomarcadores da DA.

A APP é transportada ao longo dos axónios para os terminais pré-sinápticos, onde se acumula em níveis mais elevados, é clivada e promove a deposição de $A\beta$. Esta possui uma ação tóxica, podendo causar lesões neuronais.

A APP serve como substrato para duas enzimas, a α -secretase e a β -secretase. Estas clivam o domínio extracelular da APP em dois fragmentos solúveis do N-terminal, APPs α e APP β , mas também fragmentos do C-terminal (CTF), CTF α e o CTF β . Estes dois últimos fragmentos encontram-se ligados à membrana celular, onde ocorre proteólise e estes são clivados no interior da membrana por uma outra enzima, a γ -secretase, libertando-se dois compostos: o peptídeo extracelular do CTF α e A β . Esta A β libertada agrega-se e, durante esse processo, há produção de peróxido de hidrogénio, que conduz à formação de espécies reativas de oxigénio, provocando a peroxidação de lípidos membranares e consequente disfunção dos canais ATPase, dando-se uma situação de stress oxidativo, seguido de morte neuronal⁴.

Consoante o seu local de clivagem, a proteína A β pode ter diferentes dimensões e estruturas. A forma mais neurotóxica é a A β_{1-42} , que se agrega a recetores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), um tipo de recetores ionotrópicos do glutamato, e aos canais de Ca²⁺, havendo assim um aumento do seu influxo e dos níveis intracelulares, induzindo a apoptose neuronal. A deposição de placas A β desencadeia a hiperfosforilação da proteína tau, responsável pela estabilização dos microtúbulos, provocando uma redistribuição para o axónio e corpo celular e origina assim aglomerados. Com estas deposições sólidas, a comunicação entre neurónios fica comprometida, podendo mesmo levar à morte do neurónio. Os oligómeros solúveis aparecem no início da patogénese e acumulam-se de maneira diferente em comparação com as placas senis⁴. A primeira região onde estas surgem é nos lobos cerebrais do neocórtex. Depois evolui para mais áreas neocorticais, como o hipocampo e a região entorrinal, até atingir o tálamo e o corpo estriado⁵.

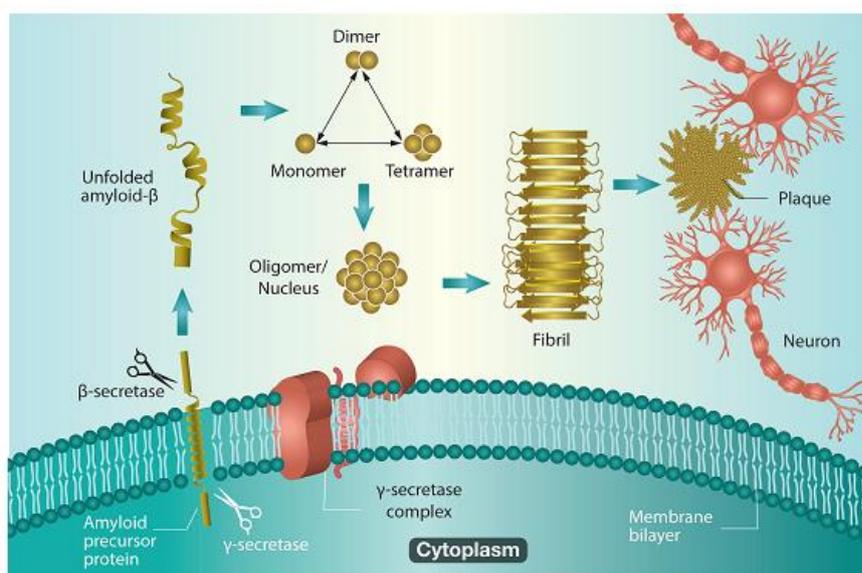


Figura 1: Fibrilhação β -amiloide e dano neuronal. Primeiro a proteína precursora da amiloide é clivada pela β -secretase e, de seguida, pela γ -secretase. Forma-se um fragmento, com 39 a 42 resíduos, dependendo do local da clivagem. Os monómeros começam a formar agregados solúveis tóxicos após a clivagem e, mais tarde, em fibrilhas insolúveis que causam disfunção sináptica e morte neuronal. Adaptado de XUDONG HUANG – 2020 [5].

2.2 Proteína Tau e Tranças Neurofibrilhares

A proteína tau é uma proteína responsável pela estabilização dos microtúbulos nas células, codificada pelo gene da proteína tau associada ao microtúbulo (MAPT). Esta proteína passa por um processo de fosforilação, essencial para a regulação da sua função. No entanto, quando ocorre a sua hiperfosforilação, esta perde função, ficando impedida de se ligar à tubulina e promover a montagem dos microtúbulos, levando à realocação da tau para o compartimento somatodendrítico e, posteriormente, à sua agregação, originando NFTs. Estas são compostas por fragmentos helicoidais emparelhados de fibrilhas de proteína tau que, quando clivada em locais específicos, pode originar diversos epítomos, levando muitas vezes a alterações na sua conformação, que conduz a um aumento da suscetibilidade desta a diversas quinases. Esta proteína pode ser clivada em vários locais diferentes e o padrão de fosforilação muda consoante o nível de progressão da DA. Tal como as placas senis, estas tranças também se espalham pelo cérebro, começando na região trasentorrinal, passando pelo sistema límbico, até atingirem todo o neocórtex⁵.

Fenómenos de *splicing* alternativo podem provocar variações nas sequências de aminoácidos, gerando mutações que alteram a função da proteína. Quando a proteína tau não exerce a sua função, o citoesqueleto da célula neuronal fica comprometido, diminuindo o transporte axonal e inibindo o tráfego de vesículas e organelos, incluindo vesículas portadoras de APP, promovendo o *stress* oxidativo e posterior apoptose neuronal⁵. Para além disto, também existem diversos processos metabólicos que estão envolvidos na agregação da proteína tau, como por exemplo a acetilação e a clivagem do terminal carboxilo. Ambos promovem a clivagem da tau, mas enquanto a acetilação impede a renovação das proteínas malformadas, incluindo a tau hiperfosforilada, por bloqueio do sistema de ligação da ubiquitina, a clivagem do C-terminal por determinadas enzimas, como as calpaínas e a catepsinas, impedem que a tau se ligue aos microtúbulos e comprometa a estrutura do citoesqueleto do neurónio⁶.

A patogénese associada à proteína tau está muitas vezes relacionada com a formação de A β , sendo que a proteína tau surge depois da A β , mas os seus mecanismos ainda não se encontram totalmente esclarecidos. Juntas são responsáveis por deficiências transcricionais e mudanças sinápticas na DA.

Para além da DA, mais patologias apresentam a presença desta proteína tau, como é caso da doença de Parkinson, onde a disfunção, agregação e mutações na tau exercem efeitos neurotóxicos nos neurónios.

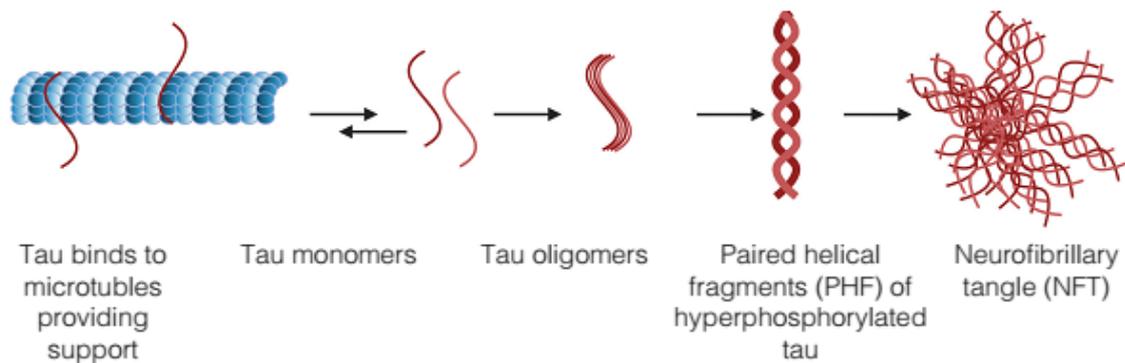


Figura 2: Formação das Tranças Neurofibrilares. A proteína tau é responsável pela estabilização dos microtúbulos. A polimerização de tau hiperfosforilada leva à criação de fragmentos helicoidais emparelhados solúveis, que promovem a agregação da proteína associada a microtúbulos (MAPT), e posteriormente formam-se os NFTs. Adaptado de XUDONG HUANG – 2020 [5].

2.3 Alterações dos neurotransmissores

A hipótese colinérgica foi das primeiras teorias propostas sobre a manifestação da DA⁷.

A sinalização colinérgica é dependente da síntese e posterior libertação de um neurotransmissor, a acetilcolina (ACh). A ACh é sintetizada a partir da colina e da Acetilcoenzima A (Acetil-CoA), através de uma reação química catalisada pela enzima colina acetiltransferase (CAT). Após ser produzida, a ACh é transportada e armazenada em vesículas sinápticas. Com a despolarização do neurónio, a ACh é libertada na fenda sináptica, onde é mais tarde hidrolisada pela Acetilcolinesterase (AChE) em colina e acetato, sendo que a colina é reaproveitada pelos neurónios pré-sinápticos. Embora a ACh tenha um efeito excitatório, este neurotransmissor é descrito como um neuromodulador do cérebro, pois pode ativar ou inibir um neurónio, consoante o tipo de estímulo⁷.

A maioria das regiões do cérebro são inervadas por neurónios colinérgicos, como o hipocampo, o neocórtex cerebral e o prosencéfalo basal. Por este motivo vários estudos comprovaram que a ACh desempenha papéis importantes a nível das funções cognitivas como o pensamento, a aprendizagem e a memória.

Na DA, os níveis de ACh e da CAT estão alterados, havendo um défice destes compostos na fenda sináptica devido à morte de neurónios colinérgicos, resultando no declínio da função cognitiva e na perda de memória^{5,7}.

