



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Lucas Daniel Marques Fonseca

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O Papel da Diabetes na Patologia da Doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Teresa Antunes e da Professora Doutora Ana Ledo e apresentados à Faculdade Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Lucas Daniel Marques Fonseca

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "O Papel da Diabetes na Patologia da Doença de Alzheimer" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação dUDra. Teresa Antunes e de Professora Doutora Ana Ledo apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021

Eu, Lucas Daniel Marques Fonseca, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2016241942, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “O Papel da Diabetes na patologia da Doença de Alzheimer” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de julho de 2021.

Lucas Marques Fonseca

(Lucas Daniel Marques Fonseca)

Agradecimentos

Começo por agradecer aos meus pais, Jorge e Edite, que sempre me apoiaram ao longo de toda a minha vida, e investiram vigorosamente na minha educação desde que comecei a ler e a escrever. Sem a vossa orientação, amor incondicional e apoio constante, nunca seria a pessoa que sou hoje.

À Lia, agradeço a boa disposição que ela me traz todos os dias, pela partilha e por ser uma amiga que me compreende melhor do que qualquer outra pessoa neste planeta. Espero poder ser um exemplo para ela como ela é para mim.

Agradeço aos meus avós e ao resto da minha família, por me apoiarem neste percurso.

Ao Filipe, por ter sido o meu pilar académico e o principal impulsionador para que eu conseguisse terminar o curso. A minha transformação para uma pessoa responsável e trabalhadora e com métodos de estudo é graças a ti.

Um obrigado especial também aos meus melhores amigos Guilherme, Joel e Leila, com os quais partilho as melhores experiências da minha vida e que tornaram cada dia simples em algo mais agradável e engraçado, sempre. Espero que vos tenha feito rir tanto como vocês me fizeram rir e desfrutar da vida.

A toda a equipa técnica da Farmácia Teresa Bernardes Antunes, gostaria de agradecer a amabilidade com que me receberam, a paciência e simpatia, o espírito positivo diariamente vivenciado, a sabedoria que me transmitiram e também agradeço por me terem demonstrado o núcleo cru do que é ser um Farmacêutico Comunitário, e o quão exigente pode ser em certos momentos.

Agradeço à Professora Doutora Ana Ledo, pela cooperatividade, todo o apoio, envolvimento e interesse ao longo do desenvolvimento deste projeto, refletido nas úteis sugestões, conselhos e críticas construtivas e também pela disponibilidade para me esclarecer qualquer dúvida que tivesse.

Por fim, o meu profundo obrigado a todas as pessoas que, de um modo ou de outro, contribuíram para a realização deste trabalho.

Índice

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Abreviaturas.....	8
1. Introdução.....	9
2. Farmácia Teresa Bernardes Antunes.....	10
3. Análise SWOT ao Estágio.....	12
3.1. Pontos Fortes (Strengths)	14
3.1.1. Ambiente fantástico.....	14
3.1.2. Diversidade de atividades.....	14
3.1.3. Execução de um manipulado.....	15
3.1.4. Regular participação na receção de encomendas.....	16
3.1.5. Variedade de casos clínicos.....	16
3.1.6. Horário abrangente	17
3.1.7. Variedade de produtos.....	17
3.1.8. Dualidade de módulos do SIFARMA 2000®	18
3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)	19
3.2.1. Disponibilidade de tempo.....	19
3.2.2. Dificuldades com os nomes das marcas.....	19
3.2.3. Falhas na organização.....	19
3.3. Oportunidades (Opportunities)	20
3.3.1. Formações.....	20
3.3.2. Reduzido número de estagiários.....	20
3.3.3. Aconselhamento farmacoterapêutico.....	21
3.3.4. Localização da farmácia.....	21
3.4. Ameaças (Threats)	22
3.4.1. Pandemia.....	22
4. Casos Práticos.....	22
5. Conclusão.....	24

PARTE II – Monografia “O Papel da Diabetes na Patologia da Doença de Alzheimer”