2.4 Outras alterações

Para além das supracitadas, podem ocorrer outras alterações na DA, como:

- *Alterações morfológicas e metabólicas*: Na DA pode-se identificar uma redução da atividade do Citocromo Oxidase, uma deficiência em proteínas metabólicas, mudanças no potencial de membrana mitocondrial e um aumento do stress oxidativo⁵.

- *Fatores genéticos e ambientais*: Estes determinam a taxa de declínio mitocondrial, que por sua vez determina a taxa de envelhecimento. O APP ou a A β induzem deficiências nas mitocôndrias. Esta deficiência afeta a atividade da β -secretase, que altera a produção de A β ⁵.

- *Aumento da resistência à insulina e diminuição dos recetores*: A falta de acesso à glicose por parte das células faz com que estas não consigam produzir energia no seu metabolismo, induzindo stress oxidativo. A insulina também demonstrou ter influência na neurotransmissão, exercendo um papel neuroprotetor, e no aumento dos níveis de β -secretase⁵.

- *Processos metabólicos*: O metabolismo da glicose diminui o envelhecimento do cérebro. Em doentes com DA verificou-se uma descida acentuada da expressão do transportador de glicose através da barreira hematoencefálica, onde esta privação de glicose demonstrou aumentar os níveis de proteína tau *in vitro*. A hipoglicemia pode induzir também maior stress oxidativo, podendo levar ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e vasculares cerebrais. A angiogénese anormal e alterações vasculares também foram encontradas em doentes com DA⁵.

- *Inflamação*: Pode resultar em comprometimento cognitivo, bem como danos neuronais e perda sináptica. Embora a inflamação e a ativação da microglia desempenhem um papel neuroprotetor em circunstâncias agudas, a longo prazo pode levar à neurotoxicidade. Os agregados de A β , a proteína tau anormal e outros aglomerados de proteínas disfuncionais ativam a microglia de forma crónica, atraindo as células inflamatórias para a zona afetada que leva, conseqüentemente, à neuroinflamação crónica e à neurodegeneração⁵.

- *Sistema Ubiquitina-Proteossoma (UPS)*: Envolvido na degradação de proteínas mal dobradas e em excesso, com alta renovação proteica. Durante o processo de degradação as proteínas são marcadas com uma cadeia de poliubiquitina, que é reconhecida pelo proteossoma e posteriormente degradada⁵. Algumas evidências sugerem alterações na função do UPS, podendo estar assim envolvidas na patogénese da DA. Estudos revelaram que a ubiquitina se acumula nas placas senis e nas tranças neurofibrilares. Além disto, foi ainda detetada uma mutação na proteína ubiquitina-B, onde esta promove a inibição da proteólise,

havendo acumulação de proteínas anormais nas células, conduzindo à neurotoxicidade. Outras descobertas consistiram na diminuição da atividade do proteossoma em regiões do cérebro mais suscetíveis à DA, como o hipocampo⁸.

- *Autofagia e disfunção lisossomal*: A autofagia está envolvida na depuração da proteína tau e desempenha um papel na geração e na depuração de A β ⁵. Estudos mostraram que neurónios mais recentes têm o processo de autofagia mais eficiente que neurónios mais antigos, pois os níveis de proteínas relacionadas com a autofagia diminuem com o envelhecimento, o que pode promover o aparecimento de doenças neurodegenerativas⁹.

3. Diagnóstico

O processo de diagnóstico da DA tem vindo a desenvolver-se cada vez mais e recentemente surgiram técnicas e ferramentas úteis, como as técnicas de neuroimagem não invasivas, nas quais as amostras podem ser fluídos biológicos como sangue, urina, saliva ou lágrimas, que permitem a visualização de estruturas *in vivo* de modo a identificar possíveis alterações causadas pela patologia. Exemplos são as imagens de ressonância magnética (MRI) e a tomografia por emissão de positrões (PET), em busca de possíveis anormalidades de imagem associadas à amiloide (ARIA) presentes. Estas técnicas tanto permitem a deteção de biomarcadores de diagnóstico quando ainda não surgiram sintomas da doença, como permitem monitorizar a progressão da patologia após o início dos sintomas. Ajudam a atuar ainda num estado pré-demência, retardando o avanço da doença.

4. Terapêutica atual

Uma deteção precoce da DA pode fazer a diferença no que toca à sua progressão e à extensão do dano neuronal causado, apesar de este ser muitas vezes irreversível. O diagnóstico precoce oferece ao clínico uma maior possibilidade de escolha do tipo de terapêutica a adotar, dadas as diferentes ações que os vários fármacos exercem, nos diferentes níveis de progressão da doença.

Atualmente existem 4 medicamentos aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (*European Medicines Agency* – EMA) e que são usados na DA – o donepezilo, a rivastigmina, a galantamina e a memantina^{3,10}.

O donepezilo, a rivastigmina, galantamina são inibidores da acetilcolinesterase. O mecanismo de ação destas substâncias passa por inibir a enzima responsável pela destruição

da ACh, permitindo assim um aumento dos níveis desta na fenda sináptica. Estes compostos não impedem a progressão da doença nem interferem nos objetivos terapêuticos para estes doentes, mas ajudam no alívio sintomático da doença¹¹. Têm alguns efeitos secundários comuns como náuseas, vômitos, diarreia e cólicas abdominais¹².

A memantina é um antagonista dos recetores NMDA, os recetores do glutamato. Ao impedir a ligação de glutamato aos recetores, a memantina bloqueia o influxo de Ca^{2+} , minimizando a neurotoxicidade e conseqüentemente a morte neuronal³. Por este motivo a memantina exerce um efeito neuroprotetor na DA, restaurando os níveis normais de Ca^{2+} . É uma opção já num estado mais severo da doença e demonstrou um maior perfil de eficácia e segurança quando usada em monoterapia. Demonstrou alguns efeitos secundários como tonturas, confusão mental e dores de cabeça¹².

Existem outras terapêuticas adjuvantes, que podem ser utilizadas em associação com os fármacos já referidos e que ajudam a diminuir a sintomatologia da DA:

- Antipsicóticos: São comumente usados no tratamento de distúrbios e sintomas neuropsiquiátricos, sendo úteis na DA para o controlo dos distúrbios de comportamento associados a esta patologia. Ao instituir esta terapêutica é necessário ter em atenção os riscos associados a esta classe de medicamentos, dado que podem causar alguns efeitos adversos como sonolência, efeitos extrapiramidais e eventos cerebrovasculares.

- Antidepressivos: Os inibidores seletivos da recaptção da serotonina são os mais utilizados em pessoas com DA, tendo o citalopram e a sertralina demonstrado melhor evidência². Têm um papel importante na redução de sintomas como insónias, ansiedade, agitação, falta de apetite e apatia. Os antidepressivos tricíclicos são normalmente evitados, dados os efeitos anticolinérgicos secundários que estes apresentam².

- Inibição dos canais de cálcio: Segundo os mecanismos da patologia da DA, a formação das placas de $\text{A}\beta$ caracterizam-se por se ligarem aos canais de Ca^{2+} , levando a um aumento do influxo de iões Ca^{2+} nas células neuronais e à morte neuronal⁴. A nilvadipina, um antagonista do cálcio, é capaz de reduzir os níveis de $\text{A}\beta$ e demonstrou resultados bastantes positivos a nível da sua segurança e tolerabilidade¹³.

- Antioxidantes: Vários foram os mecanismos de dano oxidativo que se documentou na DA, entre eles a peroxidação lipídica excessiva, a oxidação de proteínas, a oxidação de DNA e ainda a glicoxidação. O stress oxidativo também induz a expressão e o processamento incorreto da APP, levando à formação de fragmentos amiloidogénicos. No entanto, em ensaios

estes antioxidantes não demonstraram efeitos promissores. Apesar disso, a vitamina E é fornecida a doentes de Alzheimer¹⁴. A atividade dos iões Cu^{2+} nas placas $\text{A}\beta$ também induz a formação de espécies reativas de oxigénio e as células ficam sujeitas a um stress oxidativo que pode causar morte celular. Os antioxidantes têm assim um papel protetor importante nas células na DA⁴.

- *Anti-inflamatórios*: As placas $\text{A}\beta$ causam uma reação inflamatória nos neurónios, promovendo a morte neuronal. Acredita-se que estes são responsáveis pela desregulação adicional do metabolismo da APP, do recrutamento e ativação de células microgliais e ainda da estimulação dos astrócitos, conduzindo à neurotoxicidade. Assim, mediadores inflamatórios são alvo de desenvolvimento de fármacos da DA⁴. A insulina intranasal também demonstrou ter efeitos anti-inflamatórios no cérebro. Os anti-inflamatórios não esteróides, como a aspirina e ibuprofeno, são usados em doentes com DA. Existem evidências de que a COX-2 tem um efeito importante na plasticidade sináptica a nível do hipocampo, na aprendizagem e na memória. Foi demonstrado também que células da microglia que expressam a COX-1 circundam os depósitos $\text{A}\beta$, mas a COX-2 acumula-se nos neurónios do cérebro de doentes com DA¹⁵.

Para além da terapêutica farmacológica, também existem as medidas não farmacológicas que podem ajudar a reduzir o risco de incidência da DA. Temos como exemplo o uso de probióticos, microrganismos vivos conhecidos por causar benefícios à saúde dos hospedeiros⁴. Na DA, estes demonstraram efeitos como a prevenção da disfunção cognitiva induzida pelas placas $\text{A}\beta$, supressão de mudanças causadas pela $\text{A}\beta$ e redução da inflamação⁴. A atividade física também se revelou uma ajuda no retardar do desenvolvimento da DA, melhorando a função cognitiva e as funções motoras e musculares. Aumenta também o fluxo sanguíneo, a concentração de antioxidantes e o metabolismo celular, promovendo um bom funcionamento do organismo e células neuronais saudáveis, fazendo com que estes gerem novos neurónios¹⁶.

5. Estratégias terapêuticas futuras

Nas fases iniciais da DA, a morte de neurónios colinérgicos faz com que os níveis de acetilcolina sejam baixos, diminuindo a transmissão nervosa. A terapêutica convencional passa essencialmente por inibidores da acetilcolinesterase, como o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina, usados no tratamento da DA leve¹².

Com a progressão da doença, estes perdem eficácia porque os doentes desenvolvem tolerância aos mesmos. As desvantagens do tratamento convencional passam por estes apenas terem ação a nível de alívio sintomático, e não diretamente na causa da patologia, não inibindo assim a progressão da doença. Surgiu, assim, a necessidade de investigar novos fármacos, com novos mecanismos de ação, que atuem diretamente na patologia da DA. Encontram-se a decorrer vários estudos acerca de novos potenciais fármacos, com efeito na redução das placas A β ou das tranças fibrilares, sendo estes os principais responsáveis pela morte neuronal¹².

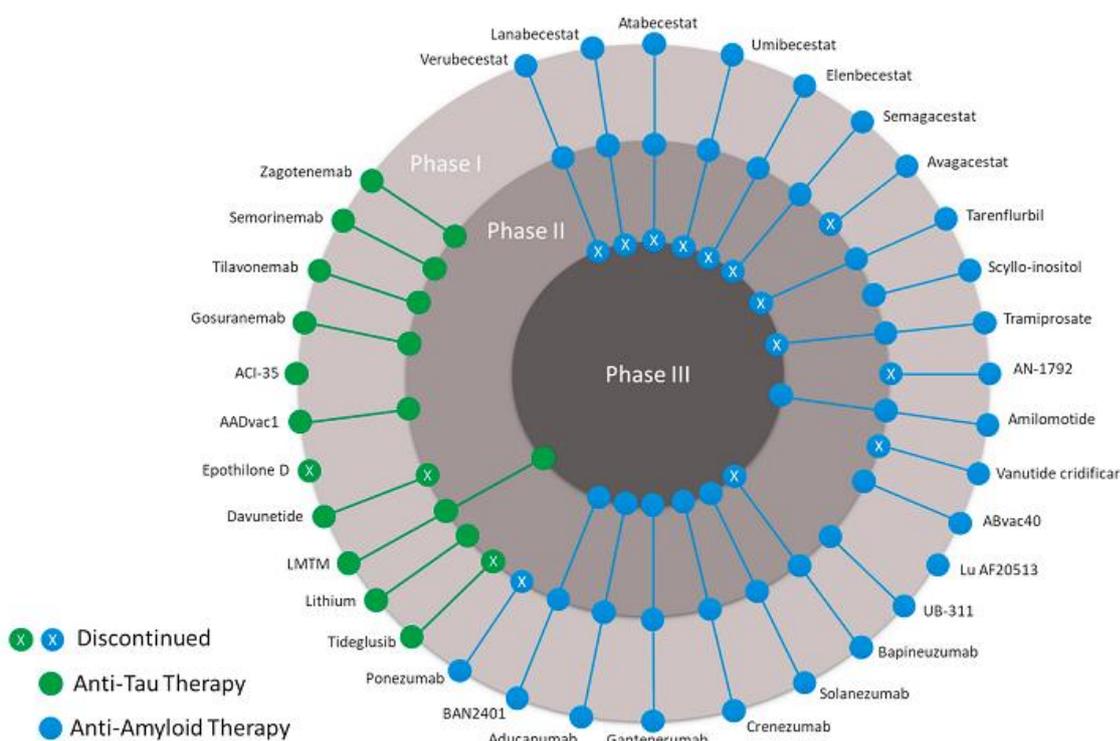


Figura 3: Novas estratégias e compostos estudados para o tratamento da DA. Adaptado de VAZ, Miguel; SILVESTRE, Samuel; 2020 [1].

5.1. Terapia contra a atividade da A β

Têm sido desenvolvidas novas terapias para o tratamento da DA, que têm como objetivo inibir a atividade da A β , através de:

- ◆ Imunoterapia na remoção das placas de A β ;
- ◆ Inibidores da β -secretase;
- ◆ Inibidores da γ -secretase;
- ◆ Inibidores da agregação de A β ;
- ◆ Degradação e remoção de A β ;
- ◆ Quelantes de iões metálicos.

5.1.1. Imunoterapia na remoção das placas A β

Neste contexto, surge então a Imunoterapia. É uma estratégia terapêutica que pode ser usada para prevenção ou tratamento de uma patologia usando fragmentos do agente patogénico, gerando uma resposta imune¹². A imunoterapia pode ser feita através da imunização ativa, que na DA consiste na injeção de fragmentos de A β de modo a induzir a produção de anticorpos como resposta do sistema imunitário, ou através da imunidade passiva, onde há administração direta de anticorpos específicos no organismo¹.

5.1.1.1. Imunidade ativa

Este tipo de terapia baseia-se na vacinação, estimulando o sistema imunitário dos doentes, promovendo a produção de anticorpos contra o agente patogénico.

A AN-1792 foi a primeira vacina anti-A β testada clinicamente. Consiste em fragmentos sintéticos pré-agregados de A β_{42} , com um adjuvante imunogénico, QS-21, e é administrada através de injeções intramusculares. Apresentou resultados positivos nos ensaios, mas viu a sua investigação suspensa quando num estudo de Fase II, em 2002, 6% dos doentes do ensaio desenvolveram meningoencefalite asséptica. Este efeito adverso pode ser explicado pela resposta imune das células T, pois os fragmentos A β_{42} da AN-1792 possuem um domínio que induz a ativação das células T, provocando uma resposta inflamatória exacerbada¹.

Como alternativa, surgiu uma nova geração de terapêutica anti-A β , onde são usados fragmentos de A β que não provoquem resposta imune, ou seja, sem a ativação das células T.

Com isto, surgiram novas vacinas promissoras, como a CAD106, a ABvac40 e a Lu AF20513, A Tabela I descreve algumas que foram estudadas, onde parte delas ainda se encontram em estudos devido aos seus resultados promissores.

Tabela 1: Imunidade ativa na terapêutica da DA.

Vacina	Alvo terapêutico	Fase dos ensaios clínicos	Segurança	Resultados preliminares
AN-1792 ¹	Fragmentos sintéticos pré-agregados de A β ₄₂	Suspensa em Fase II	Efeitos adversos	Doentes desenvolveram meningoencefalite asséptica por resposta exacerbada das células T
CAD106 ¹⁷	Fragmentos de A β ₁₋₆	Fase III	Segura e tolerável	Revelou resultados promissores em ensaios de Fase I e II, sendo a primeira vacina a seguir para Fase III
ABvac40 ¹⁸	Fragmentos de A β ₄₀ do C-terminal	Fase II	Segura e tolerável	Bons resultados, com bons níveis de anticorpos, em Fase I. Está atualmente em Fase II
Lu AF20513 ^{1,19}	Fragmentos de A β ₁₋₁₂	Fase I	Sem dados publicados	Obtiveram-se resultados favoráveis em estudos pré-clínicos. Seguiu para Fase I, mas ainda não existem dados publicados
ACC-001 ^{1,20}	Fragmento de A β ₁₋₇	Suspensa em Fase II	Segura e tolerável	Não demonstrou evidência em ensaios de Fase II

Para além das supracitadas, existem mais algumas vacinas sob investigação, como é o caso da ACI-24, *Affitope* AD02, V950 e UB-311. Em janeiro de 2019, foram publicados resultados de um estudo de Fase II desta última referida, apresentando resultados positivos, tanto na sua imunogenicidade, como na sua segurança¹.

5.1.1.2. Imunidade passiva

A imunidade passiva consiste na injeção de anticorpos monoclonais contra a A β ou as suas formas agregadas, diretamente no organismo¹.

O bapineuzumab e o solanezumab foram os primeiros anticorpos monoclonais a serem testados na Fase III de ensaios clínicos. Nenhum dos compostos demonstrou efeitos no retardar do comprometimento cognitivo ou funcional em doentes com DA leve a moderada¹.

Atualmente nesta linha de tratamento existem vários anticorpos estudados, com diversos alvos, que estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Imunidade passiva na terapêutica da DA.

Anticorpo monoclonal	Tipo de anticorpo	Alvo terapêutico	Fase dos ensaios clínicos	Segurança	Resultados preliminares
Bapineuzumab ^{5,2} ₁	Imunoglobulina G1; totalmente humanizado	N-terminal	Suspensão em Fase III	Incidência de ARIA	Dos primeiros a chegar a ensaios de Fase III. Suspensão por efeitos adversos
Solanezumab ²²	Imunoglobulina G1; humanizado	Domínio médio da A β	Suspensão em Fase III	Seguro e menor incidência de ARIA	Dos primeiros a chegar a ensaios de Fase III. Mais seguro do que o bapineuzumab, mas sem evidência clínica em Fase III
Ponezumab ^{5,24}	Imunoglobulina G2; humanizado	C-terminal do péptido A β ₁₋₄₀	Suspensão em Fase II	Seguro	Perfil seguro em ensaios de Fase I, mas indicou baixos níveis de anticorpos. Suspensão por falta de evidência clínica em Fase II
Crenezumab ^{5,25,26}	Imunoglobulina G4; totalmente humanizado	Monómeros e Oligómeros (maior afinidade) de A β	Suspensão em Fase III	Seguro e tolerável	Não demonstrou evidência no retardar do declínio cognitivo em ensaios de Fase II, mas a sua segurança encorajou a estudos de Fase III em doses mais elevadas, onde não demonstrou evidência clínica
Gantenerumab ²⁷	Imunoglobulina G1; humanizado	Agregados e promove a fagocitose mediada pelo recetor Fc	Fase III	Seguro e tolerável	Semelhante ao crenezumab, sem evidência no retardar do declínio cognitivo, mas o perfil seguro levou a ensaios de Fase III, ainda em curso
Aducanumab ²⁸	Imunoglobulina G1; humanizado	Oligómeros solúveis e fibrilhas insolúveis	Aprovado	Seguro e tolerável	Redução significativa da A β em ensaios de Fase I, II e III. Foi recentemente aprovado pela FDA o medicamento Aduhelm®, através de um Programa de Aprovação Acelerada
Lacanamab (BAN2401) ^{5,29}	Imunoglobulina G1; humanizado	Protofibrilhas de A β	Fase III	Seguro e tolerável	Perfil seguro e tolerável em ensaios de Fase I e evidências na regressão do declínio cognitivo em Fase II. Decorre atualmente o ensaio de Fase III

Além dos referidos acima, existem dois anticorpos monoclonais apenas com estudos de Fase I completos, o MED11814 e o SAR228810. O MED11814 tem como alvo o C-terminal da A β ₄₂ e tem como objetivo ligar e remover monómeros e oligómeros em circulação, evitando a sua agregação. No estudo de Fase I demonstrou uma supressão de cerca de 90%

da $A\beta_{42}$ livre no LCR em camundongos transgênicos, sem efeitos adversos graves^{30,31}. O SAR228810 liga-se especificamente às formas protofibrilares solúveis de $A\beta$ e pequenos agregados oligômeros³². Estudos pré-clínicos indicam que um tratamento contínuo de 4 meses dose-dependente evitou a formação de placas $A\beta$, sem causar efeitos secundários^{33,34}. Após concluir com sucesso os ensaios de Fase I, não tem ensaios a decorrer de momento⁵.