Abreviaturas.....	26
1. Resumo.....	28
2. Abstract.....	29
3. Introdução.....	30
4. Abordagem à doença.....	31
5. Doença de Alzheimer em Portugal.....	32
6. Fisiopatologia da doença de Alzheimer.....	32
7. Subtipos da doença de Alzheimer.....	36
7.1 Doença de Alzheimer familiar.....	36
7.2 Doença de Alzheimer esporádica.....	37
8. Fatores de risco.....	38
8.1 Fatores de risco ambientais.....	38
8.1.1. Dieta.....	39
8.1.2. Colesterol.....	40
8.1.3. Metais.....	41
8.1.4. Diabetes.....	41

9. Doença de Alzheimer e diabetes.....	42
9.1. A importância da insulinoresistência.....	44
9.1.1. Glicogênio sintetase cinase-3.....	46
9.1.2. Enzima de degradação da insulina.....	47
9.2. Neuroinflamação.....	47
9.3. Stresse oxidativo.....	48
9.4. Obesidade, diabetes e doença de Alzheimer.....	50
9.5. Danos vasculares.....	52
9.6. Inflamação, diabetes e doença de Alzheimer.....	53
9.7. Déficit cognitivo ligeiro.....	54
9.8. Desequilíbrio químico de neurotransmissores no cérebro.....	57
10. Alvos terapêuticos.....	59
10.1. Inibidores da acetilcolinesterase.....	59
10.2. Antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato.....	60
10.3. O futuro do tratamento para a doença de Alzheimer.....	60
11. Conclusão.....	61
12. Referências Bibliográficas.....	62

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



Orientado pela Dra. Teresa Antunes

Abreviaturas

AINE – Anti-inflamatório não esteroide

CNP – Código Nacional do Produto

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FTBA – Farmácia Teresa Bernardes Antunes

IMC – Índice de Massa Corporal

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVP – Preço de Venda ao Público

QR – *Quick Response*

I. Introdução

O meu estágio curricular teve início no dia 1 de fevereiro de 2021 e terminou no dia 5 de junho de 2021, com duas interrupções autopropostas para a realização de frequências a outras unidades curriculares, e foi realizado na Farmácia Teresa Bernardes Antunes, no Bairro de Santa Apolónia.

A razão pela qual optei por realizar todo o meu estágio em farmácia comunitária foi simples. Sendo que já tive a oportunidade de estagiar na área de indústria (mais particularmente na área de Assuntos Regulamentares) nos Laboratórios Basi, decidi que a melhor opção seria fazer o número de horas que melhor se adequava ao meu horário preenchido. Para além disso, visto que nunca realizei um estágio em farmácia comunitária, seria bastante enriquecedor para o meu percurso académico obter o máximo possível de experiência nesta área central do exercício da profissão de Farmacêutico, e assim dispunha da oportunidade ideal para por em prática todos os conhecimentos adquiridos ao longo destes últimos cinco anos. Este estágio também me permitiu observar o quotidiano de um Farmacêutico Comunitário e de que forma é gerida uma Farmácia, contemplando todo o tipo de atividades que se realizam na mesma e, simultaneamente, familiarizando-me com as marcas dos produtos e as características das embalagens. Adicionalmente, outro importante benefício que este estágio proporcionou foi o facto de poder lidar com o público em pandemia, com os devidos cuidados, como é evidente, tendo sido excelente a oportunidade de estar perante a presença de várias pessoas diferentes no meu quotidiano, algo que evitei ao longo desta pandemia por razões óbvias.

Estou extremamente grato por poder observar o quão exigente e exaustiva pode ser a atividade de um Farmacêutico Comunitário e o nível de responsabilidade que isso implica. O leque de atividades que eram desempenhadas na farmácia estendia-se muito para além do que imaginava e claro, não bastam só os conhecimentos na área da farmacologia, um dos aspetos ao qual nós, estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), temos tendência a dar mais relevo. O farmacêutico pode ter um papel bastante influenciador ao nível da saúde pública, não se restringindo apenas à cedência de medicamentos sujeitos a receita médica. Envolve também uma componente de aconselhamento farmacoterapêutico bastante forte e evidente, como pude denotar. Vários utentes dirigem-se à farmácia com elevada frequência para requerer uma primeira ou segunda opinião em relação a certos problemas clínicos (ou também na área da dermocosmética). No atendimento, também verifiquei que, enquanto farmacêuticos, temos a oportunidade e o dever de auxiliar e educar

os utentes em relação ao uso racional do medicamento, fornecendo todo o apoio que necessitam e promovendo acima de tudo um estilo de vida saudável.