5.1.2. Inibidores da β -secretase

Outra terapia disponível é com inibidores da Beta-site APP Cleaving Enzyme-1 (BACE1), também conhecida por β -secretase. Como referido acima, esta enzima é usada para produzir $A\beta$, a partir de APP. Estas substâncias têm de ser capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e devem apresentar elevada ligação ao local ativo, de modo a inibir a atividade catalítica desta enzima. Muitos destes fármacos ainda se encontram em estudos pré-clínicos e clínicos^{1,35}.

Apenas 5 compostos chegaram à Fase III dos ensaios clínicos, sendo eles o verubecestat, lanabecestat, elenbecestat, atabecestat e umibecestat. Todos demonstraram, de facto, uma redução nos níveis de $A\beta$ no LCR de doentes com DA. Contudo, os ensaios dos 5 compostos foram interrompidos¹. No caso do verubecestat, houve declínio na função cognitiva e funcional e uma maior incidência de efeitos adversos^{36,37}. No caso do lanabecestat e do elenbecestat, não houve evidências na melhoria cognitiva e funcional e aumentou o número de efeitos adversos^{1,38}. No caso do umibecestat e do atabecestat, verificaram-se também efeitos negativos a nível cognitivo e uma maior incidência de efeitos adversos^{1,39}.

Atualmente temos outro composto ainda em estudo, o KMI-429. É um mimetizador de estado de transição que atua na atividade da β -secretase, inibindo-a, sem registo de efeitos secundários. Verificou-se que, através de uma injeção no hipocampo de camundongos transgênicos, reduziu os níveis de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ solúveis. Foi feito o ensaio em camundongos do tipo selvagem, onde se verificou efeito também na diminuição dos níveis de $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ insolúveis, sendo o primeiro inibidor da β -secretase a demonstrar efeito tanto nas duas formas de $A\beta$, solúvel e insolúvel. Possui uma baixa molecular e a sua estrutura permite uma maior permeabilidade através da barreira hematoencefálica, reduzindo em cerca de 20% da APP solúvel, mostrando seletividade para a atividade BACE1³⁵.

5.1.3. Inibidores da γ -secretase

Esta secretase é um complexo criado pela associação de 4 subunidades, a Presenilina, Nicastrina, APH-1 (*Anterior pharynx-defective 1*) e PEN-2 (*Presenilin enhancer 2*), sendo responsável pela proteólise de diversas proteínas transmembranares e pela regulação da proliferação, diferenciação e crescimento celular, mantendo assim o desenvolvimento neuronal. A sua inibição demonstrou ter efeitos na diminuição da produção de $A\beta$, por regular a expressão da APP^{40,41}.

Nesta linha terapêutica podem-se destacar os inibidores da γ -secretase, como por exemplo o avagacestat, e os moduladores da atividade da γ -secretase, como o tarenflurbil. O avagacestat tem ação inibitória na γ -secretase, via oral, impedindo a síntese de $A\beta$. Demonstrou resultados positivos quando clinicamente testado, mas revelou alguns efeitos secundários e aumentou o risco de cancro da pele em estudos de Fase II, tendo sido descontinuado⁴². O tarenflurbil modula a atividade da γ -secretase, levando a uma diminuição seletiva dos fragmentos $A\beta_{42}$ e gera fragmentos $A\beta$ mais curtos e menos tóxicos. Um estudo de Fase II revelou segurança e resultados clínicos encorajadores, mas, já em estudos de Fase III não se verificou melhorias no retardar do comprometimento cognitivo e funcional^{43,44}.

Este tipo de abordagem terapêutica é muitas vezes combinada com inibidores da enzima BACE1, que demonstrou efeito na redução da produção de $A\beta$ e efeitos adversos menores⁴⁵.

5.1.4. Inibidores da agregação $A\beta$

Os monómeros amilóides agregam-se em oligómeros tóxicos, onde mais tarde se tornam em folhas e, por fim, depositam-se como placas senis na matriz extracelular. A agregação de peptídeos $A\beta_{1-42}$, a forma mais neurotóxica da $A\beta$, induz neurotoxicidade acentuada. Os agentes antiagregantes ligam-se a peptídeos $A\beta$ solúveis, inibindo a sua agregação em oligómeros e minimizam a sua toxicidade. Os peptídeos $A\beta_{42}$ possuem um núcleo hidrofóbico que apresenta um maior potencial de agregação¹².

Assim, o tratamento passa por prevenir a formação destes agregados. O tramiprosato é um inibidor da agregação de $A\beta$, com seletividade para $A\beta$ solúveis, evitando a formação de estruturas fibrilares. Num ensaio de Fase III, numa primeira fase não demonstrou resultados significativos na melhoria do desempenho cognitivo⁴⁶. Mais tarde, este sofreu uma reanálise, onde concluíram que, em doentes portadores do alelo APOE4, verificou-se uma melhoria significativa em comparação ao placebo. No entanto, apresentou limitações neste tipo de

população como a alta variabilidade farmacocinética interindividual e o aumento na incidência de náuseas e vômitos, provavelmente devido à irritabilidade intestinal que este causa. Assim, encontra-se atualmente sob investigação um pró-fármaco, o ALZ-801, de modo a melhorar o perfil farmacocinético via oral e tolerabilidade, de modo a que atinja o alvo e liberte o composto ativo - o tramiprosato⁴⁷.

5.1.5. Degradação e remoção de A β

A degradação e remoção dos agregados A β melhora a ocorrência de sinapses e a função cognitiva. Existem duas vias fisiológicas mais comuns de degradação de peptídeos no organismo, a via da ubiquitina-proteossoma e a degradação induzida pelos lisossomas, sendo estes os principais mecanismos de eliminação de proteínas e peptídeos indesejados ou disfuncionais¹². Várias são as enzimas envolvidas neste processo e muitas vezes alterações no funcionamento das mesmas constituem mecanismos da patologia da DA, entre elas:

- ◆ Enzima de degradação de insulina – Faz parte da classe de enzimas endopeptidases do zinco, que é exclusivamente ligada à membrana dos neurónios, estando envolvida no processo catabólico do peptídeo de insulina e A β . Em doentes com DA, os níveis desta enzima encontram-se aumentados, estando a destruição do gene que a codifica associado a um aumento de cerca de 64% da A β_{40} . A sua expressão está inversamente relacionada com a idade e funciona como um mecanismo de feedback, onde o aumento da produção de A β exige uma maior produção desta enzima. Assim, a ativação alostérica desta enzima traduz-se numa possível terapêutica da DA¹².
- ◆ Neprilislina – Também conhecida por encefalinase, é uma endopeptidase neuronal ligada à membrana. Estudos demonstraram que na presença de tiorfano, um inibidor desta enzima, houve um aumento da A β no hipocampo, na região giro médio-temporal¹².
- ◆ Enzima de conversão de endotelina – Esta metaloprotease de zinco é inibida pelo fosforamidon. Num estudo feito com células H4 demonstrou-se um aumento da A β na presença da fosforamidon, devido à cessação da degradação intra e extracelular e eliminação da A β ⁴⁸. A regulação positiva desta enzima também induziu a superexpressão da Proteína Quinase C tipo elipson, que possui a capacidade de reduzir também os níveis de A β ⁴⁹.

- ◆ Plasmina – Possui um papel importante na degradação de monómeros não agregados e de fibrilhas. No processo de formação dos fragmentos de A β , estão envolvidos colesterol e esfingolípido que assumiam conformações que podem ser alteradas na DA, diminuindo os níveis de plasmina no hipocampo⁵⁰. Na presença da plasmina também ocorre uma maior atividade da α -secretase que cliva preferencialmente a APP⁵¹. Sendo que a plasmina se forma a partir da ligação do plasminogênio à membrana celular, o aumento dos níveis de ativadores de plasminogênio vão auxiliar por sua vez a manutenção dos níveis de plasmina, prevenindo a formação de A β patogénica¹².
- ◆ Metaloproteinases da matriz – Pré-peptídeos cuja ativação da matriz leva à quebra da matriz extracelular. As principais metaloproteinases estão intimamente associadas à degradação de A β . A metaloproteinase 2 e a 9 levam diretamente à degradação dos fragmentos de A β solúveis, enquanto que a metaloproteinase 3 ativa outras metaloproteinases latentes⁵². A metaloproteinase 2, a 3 e a 9 são estimuladas na presença de fragmentos amilóides, sendo que esta última cliva o peptídeo amilóide sintético, mas fica latente no cérebro de doentes com DA. Esta falta de ativação de metaloproteinase 9 pode conduzir a uma acumulação de A β . Assim, os ativadores da expressão destas metaloproteinases podem auxiliar a eliminação das placas A β ⁵³.