O presente relatório está descrito no formato de uma análise SWOT ao estágio na Farmácia Teresa Bernardes Antunes (FTBA). Procurei descrever com rigor e simplicidade o que considerei como pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) que mereceram maior atenção. Esta análise irá avaliar a minha prestação enquanto estagiário, tendo em conta a minha formação académica e as peculiaridades do meu profissionalismo, internos ao próprio estágio e à farmácia (pontos fortes e pontos fracos), atentando também nos aspetos externos a mim próprio e à FTBA que influenciaram o estágio (oportunidades e ameaças).

2. Farmácia Teresa Bernardes Antunes

A Farmácia Teresa Antunes situa-se no Bairro de Santa Apolónia, nos arredores de Coimbra. Foi fundada em 1987 pela atual diretora técnica Dra. Teresa Maria de Melo Freitas Bernardes Barreiros Antunes. O horário de funcionamento decorre das 8h30 às 20h de segunda a sexta-feira e das 9h às 14h aos sábados, encontrando-se encerrada, por norma, aos domingos e feriados, à exceção dos dias em que presta serviço (de acordo com a escala de serviço das farmácias de Coimbra), nos quais se encontra aberta por 24 horas.

A farmácia está dividida nas seguintes áreas:

- **Zona de atendimento ao público:** área extensa, de fácil e eficiente circulação, com apenas uma gôndola no centro. No total, é composta por 6 balcões de atendimento individuais: 4 balcões estão adjacentes em linha com separadores e 2 balcões distanciados dos restantes, sendo que um deles constitui o balcão central. Dado a sua localização dos dois balcões distanciados dos restantes, ocasionalmente servem o propósito de proporcionar aconselhamento em dermofarmácia e cosmética e aconselhamento veterinário. A entrada da farmácia é composta por um *hall* de entrada onde os utentes aguardam pela sua vez quando a farmácia atinge o máximo de pessoas permitidas por lei dentro do estabelecimento. Logo à esquerda da entrada estão 3 cadeiras para os utentes que aguardam a sua vez no interior da farmácia ou que possuem dificuldades de locomoção. Para além disso, a farmácia possui uma rede de câmaras de vigilância em pontos-chave, cujas imagens se agrupam num monitor situado num corredor interior, de modo a agilizar o atendimento quando os

Farmacêuticos se encontram no *back-office*. Esta zona também é equipada com um aparelhos para medir a tensão, o peso e calcular o índice de massa corporal (IMC).

- **Zona de passagem/armazenamento de medicamentos:** corredor no qual se encontram os armários principais onde se armazenam os medicamentos genéricos, os medicamentos de marca por ordem alfabética, seringas, dedaleiras e outros dispositivos. Aqui também são armazenadas as faturas conferidas de todas as encomendas recebidas, como também as notas de devolução, e esta divisão ainda possui um computador e um telemóvel para a leitura de receitas médicas por chamada telefónica.
- **Back-office e armazém:** aqui são armazenados todos os excedentes de medicamentos e produtos de venda livre. É também aqui que se processam as encomendas diárias e as instantâneas, e se regista a entrada de todos os produtos no sistema. Outra funcionalidade adicional desta área é que também constitui um dos dois lugares de deposição de encomendas, sendo que este é para ser acedido sempre que a farmácia se encontra aberta. Alternadamente, enquanto a farmácia se encontra encerrada, as encomendas são colocadas na antecâmara.
- **Antecâmara:** local onde os distribuidores depositam os baques fora do horário de expediente da farmácia e os colaboradores da farmácia colocam os baques vazios para que os mesmos os recolham sem perturbar o normal funcionamento da farmácia.
- **Gabinete de atendimento ao utente (GAU):** constitui uma área isolada da zona de atendimento ao público, e é acedida através desta. Estando localizada numa zona mais interior da farmácia, proporciona um ambiente com mais privacidade para um atendimento mais personalizado. Aqui prestam-se consultas de nutrição e podologia por outros profissionais de saúde ocasionalmente, e também são realizados rastreios que são proporcionados pela farmácia ou por outras entidades. Salienta-se também que são prestados outros serviços farmacêuticos como a medicação dos parâmetros bioquímicos (medição da glicémia e do colesterol) e a administração de injetáveis.
- **Laboratório:** este local serve o propósito de preparação de medicamentos manipulados e suspensões pré-preparadas. Aqui também estão armazenados os ingredientes e equipamentos necessários para essas atividades, todos os produtos para uso exclusivo em laboratório e outros produtos.