5.1.6. Quelantes de iões metálicos

As placas de A β possuem elevados teores de Cu²⁺ e Fe²⁺ e contêm também Zn²⁺. Enquanto o Cu²⁺ tem um efeito neurotóxico, o Zn²⁺ demonstrou ter um efeito redox-inerte, evitando que se formem peróxidos⁵⁴. As enzimas que se ligam aos metais são específicas deles e essa especificidade varia conforme a carga. Na terapêutica são então usadas moléculas capazes de formar complexos metálicos, chamadas de ligandos. Destes ligandos, os que possuem doadores N e O são capazes de quelar os iões Cu²⁺ e Zn²⁺⁵⁵. Híbridos de 8-hidroxiquinolina estão atualmente em estudo quanto à sua atividade e as proteínas de ligação a metais, como o caso das metaloproteínas-3, são importantes na manutenção da homeostase metálica no cérebro⁵⁶. Estudos em camundongos demonstraram que o mecanismo destas proteínas envolve a troca de iões metálicos nas placas de A β , prevenindo a deterioração do hipocampo e reduzindo a apoptose celular e o stress oxidativo, diminuindo a neurotoxicidade cerebral⁴.

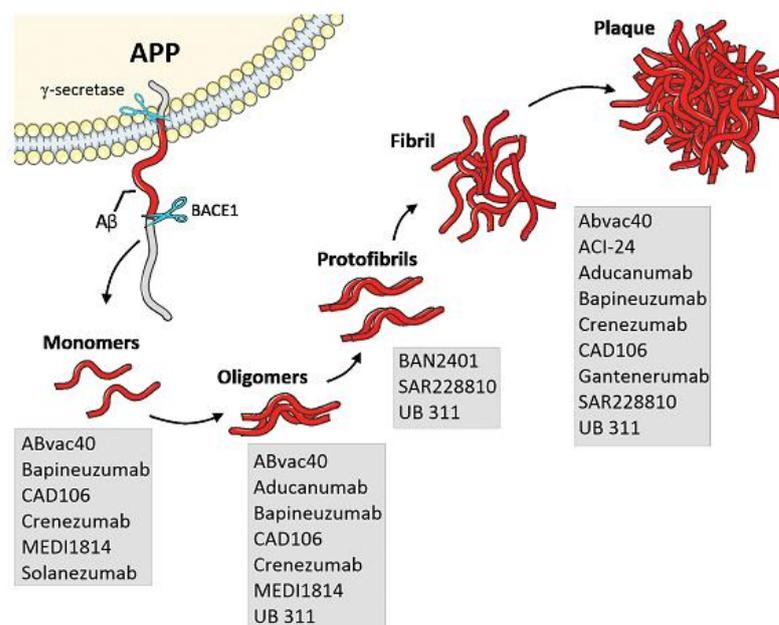


Figura 4: Alvos dos vários fármacos direcionados à Aβ para a da imunidade ativa e passiva no tratamento da DA. Adaptado de XUDONG HUANG – 2020 [5].

5.2. Terapia contra a proteína tau

A proteína tau possui um papel importante na formação e estabilização dos microtúbulos do citoesqueleto, sendo também responsável pela formação dos NFTs quando sofre o processo de hiperfosforilação⁴. Estudos revelaram que este processo reduz a afinidade da proteína tau para se ligar aos microtúbulos, conduzindo a uma disfunção dos microtúbulos e a um aumento dos níveis de proteína tau anormal na célula, levando à sua agregação com formação dos NFTs e, conseqüentemente, à morte neuronal⁵⁷.

Várias são as estratégias usadas atualmente, entre as quais:

- ◆ Imunoterapia na eliminação dos NFTs;
- ◆ Inibição da hiperfosforilação da proteína tau;
- ◆ Estabilização dos microtúbulos;
- ◆ Inibição da agregação da proteína tau.

5.2.1. Imunoterapia na eliminação dos NFTs

Uma das estratégias que surgiu foi a Imunoterapia, com o uso de anticorpos monoclonais específicos contra a proteína tau. Dentro deste campo, temos a imunização ativa, onde este processo se revelou menos seguro, mas com resultados promissores, estando ainda em estudos, e temos a imunização passiva, que se revelou mais segura neste tipo de terapêutica⁴.

Uma das principais questões sobre estes ensaios é se os anticorpos monoclonais atravessavam a barreira hematoencefálica (BHE) e chegar ao cérebro. A maioria dos anticorpos monoclonais atravessam a BHE e penetram nos neurónios¹.

5.2.1.1. Imunidade ativa

No caso da DA, temos estudos de vacinas anti-tau, com peptídeos sintéticos na sua composição, funcionando como antigénios, que mimetizam os efeitos de epítomos patogénicos específicos da proteína tau, de modo a induzirem a produção de anticorpos contra a mesma⁵⁸.

A *AADvac1* foi a primeira vacina anti-tau sujeita a ensaios clínicos. Na Fase I, apresentou um bom perfil de segurança, prosseguindo assim para a Fase II, onde não só comprovou o seu perfil seguro e tolerável, como demonstrou também uma imunogenicidade positiva, ou seja, um grande número de doentes que tomaram a vacina produziram anticorpos específicos para a proteína tau^{59,60}. Teve resultados positivos também a nível dos biomarcadores de sangue e de LCR, apresentando assim capacidade de retardar a progressão da patologia induzida pela proteína tau na DA. Como tal, estes resultados poderão levar ao avanço da vacina para a Fase III dos ensaios¹.

Nenhum composto, até ao momento, atingiu a Fase III dos ensaios clínicos, encontrando-se ainda nos estágios iniciais de pesquisa clínica¹.

5.2.1.2. Imunidade passiva

A imunidade passiva consiste na injeção de anticorpos monoclonais dirigidos contra as formas anormais da proteína tau. Esta abordagem aparenta ser mais segura do que a imunidade ativa, sendo assim mais amplamente estudada de forma a obter um composto eficaz, tolerável e seguro⁵⁸.

O tilavonemab (ABBV-8E12) é um dos anticorpos monoclonais que demonstrou um perfil de segurança favorável na Fase I dos ensaios, estando já em ensaios de Fase II, com o objetivo de se avaliar a eficácia e a segurança do composto em doentes com DA prodrómica a leve. Foi iniciada também uma extensão deste mesmo ensaio, com o objetivo principal de avaliar a segurança e tolerabilidade do composto a longo prazo. Os ensaios ainda estão a decorrer e têm o seu fim previsto para julho de 2021^{61,72}.

O zagotenemab e o gosuranemab são outros dois compostos que se demonstraram seguros e toleráveis na Fase I dos ensaios clínicos. Assim, o gosuranemab avançou para a Fase

II, onde se encontra em fase de estudo na DA prodrômica a leve, sendo que este está previsto decorrer até 2024^{62,73}. Quanto ao zagotenemab, este completou recentemente os estudos de Fase I, apesar de os resultados ainda não terem sido publicados. Seguiu assim para a Fase II, em doentes com DA prodrômica a leve, onde se encontra atualmente, com fim previsto ainda este ano, 2021^{1,74}.

5.2.2. Inibição da hiperfosforilação da proteína tau

A hiperfosforilação da proteína tau ocorre graças a um desequilíbrio da atividade das fosfatases e das quinases, como por exemplo a glicogénio sintase quinase 3-beta (GSK-3 β), que desempenha um papel importante neste processo¹. Esta enzima é uma serina-treonina quinase, envolvida na regulação de mecanismos biológicos, como por exemplo a plasticidade sináptica e a neurodegeneração celular. Surgiu, assim, a necessidade de estudar compostos com atividade inibitória desta enzima, pois a sua ativação implica a inibição da produção de certos fatores de transcrição necessários à sobrevivência das células, como o caso da β -catenina (um fator de transcrição, responsável pela sinalização celular), provocando assim a morte neuronal, característica na DA.

Há um número considerável de resíduos de aminoácidos da proteína tau que estão sujeitos à fosforilação pela GSK-3 β . Os locais de fosforilação são uma área de interesse de pesquisa na DA, pois estes encontram-se em locais muito próximos dos domínios de ligação dos microtúbulos e dos seus resíduos de aminoácidos e, nestes locais, há tendência para a interação proteína-proteína, aumentando o risco de agregação tóxica da proteína tau em certas regiões⁶³.

Foram realizados diversos estudos desta abordagem terapêutica em camundongos com DA, demonstrando resultados interessantes. Inibidores da GSK-3 β , como o tideglusib ou o Lítio, demonstraram resultados positivos na inibição da enzima com sucesso, reduzindo não só o processo de fosforilação da proteína tau, mas também a deposição de A β , diminuindo a perda neuronal¹. Um estudo *in vitro* com administração oral de 1000 mg de tideglusib, durante 26 semanas, demonstrou uma diminuição não significativa nos níveis de proteína tau hiperfosforilada em amostras de LCR, quando comparados com os doentes que receberam tratamento placebo⁶³. Não demonstrou também diferenças significativas nos níveis de proteína tau, de A β e de outros biomarcadores relacionados com a DA, fazendo com que a sua investigação tenha sido descontinuada¹.

Já o lítio demonstrou em estudos pré-clínicos, tanto *in vitro* como *in vivo*, um efeito neuroprotetor contra a lesão neuronal com origem em diversos agentes nocivos, prevenindo assim a apoptose e ajuda no aumento da excreção de neurotrofinas, sendo estas proteínas de fatores de crescimento que ajudam no desenvolvimento, diferenciação, função e sobrevivência das células neuronais. O lítio possui ainda uma capacidade de modulação da autofagia, do stress oxidativo, regula positivamente a função mitocondrial e tem ação pró-inflamatória⁶⁴.

5.2.3. Estabilização dos microtúbulos

Os microtúbulos são responsáveis por diversos processos na célula, nomeadamente o movimento de organelos, proteínas, vesículas sinápticas e várias macromoléculas através das células. A proteína tau tem como função estabilizar os microtúbulos, mas esta é hiperfosforilada perde a sua função, comprometendo o transporte axonal, que conduz à neurodegeneração, característica na DA¹.