- **Bastidor:** esta divisão acomoda o servidor onde se agrupam todas as ligações informáticas que permitem o bom funcionamento da farmácia e aqui se localiza também o armário destinado à acomodação dos produtos reservados por ordem alfabética.
- **Gabinete da Diretora Técnica:** escritório e local de arquivo de documentos variados no âmbito da farmácia.
- **Copa:** local com equipamento de cozinha designado para refeições e formações.
- **Instalações sanitárias e cacifos.**

A direção técnica da FTBA é da responsabilidade da Dra. Teresa Bernardes Antunes e a equipa técnica é constituída por 4 farmacêuticos, o Dr. Tiago, a Dra. Patrícia, a Dra. Catarina e o Dr. Rúben, e por uma técnica de farmácia, a Dra. Elisabete.

A FTBA opera com o programa informático SIFARMA 2000[®], presente em 8 terminais, 2 internos (sendo que um deles é maioritariamente utilizado para a receção de encomendas e a criação das mesmas) e 6 terminais externos. Trabalha também com 3 distribuidores principais que efetuam a entrega de encomendas em dois períodos diferentes do dia: 3 de manhã e 2 ao início da tarde.

3. Análise SWOT ao Estágio

Ao iniciar o estágio, obtive uma receção calorosa por parte da equipa técnica, que rapidamente me auxiliou a integrar o ambiente peculiar, dinâmico e deveras hospitaleiro da farmácia, bem como me foram apresentados todos os espaços da mesma, as regras de funcionamento e organização, para me proporcionar um certo grau de autonomia. Ao princípio, aquando a divisão das tarefas, foram-me atribuídas atividades simples de adaptação, como a disposição dos produtos nas gavetas e prateleiras, bem como a orientação nas funcionalidades mais básicas do sistema informático SIFARMA 2000[®], tais como rececionar encomendas, aceder às fichas dos utentes, verificar *stocks* e consultar as informações dos medicamentos. Devido à situação pandémica em que nos encontrávamos naquele momento, não tivemos a oportunidade enquanto alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas de obter uma formação interativa e pessoal de modo a nos familiarizarmos melhor com o programa SIFARMA 2000[®], portanto inicialmente foi desconcertante observar

a rapidez com que a equipa técnica executava uma venda normal e fixar os passos, mas gradualmente me fui adap

tando ao módulo de atendimento e a aprender a lidar com o público da melhor forma possível.

Após algumas semanas, foi-me permitindo a receção e criação de encomendas manuais com um maior grau de autonomia, mas sempre com uma verificação final dos preços de venda ao público (PVP) dos produtos de venda livre, cuja margem tem de ser decidida em última análise pela equipa técnica. Ulteriormente, foi-me permitido atender os utentes com acompanhamento e mais tarde sozinho, sempre com apoio, caso surgisse qualquer tipo de questão.

Graças à constante interação com os membros da equipa técnica, facilmente consegui identificar os meus pontos fortes e fracos na execução das tarefas concebidas, sendo possível então investir mais nesse tipo de atividades e fortalecer os meus conhecimentos. Dado o extenso horário que cumpro no estágio, foi-me possível uma total imersão no quotidiano preenchido de um farmacêutico comunitário.

Tabela I - Resumo dos pontos principais que serão abordados na análise SWOT ao Estágio Curricular

Pontos Fortes (Strengths)	Pontos Fracos (Weaknesses)
<ul style="list-style-type: none">• Ambiente fantástico;• Diversidade de atividades;• Execução de um manipulado;• Regular participação na receção de encomendas;• Variedade de casos clínicos;• Horário abrangente;• Variedade de produtos;• Dualidade de módulos do SIFARMA 2000®.	<ul style="list-style-type: none">• Disponibilidade de tempo;• Dificuldades com os nomes das marcas;• Falhas na organização.
Oportunidades (Opportunities)	Ameaças (Threats)
<ul style="list-style-type: none">• Formações;• Reduzido número de estagiários;• Aconselhamento farmacoterapêutico;• Localização da farmácia.	<ul style="list-style-type: none">• Pandemia.

3.1 Pontos Fortes (*Strenghts*)

3.1.1. Ambiente fantástico

A integração imediata na equipa técnica foi um dos pontos principais do meu estágio, e foi bastante importante para ganhar autoconfiança num ambiente novo com uma equipa jovem. Todos se disponibilizaram para esclarecer qualquer dúvida que tivesse e corrigir os erros que fazia ao longo do estágio, de modo a mais facilmente ultrapassar as minhas dificuldades na aprendizagem. Antes de começar a atender, realizei com os meus colegas de trabalho várias simulações de casos clínicos para treinar o aconselhamento farmacoterapêutico, onde explorámos e testámos a minha capacidade de decisão espontânea e conhecimentos farmacológicos. Os meus colegas de trabalho estiveram sempre presentes nos meus atendimentos, sugerindo-me técnicas e ferramentas que me permitiam não só agilizar o processo, como também manter um espírito amigável com uma constante interação profissional de saúde-utente.

3.1.2. Diversidade de atividades

O leque de tarefas que me foram incumbidas na farmácia foi bastante extenso e de carácter diversificado, envolvendo: a execução de um serviço ao domicílio; a participação num serviço noturno; a gestão do nosso ponto de recolha VALORMED; a regular participação na receção de encomendas; a recolha de produtos necessários com urgência imediata diretamente na Plural; a reorganização dos medicamentos excedentes nas respetivas gavetas e dos produtos reservados nos respetivos lugares designados; a medição da pressão arterial e a execução de um medicamento manipulado, o qual irei referir abaixo. Esta panóplia de atividades foi bastante desafiante e enriquecedora para a minha experiência, e para além dos ofícios que executei, ainda pude observar a realização da medição dos parâmetros bioquímicos, entre eles a glicémia, o peso, o cálculo do IMC, o colesterol total, os triglicéridos e a pressão arterial, como também a execução de testes para a deteção do vírus SARS-CoV-2 e a administração de injetáveis, que tem lugar no gabinete de atendimento ao utente e é executada por profissionais com formação para o efeito. Para além da medição dos parâmetros, o farmacêutico regista os dados numa folha para futura monitorização dos mesmos e também tem um papel fundamental no diálogo com o utente após os interpretar, explicando-lhe com cuidado se os parâmetros se encontram nos intervalos de referência e, caso isso não aconteça, de que modo o utente pode alterar o seu estilo de vida para que tais valores atinjam os níveis desejados. Desde do princípio do estágio, fui logo instruído para

inquerir os utentes após as medições da tensão arterial com três perguntas-chave: o tipo de alimentação, a ocupação e a frequência com que praticam exercício físico, podendo de uma forma geral ratificar o consumo de sal, o nível de stresse e o sedentarismo (ou não) dos utentes, e educá-los na sua literacia em saúde, esclarecendo também se possível questões que apresentem sobre as suas terapêuticas ou patologias e influenciando assim a sua adesão à terapêutica de modo a atenuar ou erradicar os seus sintomas. Ao englobar a prestação de todos estes serviços, também beneficia-se os centros de saúde com a redução da carga laboral e os aglomerados nas filas. Saliento também que tive a oportunidade de observar a Dra. Teresa Antunes a administrar enoxaparina sódica por via subcutânea num utente.