Um exemplo de um composto com esta capacidade é o davunetide, um peptídeo que estabiliza os microtúbulos em neurónios e células gliais, apesar de o seu mecanismo de ação não estar completamente esclarecido¹. Em ensaios pré-clínicos demonstrou resultados positivos, tendo avançado para os ensaios clínicos. No entanto, em estudos de Fase II, por administração intranasal, não demonstrou uma melhoria significativa a nível cognitivo, apesar de apresentar um perfil de segurança favorável, tendo assim sido suspensa a sua investigação⁶⁵.

Outro exemplo é a epotilona D, uma molécula derivada do taxol, capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e normalizar as ligações da proteína tau. Demonstrou melhorias a nível do desempenho cognitivo através da redução da distrofia axonal em ensaios feitos em camundongos transgênicos com a proteína tau anormal⁶⁶. Foi feito um estudo de Fase I para este composto, com o objetivo de avaliar os efeitos farmacodinâmicos e a segurança da epotilona D, mas não existem quaisquer publicações de resultados e a sua investigação foi interrompida^{1,67}.

5.2.4. Inibição da agregação da proteína tau

Alterações pós-tradução e a perda de ligação aos microtúbulos levam ao aumento dos níveis de proteína tau no citoplasma, fazendo com que haja uma maior interação entre elas e consequente polimerização, conduzindo assim à sua agregação⁶.

Compostos como o cloreto de metiltionínio, mais conhecido por “azul de metileno”, apresentou resultados na inibição da agregação de proteína tau *in vitro*, tendo inclusivamente demonstrado benefícios cognitivos em doentes com DA leve a moderada num ensaio clínico de Fase II. No entanto, quando foi testado em doses mais elevadas revelou dificuldades na sua absorção e baixa tolerabilidade na ausência de alimentos. Face a estes obstáculos na investigação, desenvolveu-se o hidrometanossulfonato (leuco-metiltionínio bis – LMTM), um derivado reduzido do azul de metileno, que, para além de ter uma maior estabilidade, é também mais tolerável e mais facilmente absorvido no organismo¹.

Atualmente, é o único composto que chegou a estudos de Fase III dentro da terapia anti-tau. Em doentes com DA leve a moderada, não demonstrou efeitos no retardar do declínio cognitivo ou funcional, mas quando usado em monoterapia sugeriu efeitos benéficos significativos, seguindo assim para mais um estudo comparativo de doses, com fim previsto para junho de 2023⁷⁵.

5.3. Curcumina

A curcumina possui propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias e apresenta um histórico de segurança em humanos, sendo, portanto, uma candidata ao desenvolvimento clínico de modo a tornar-se uma possível estratégia terapêutica na DA. Além destas propriedades, estudos revelaram que esta conseguiu reduzir os níveis de tau e A β , podendo-se ligar a proteínas que se encontrem na conformação β e prevenir que estas se agreguem, resultando em melhorias a nível cognitivo^{68,69}. Nalguns estudos de Fase II a curcumina não demonstrou melhorias cognitivas, mas decorrem mais estudos de Fase II para avaliar o efeito da curcumina nos biomarcadores da DA e alterações morfológicas nas imagens de PET e MRI^{1,6}.

6. Discussão

Face à falta de efeitos clínicos na regressão da DA da terapêutica convencional, houve a necessidade de investigar mais sobre a patologia e possíveis alvos terapêuticos, de modo não só a diminuir a progressão da DA, mas também tentar diminuir ao máximo os efeitos secundários da terapêutica. Assim têm sido desenvolvidas e estudadas várias moléculas para otimizar o tratamento da DA, algumas sem efeito clínico significativo demonstrado, e por isso

com estudos interrompidos, e outras com efeitos benéficos potencialmente significativos, que estão atualmente em estudos de eficácia e segurança.

A nível da terapêutica contra a A β , a Imunoterapia obteve resultados positivos em ensaios, onde as vacinas e os anticorpos monoclonais ganharam destaque pelos seus efeitos benéficos e alguns estão atualmente em ensaios clínicos, com resultados promissores na diminuição dos níveis de A β no cérebro. A CAD106 é direcionada para os fragmentos de A β ₁₋₆, conjugada com o transportador bacteriófago Q β , que estimula a produção de anticorpos específicos pelas células B, mas evita a ativação das células T, que foi a causa das meningoencefalites na AN-1792, diminuindo assim o nível de A β agregada no cérebro, sem haver reações autoimunes. Estudos revelaram que esta terapêutica apresenta poucos efeitos adversos e os que apareceram com mais frequência foram dor de cabeça e febre¹⁷. No entanto, uma desvantagem deste tipo de terapêutica relaciona-se com o facto de a resposta imunitária poder ser inconsistente ou inexistente, principalmente em população mais velha, e os efeitos adversos, se ocorrerem, podem ser de longa duração²³.

Em 2019, surgiram os anticorpos monoclonais como bapineuzumab, aducanumab, crenezumab, gantenerumab e solanezumab.

O crenezumab, demonstrou ser seguro e bem tolerável, tendo seguido para ensaios de Fase III, onde, em amostras de LCR, demonstrou uma redução significativa da concentração de proteína tau e proteína tau fosforilada, mas não houve redução dos níveis de A β , sem efeitos adversos graves²⁷. Seguiu para um ensaio de Fase III em doses mais elevadas, atualmente em curso, com o objetivo de perceber se é promissor nesta terapêutica.

O mais promissor foi então o aducanumab. Tem como alvo os agregados de fibrilhas insolúveis de A β e reduz as placas A β no cérebro. Num dos ensaios e Fase III este anticorpo obteve resultados bastante positivos na redução das placas A β e com poucos efeitos adversos. Isto permitiu que, no passado dia 7 de junho de 2021, fosse aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos EUA, sob um programa de aprovação acelerada⁷⁰. Este programa tem como objetivo facilitar o desenvolvimento e agilizar a revisão de medicamentos que tratem doenças graves, de modo a atender uma necessidade médica não atendida e fornecer medicamentos importantes aos doentes mais rapidamente⁷⁶. Assim, é o primeiro anticorpo monoclonal a ser aprovado no tratamento da DA para além da terapêutica já aprovada. No entanto, gerou alguma controvérsia na comunidade científica, onde alguns especialistas afirmam que devem ser feitos mais estudos para garantir a sua eficácia e segurança, dado que ainda apresentam efeitos secundários nos doentes como ARIA, que geralmente trata-se de

um inchaço temporário que não causa sintomas, mas algumas pessoas podem desenvolver dor de cabeça, confusão, náuseas, tonturas ou alterações na visão. Outro aspecto que os especialistas têm em atenção é o facto de este medicamento ter desencadeado algumas reações de hipersensibilidade, como urticária e angioedema, que podem provocar sintomas como ARIA, diarreia, confusão e dor de cabeça⁷¹.

Posto isto, a FDA exige que a empresa produtora do medicamento, a Biogen, inicie um ensaio clínico randomizado e controlado para verificar o benefício do medicamento nos doentes que tiverem acesso ao tratamento com o Aduhelm[®]. Se o estudo falhar, será iniciado o processo de retirada da aprovação de circulação no mercado⁷⁶.

O lecanumab demonstrou resultados igualmente promissores, reduzindo significativamente a acumulação de A β no cérebro nos seus primeiros estudos clínicos, estando agora em ensaios de Fase III⁷⁰.

Dentro da terapêutica dos inibidores das secretases β , o que se revelou mais promissor foi o KMI-429. Este reduziu os níveis de A β_{40} e A β_{42} solúveis, sem provocar efeitos secundários. Dada a sua massa molecular bastante inferior em relação a outros inibidores que lhe confere uma boa permeabilidade através da BHE, é um bom potencial terapêutico na DA³⁵.

A proteína tau é outro dos alvos de tratamento na DA. A terapia anti-tau está cada vez com maior relevância nos estudos pré-clínicos e clínicos, onde a maioria dos compostos ainda se encontram com estudos a decorrer. A hiperfosforilação da proteína tau é um dos eventos mais precoces na DA, em que os inibidores da enzima GSK-3 β podem ajudar a evitar este processo, como é o caso do Lítio. Apesar de ainda haver poucos estudos clínicos, demonstrou-se promissor ao reduzir os níveis de proteína tau fosforilada, em amostras de LCR, e ainda de A β , com poucos efeitos adversos e uma ação neuroprotetora, revelando assim resultados encorajadores na terapêutica da DA⁶.

A Imunoterapia também está muito presente nesta terapêutica, sendo que os anticorpos monoclonais com mais destaque vão para o zagotenemab, o gosuranemab, o tilavonemab e o semorinemab. Encontram-se todos em estudos de Fase II, com efeitos positivos na redução dos níveis de proteína tau e com perfis de segurança elevados. Também as vacinas foram testadas clinicamente, como o caso da ADvac I, com resultados promissores, um perfil seguro e boa tolerabilidade^{1,6}.

A inibição da agregação da proteína tau constitui também um dos principais alvos desta terapêutica. O LMTM revelou-se bastante eficaz na inibição da agregação da proteína tau em

estudos de Fase III, com um perfil de segurança favorável⁶. Os seus estudos ainda decorrem, mas apresentam um potencial candidato terapêutico.

Concluindo, as doenças neurodegenerativas são ainda uma área que requer ainda muita pesquisa e investigação. Hábitos de vida saudável e a diminuição de comportamentos de risco podem ajudar na prevenção do aparecimento/avanço da doença. Um diagnóstico precoce, através de análises e exames de rotina, é muito importante na DA, visto que é mais difícil obter resultados eficazes na terapêutica quando esta atua numa fase mais tardia da doença. São vários os compostos que demonstraram resultados encorajadores para o tratamento da DA diretamente nos fatores que causam a patologia, entre eles a A β e os NFTs. É, por isso, importante não só executar os vários estudos de eficácia e segurança destes mesmos compostos, já identificados como promissores, mas também identificar todas as fontes que causam a patologia. Isto permite identificar mais alvos terapêuticos que ajudam no retardar do declínio cognitivo.

A aprovação do Aduhelm[®] veio trazer uma nova esperança às novas terapêuticas da DA, tornando-se no primeiro medicamento aprovado que atua diretamente na origem da patologia, e não apenas a nível da sintomatologia. Será, portanto, um caso de estudo sobre eficácia e segurança que irá fornecer dados úteis para outros medicamentos que possam vir a ser aprovados.

7. Referências Bibliográficas

1. VAZ, Miguel; SILVESTRE, Samuel - **Alzheimer's disease: Recent treatment strategies**. European Journal of Pharmacology. ISSN 18790712. 887:May (2020) 173554. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173554.
2. WELLS, Barbara G. *et al.* - **Pharmacotherapy Handbook**. ISBN 978-0-07-182129-2.
3. **2020 Alzheimer's disease facts and figures** - Alzheimer's and Dementia. ISSN 15525279. 16:3 (2020) 391–460. doi: 10.1002/alz.12068.
4. ABEYSINGHE, A. A. D. T.; DESHAPRIYA, R. D. U. S.; UDAWATTE, C. - **Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions**. Life Sciences. ISSN 18790631. 256:June (2020) 117996. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117996.
5. XUDONG HUANG, PhD - **Alzheimer's Disease: Drug Discovery**. ISBN 9780645001709.
6. CONGDON, Erin E.; SIGURDSSON, Einar M. - **Tau-targeting therapies for Alzheimer disease**. Nature Reviews Neurology. ISSN 17594766. 14:7 (2018) 399–415. doi: 10.1038/s41582-018-0013-z.
7. BEKDASH, Rola A. - **The cholinergic system, the adrenergic system and the neuropathology of alzheimer's disease**. International Journal of Molecular Sciences. ISSN 14220067. 22:3 (2021) 1–18. doi: 10.3390/ijms22031273.
8. ODDO, Salvatore - **The ubiquitin-proteasome system in Alzheimer's disease**. Journal of Cellular and Molecular Medicine. ISSN 15821838. 12:2 (2008) 363–373. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00276.x.
9. LIU, Jie; LI, Lian - **Targeting Autophagy for the Treatment of Alzheimer's Disease: Challenges and Opportunities**. Frontiers in Molecular Neuroscience. ISSN 16625099. 12:August (2019) 1–9. doi: 10.3389/fnmol.2019.00203.
10. DISTEFANO, Victor - **Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics**. ISBN 9780071769396.
11. MASSOUD, Fadi; LÉGER, Gabriel C. - **Pharmacological treatment of Alzheimer disease**. Canadian Journal of Psychiatry. ISSN 14970015. 56:10 (2011) 579–588. doi: 10.1177/070674371105601003.
12. MADAV, Yamini; WAIRKAR, Sarika; PRABHAKAR, Bala - **Recent therapeutic**

strategies targeting beta amyloid and tauopathies in Alzheimer's disease. Brain Research Bulletin. ISSN 18732747. 146:October 2018 (2019) 171–184. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.01.004.

13. LAWLOR, Brian *et al.* - **NILVAD protocol: a European multicentre double-blind placebo-controlled trial of nilvadipine in mild-to-moderate Alzheimer's disease.** BMJ Open. ISSN 2044-6055. 4:10 (2014) e006364. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006364.

14. GRUNDMAN, Michael; DELANEY, Patrick - **Antioxidant strategies for Alzheimer's disease.** Proceedings of the Nutrition Society. ISSN 0029-6651. 61:2 (2002) 191–202. doi: 10.1079/pns2002146.

15. HOOZEMANS, J. J. M. *et al.* - **Cyclooxygenase expression in microglia and neurons in Alzheimer's disease and control brain.** Acta Neuropathologica. ISSN 00016322. 101:1 (2001) 2–8. doi: 10.1007/s004010000251.

16. PAILLARD, Thierry; ROLLAND, Yves; BARRETO, Philippe Souto DE - **Protective effects of physical exercise in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: A narrative review.** Journal of Clinical Neurology (Korea). ISSN 20055013. 11:3 (2015) 212–219. doi: 10.3988/jcn.2015.11.3.212.

17. FARLOW, Martin R. *et al.* - **Long-term treatment with active A β immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease.** Alzheimer's Research and Therapy. ISSN 17589193. 7:1 (2015) 1–13. doi: 10.1186/s13195-015-0108-3.

18. LACOSTA, Ana María *et al.* - **Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A β 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase i trial.** Alzheimer's Research and Therapy. ISSN 17589193. 10:1 (2018). doi: 10.1186/s13195-018-0340-8.

19. DAVTYAN, Hayk *et al.* - **Immunogenicity, efficacy, safety, and mechanism of action of epitope vaccine (Lu AF20513) for alzheimer's disease: Prelude to a clinical trial.** Journal of Neuroscience. ISSN 02706474. 33:11 (2013) 4923–4934. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4672-12.2013.

20. HULL, Michael *et al.* - **Long-Term Extensions of Randomized Vaccination Trials of ACC-001 and QS-21 in Mild to Moderate Alzheimer's Disease.** Current Alzheimer Research. ISSN 15672050. 14:7 (2017) 696–708. doi: 10.2174/1567205014666170117101537.

21. ABUSHOUK, Abdelrahman Ibrahim *et al.* - **Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials.** BMC Neurology. ISSN 14712377. 17:1 (2017) 1–13. doi: 10.1186/s12883-017-0850-1.
22. HONIG, Lawrence S. *et al.* - **Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease.** New England Journal of Medicine. ISSN 0028-4793. 378:4 (2018) 321–330. doi: 10.1056/nejmoa1705971.
23. CHRISTOPHER H. VAN DYCK - **Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies for Alzheimer's Disease_Pitfalls and Promise.pdf.** [s.d.].
24. LANDEN, Jaren W. *et al.* - **Multiple-dose ponezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease: Safety and efficacy.** Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions. ISSN 23528737. 3:3 (2017) 339–347. doi: 10.1016/j.trci.2017.04.003.
25. CUMMINGS, Jeffrey L. *et al.* - **A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease.** Neurology. ISSN 1526632X. 90:21 (2018) E1889–E1897. doi: 10.1212/WNL.0000000000005550.
26. ROCHE - **Www.Roche.Com/Media/Releases/Med-Cor-2019-01-30.Htm.** Website. 2019) 3–5.
27. OSTROWITZKI, Susanne *et al.* - **A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease.** Alzheimer's Research and Therapy. ISSN 17589193. 9:1 (2017) 1–15. doi: 10.1186/s13195-017-0318-y.
28. JEFF SEVIGNY, PING CHIAO, THIERRY BUSSIÈRE, PAUL H. WEINREB, LESLIE WILLIAMS, MARCEL MAIER, ROBERT DUNSTAN, STEPHEN SALLOWAY, TIANLE CHEN, YAN LING, JOHN O'GORMAN, FANG QIAN, MAHIN ARASTU, MINGWEI LI, SOWMYA CHOLLATE, MELANIE S. BRENNAN, OMAR QUINTERO-MON, & Alfred Sandrock - **The Antibody Aducanumab Reduces AB Plaques in Alzheimer's Disease-** Nature.pdf. [s.d.].
29. LOGOVINSKY, Veronika *et al.* - **Safety and tolerability of BAN2401 - A clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A β antibody.** Alzheimer's Research and Therapy. ISSN 17589193. 8:1 (2016). doi: 10.1186/s13195-016-0181-2.
30. OSTENFELD, Thor - **EVALUATION OF SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF MEDI1814, A BETA-**

AMYLOID 42 (A β 42)-SPECIFIC ANTIBODY, IN PATIENTS WITH MILD-MODERATE ALZHEIMER'S DISEASE.pdf. [s.d.]).

31. BILLINTON, Andy - **PRECLINICAL DISCOVERY AND DEVELOPMENT OF MEDI1814, A MONOCLONAL ANTIBODY SELECTIVELY TARGETING BETA-AMYLOID 42 (A β 42).**pdf. [s.d.]).

32. PRADIER, Laurent *et al.* - **SAR228810: An antibody for protofibrillar amyloid β peptide designed to reduce the risk of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA).** *Alzheimer's Research and Therapy*. ISSN 17589193. 10:1 (2018). doi: 10.1186/s13195-018-0447-y.

33. PRADIER, Laurent *et al.* - P4-285: **SAR228810: An antiprotofibrillar beta-amyloid antibody designed to reduce risk of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA).** *Alzheimer's & Dementia*. ISSN 1552-5260. 9:2013) P808–P809. doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1678.

34. TAUPIN, Veronique *et al.* - **Anti-Amyloid Antibodies As a Potential Therapeutic for Alzheimer'S Disease: Neuroprotective Activity of Sar228810 Against Amyloid-Induced Neurotoxicity in Vitro.** *Alzheimer's & Dementia*. ISSN 15525260. 13:7 (2017) P944. doi: 10.1016/j.jalz.2017.06.1851.

35. ASAI, Masashi *et al.* - **The novel β -secretase inhibitor KMI-429 reduces amyloid β peptide production in amyloid precursor protein transgenic and wild-type mice.** *Journal of Neurochemistry*. ISSN 00223042. 96:2 (2006) 533–540. doi: 10.1111/j.1471-4159.2005.03576.x.

36. EGAN, Michael F. *et al.* - **Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease.** *New England Journal of Medicine*. ISSN 0028-4793. 378:18 (2018) 1691–1703. doi: 10.1056/nejmoa1706441.

37. EGAN, Michael F. *et al.* - **Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease.** *New England Journal of Medicine*. ISSN 0028-4793. 380:15 (2019) 1408–1420. doi: 10.1056/nejmoa1812840.

38. WESSELS, Alette M. *et al.* - **Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials.** *JAMA Neurology*. ISSN 21686157. 77:2 (2020) 199–209. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3988.