3.1.3. Execução de um manipulado

Apesar da evolução da tecnologia farmacêutica no que se refere à produção de preparações medicamentosas, a preparação de medicamentos manipulados em laboratório na FTBA possui uma rotação bastante reduzida, sendo talvez agravada pela situação pandémica na qual nos encontramos, mas ainda constitui um componente vital no fornecimento de preparações medicamentosas individualizadas e ajustadas às necessidades de cada utente. Usualmente, tais formulações são requeridas em casos particulares, como aquando da intolerância a um determinado excipiente de um medicamento, sendo também utilizadas para associar dois ou mais fármacos para administração concomitante que não exista no mercado, ou quando é necessário um ajuste de dose terapêutica, nomeadamente em idades pediátrica e geriátrica, sempre atendendo às características fisiológicas dos utentes.

Durante o período de estágio foi-me concedida a oportunidade de executar, com supervisão, dois medicamentos manipulados, sendo ambos uma pomada de ácido salicílico, propianato de clobetasol e vaselina, indicada para o tratamento da acne. Também pude observar a preparação de uma suspensão oral de Clavamox ES, o qual só deve ser preparado brevemente antes da primeira toma, dado a instabilidade química da mistura.

3.1.4. Regular participação na receção de encomendas

Desde o início do estágio, uma das atividades que executei com maior frequência (também porque ao princípio não estava habilitado para fazer outro tipo de atividades) foi a receção de encomendas. Estive envolvido tanto nas encomendas que já estavam criadas no sistema informático, como aquelas que chegavam de fornecedores que não constituem os nossos fornecedores regulares e que por norma incluíam produtos sazonais (como por exemplo bronzeadores ou *sprays* nasais descongestionantes), e neste tipo de encomendas tinha de se proceder à contabilização manual, enquanto que simultaneamente se verificavam os prazos de validade e o Código Nacional do Produto (CNP), concluindo com a etiquetagem dos produtos com códigos de barras com CNP internos à farmácia. Realço também que, durante o período de estágio, ocorreu a alteração progressiva das leis relativamente à leitura dos códigos dos produtos, que levou à transição da leitura dos CNP, para passarem a ser lidos e verificados os códigos QR (*Quick Response*), que são únicos ao produto em questão. Esta modificação tornou ligeiramente mais morosa a receção de encomendas, principalmente quando era fornecida uma grande quantidade do mesmo produto, pois os produtos tinham de ser lidos individualmente, enquanto que no método anterior que utilizava o CNP tinha-se a possibilidade de ler um CNP, e contabilizar todos os produtos com o mesmo CNP, introduzindo diretamente esse número no sistema informático. Adicionalmente a leitura dos produtos no atendimento por vezes fracassava, e de forma a agilizar o processo, era feita a leitura pelo CNP. Apesar disso, este novo sistema de leitura permite um maior controlo e rastreamento do circuito do produto, pois cada código é inerente a cada produto, de forma semelhante a uma impressão digital de um indivíduo, e assim também constitui uma forma de evitar a devolução de produtos com o mesmo CNP que não aqueles que foram adquiridos.

3.1.5. Variedade de casos clínicos

A FTBA está localizada no Bairro de Santa Apolónia, na zona de Eiras, que constitui uma área com grande afluência comercial e industrial, na qual existem apenas duas farmácias: a FTBA e a Farmácia Barros. A zona de Eiras é atrativa a um grande aglomerado populacional, denotando que aos sábados, quando a FTBA se encontra aberta por 5h (das 9h às 14h), existe uma fila constante de utentes que só termina perto da hora de saída. Para além dos utentes fidelizados, a nossa farmácia recebe utentes com faixas etárias bastante abrangentes, que residem na zona ou estão apenas de passagem pela zona de Coimbra.

Graças à presença preponderante do comércio diversificado nesta zona, recebemos uma variedade enorme de utentes.