39. LOPEZ LOPEZ, Cristina *et al.* - **The Alzheimer's Prevention Initiative Generation Program: Study design of two randomized controlled trials for individuals at risk for clinical onset of Alzheimer's disease.** *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions.* ISSN 23528737. 5:2019) 216–227. doi: 10.1016/j.trci.2019.02.005.
40. SIMAN, R.; SALIDAS, S. - **Gamma-secretase subunit composition and distribution in the presenilin wild-type and mutant mouse brain.** *Neuroscience.* ISSN 03064522. 129:3 (2004) 615–628. doi: 10.1016/j.neuroscience.2004.08.028.
41. CARROLL, Courtney M.; LI, Yue Ming - **Physiological and pathological roles of the γ -secretase complex.** *Brain Research Bulletin.* ISSN 18732747. 126:2016) 199–206. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.04.019.
42. CORIC, Vladimir *et al.* - **Targeting prodromal Alzheimer disease with avagacestat: A randomized clinical trial.** *JAMA Neurology.* ISSN 21686149. 72:11 (2015) 1324–1333. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.0607.
43. GREEN, Robert C. *et al.* - **Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: A randomized controlled trial.** *JAMA - Journal of the American Medical Association.* ISSN 00987484. 302:23 (2009) 2557–2564. doi: 10.1001/jama.2009.1866.
44. WILCOCK, Gordon K. *et al.* - **Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial.** *The Lancet Neurology.* ISSN 14744422. 7:6 (2008) 483–493. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70090-5.
45. STRÖMBERG, Kia *et al.* - **Combining an amyloid-beta (A β) cleaving enzyme inhibitor with a γ -secretase modulator results in an additive reduction of A β production.** *FEBS Journal.* ISSN 17424658. 282:1 (2015) 65–73. doi: 10.1111/febs.13103.
46. AISEN, Paul S. *et al.* - **Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the alphase study).** *Archives of Medical Science.* ISSN 17341922. 7:1 (2011) 102–111. doi: 10.5114/aoms.2011.20612.
47. HEY, John A. *et al.* - **Clinical Pharmacokinetics and Safety of ALZ-801, a Novel Prodrug of Tramiprosate in Development for the Treatment of Alzheimer's Disease.** *Clinical Pharmacokinetics.* ISSN 11791926. 57:3 (2018) 315–333. doi: 10.1007/s40262-017-0608-3.

48. ECKMAN, Elizabeth A.; REED, Dana Kim; ECKMAN, Christopher B. - **Degradation of the Alzheimer's Amyloid β Peptide by Endothelin-converting Enzyme.** Journal of Biological Chemistry. ISSN 00219258. 276:27 (2001) 24540–24548. doi: 10.1074/jbc.M007579200.
49. CHOI, Doo Sup *et al.* - **PKC ϵ increases endothelin converting enzyme activity and reduces amyloid plaque pathology in transgenic mice.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. ISSN 00278424. 103:21 (2006) 8215–8220. doi: 10.1073/pnas.0509725103.
50. LEDESMA, Maria Dolores *et al.* - **Raft disorganization leads to reduced plasmin activity in Alzheimer's disease brains.** EMBO Reports. ISSN 1469221X. 4:12 (2003) 1190–1196. doi: 10.1038/sj.embor.7400021.
51. LEDESMA, Maria Dolores *et al.* - **Brain plasmin enhances APP α -cleavage and A β degradation and is reduced in Alzheimer's disease brains.** EMBO Reports. ISSN 1469221X. 1:6 (2000) 530–535. doi: 10.1093/embo-reports/kvd107.
52. YOSHIYAMA, Yasumasa; ASAHINA, Masato; HATTORI, Takamichi - **Selective distribution of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) in Alzheimer's disease brain.** Acta Neuropathologica. ISSN 00016322. 99:2 (2000) 91–95. doi: 10.1007/PL00007428.
53. BACKSTROM, Jon R. *et al.* - **Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) is synthesized in neurons of the human hippocampus and is capable of degrading the amyloid- β peptide (1-40).** Journal of Neuroscience. ISSN 02706474. 16:24 (1996) 7910–7919. doi: 10.1523/jneurosci.16-24-07910.1996.
54. SHARMA, Anuj K. *et al.* - **The effect of Cu²⁺ and Zn²⁺ on the A β 42 peptide aggregation and cellular toxicity.** Metallomics. ISSN 17565901. 5:11 (2013) 1529–1536. doi: 10.1039/c3mt00161j.
55. SANTOS, M. Amélia; CHAND, Karam; CHAVES, Silvia - **Recent progress in multifunctional metal chelators as potential drugs for Alzheimer's disease.** Coordination Chemistry Reviews. ISSN 00108545. 327–328:2016) 287–303. doi: 10.1016/j.ccr.2016.04.013.
56. FERNANDEZ-BACHILLER, Maria Isabel - **Novel Tacrine-8-Hydroxyquinoline Hybrids as Multifunctional Agents for the Treatment of Alzheimer's Disease, with Neuroprotective, Cholinergic, Antioxidant, and Copper-Complexing**

Properties.pdf. [s.d.]).

57. GODYŃ, Justyna *et al.* - **Therapeutic strategies for Alzheimer's disease in clinical trials.** Pharmacological Reports. ISSN 17341140. 68:1 (2016) 127–138. doi: 10.1016/j.pharep.2015.07.006.
58. PLOTKIN, Steven S.; CASHMAN, Neil R. - **Passive immunotherapies targeting A β and tau in Alzheimer's disease.** Neurobiology of Disease. ISSN 1095953X. 144:2020). doi: 10.1016/j.nbd.2020.105010.
59. NOVAK, Petr *et al.* - **FUNDAMANT: An interventional 72-week phase I follow-up study of AADvacI, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease.** Alzheimer's Research and Therapy. ISSN 17589193. 10:1 (2018) 1–16. doi: 10.1186/s13195-018-0436-1.
60. COMPELLING, Disease *et al.* - **Axon announces positive results from Phase II ADAMANT trial for AADvacI in Alzheimer's Disease.** 2019) 1–5.
61. WEST, T. *et al.* - **Preclinical and Clinical Development of ABBV-8E12, a Humanized Anti-Tau Antibody, for Treatment of Alzheimer's Disease and Other Tauopathies.** The journal of prevention of Alzheimer's disease. ISSN 24260266. 4:4 (2017) 236–241. doi: 10.14283/jpad.2017.36.
62. QURESHI, Irfan A. *et al.* - **A randomized, single ascending dose study of intravenous BIIB092 in healthy participants.** Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions. ISSN 23528737. 4:2018) 746–755. doi: 10.1016/j.trci.2018.10.007.
63. CORTÉS-GÓMEZ, María Ángeles *et al.* - **Tau phosphorylation by glycogen synthase kinase 3 β modulates enzyme acetylcholinesterase expression.** Journal of Neurochemistry. ISSN 14714159. 157:6 (2021) 2091–2105. doi: 10.1111/jnc.15189.
64. DELL'OSSO, Liliana *et al.* - **A new look at an old drug: Neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts.** Neuropsychiatric Disease and Treatment. ISSN 11782021. 12:2016) 1687–1703. doi: 10.2147/NDT.S106479.
65. VARIDAKI, Artemis; HONG, Ye; COFFEY, Eleanor T. - **Repositioning microtubule stabilizing drugs for brain disorders.** Frontiers in Cellular Neuroscience. ISSN 16625102. 12:August (2018) 1–15. doi: 10.3389/fncel.2018.00226.
66. BRUNDEN, Kurt R. *et al.* - **Epothilone D improves microtubule density, axonal**

integrity, and cognition in a transgenic mouse model of tauopathy. Journal of Neuroscience. ISSN 15292401. 30:41 (2010) 13861–13866. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3059-10.2010.

67. ZHANG, Bin *et al.* - **The microtubule-stabilizing agent, epothilone D, reduces axonal dysfunction, neurotoxicity, cognitive deficits, and alzheimer-like pathology in an interventional study with aged tau transgenic mice.** Journal of Neuroscience. ISSN 02706474. 32:11 (2012) 3601–3611. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4922-11.2012.

68. Ji, Hong Fang; ZHANG, Hong Yu - **Multipotent natural agents to combat Alzheimer's disease. Functional spectrum and structural features.** Acta Pharmacologica Sinica. ISSN 16714083. 29:2 (2008) 143–151. doi: 10.1111/j.1745-7254.2008.00752.x.

69. AND KALI S. THOMAS, PhD Daniel Harris BA Lynn McNicoll MD Gary Epstein-Lubow MD - **乳鼠心肌提取** HHS Public Access. Physiology & behavior. 176:1 (2017) 139–148. doi: 10.1586/14737175.2015.1044981.Clinical.

70. ATHAR, Teeba; BALUSHI, K. AL; KHAN, Shah Alam - **Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease.** Molecular Biology Reports. ISSN 0301-4851. 0123456789 (2021). doi: 10.1007/s11033-021-06512-9.

71. BORG, John Joseph; NISTIC, Robert - **Aducanumab for Alzheimer ' s disease : A regulatory perspective.** 171:July (2021) 23–25.

72. CLINICALTRIALS - **An Extension Study of ABBV-8E12 in Early Alzheimer's Disease (AD)** (2021). [Consultado a 8 de maio de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03712787>.

73. CLINICALTRIALS - **Phase 2 Study of BIIB092 in Participants With Early Alzheimer's Disease (TANGO).** [Consultado a 8 de maio de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03352557>.

74. CLINICALTRIALS - **A Study of LY3303560 in Participants With Early Symptomatic Alzheimer's Disease.** [Consultado a 8 de maio de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03518073>.

75. CLINICALTRIALS - **Safety and Efficacy of TRx0237 in Subjects With Alzheimer's Disease Followed by Open-Label Treatment.** [Consultado a 8 de maio de 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03446001>.

76. U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION, FDA - **FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer's Drug**. [Consultado a 8 de maio de 2021]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug>.