3.1.6. Horário abrangente

A FTBA encontra-se aberta durante 11h30 por dia, de segunda a sexta, funcionando por rotatividade de horários, de modo a manter um número mínimo adequado perto do horário de encerramento, enquanto que nas horas mais movimentadas, a distribuição de colaboradores é maior. Ao início do estágio, foi-me concedida total liberdade na escolha do horário pela Dra. Teresa Antunes e aproveitando esta oportunidade, estendi ao máximo o número de horas, consoante as semanas em que me sentia mais revigorado e apto para tal, tendo também a oportunidade de almoçar na copa, e evitando viagens desnecessárias, para melhor rentabilizar o tempo.

3.1.7. Variedade de produtos

A FTBA dispõe de uma vasta gama de medicamentos, produtos de dermofarmácia e cosmética, produtos veterinários, dispositivos médicos e suplementos alimentares. Ao início devo confessar que foi bastante difícil lidar com tantos nomes e sítios onde eram arrumados, e por vezes sentia a necessidade de consultar a localização de alguns artigos no sistema informático antes de os arrumar para ter a certeza de que ficavam armazenados nos locais certos. Alguns dos princípios ativos eram desconhecidos para mim, e aproveitei a oportunidade para instruir-me melhor sobre as indicações terapêuticas, contraindicações e mecanismos de ação, de forma a me capacitar a responder a perguntas que os utentes poderiam vir a colocar mais detalhadamente sobre os produtos que vinham comprar, e para também saber o que sugerir em casos clínicos futuros. Este vasto leque propõe satisfazer as preferências individuais dos utentes da farmácia, que por vezes preferem outros produtos (ou medicamentos genéricos de outros laboratórios) que não os que são receitados pelo médico, ou no caso de medicamentos que não são sujeitos a receita médica (MNSRM), pela própria preferência individual.

A linha de produtos de dermofarmácia e cosmética engloba várias marcas, que se distribuem desigualmente ao nível do preço, proporcionando sempre produtos financeiramente mais acessíveis que outros, consoante a disponibilidade económica de cada utente. O aconselhamento nesta área é bastante complexo e diversificado, sendo necessário

um nível colossal de conhecimentos neste campo para poder elucidar os utentes sobre as propriedades e benefícios de cada produto, pois alguns produtos são semelhantes e possuem escassas diferenças, as quais maioritariamente proporcionam questões por parte dos utentes que pretendem saber o que é que difere em ambos os produtos.

3.1.8. Dualidade de módulos do programa SIFARMA 2000®

Apesar de ter encontrado algumas dificuldades iniciais em captar os modelos de atendimento no programa Sifarma, fui-me evolutivamente adaptando às diversas funcionalidades de atendimento, faturação, receção e gestão de produtos e utentes. A equipa técnica da FTBA utiliza maioritariamente o módulo antigo, por estarem mais acostumados com as funcionalidades do mesmo. Graças à frequente rotação entre balcões, tive a possibilidade de operar tanto com o módulo de atendimento antigo como com o novo e aprender as diferenças, vantagens e desvantagens de ambos. Adquirir a capacidade de funcionar com os dois foi bastante relevante, pois é necessária polivalência em qualquer ambiente de trabalho.

Uma das dificuldades à qual dou mais destaque é a diferença entre os módulos na impressão da guia de dispensa. No novo módulo, a impressão da guia de dispensa tinha um botão designado, e era impressa sem quaisquer problemas, mas contrariamente no módulo antigo, a guia de dispensa era impressa regularmente com apenas os componentes de uma venda em particular. De facto é mais difícil alternar entre vendas no módulo antigo, onde é necessário sair do menu principal e clicar em “Editar a venda”, enquanto que no novo funciona como um sistema de separadores entre as vendas. Sendo assim, não me era permitido imprimir os componentes de todas as vendas separadas em simultâneo, e era obrigado a sair então do menu principal e clicar em “Editar a venda”, seleccionando as vendas que restava imprimir a guia de dispensa, sendo todo este procedimento bastante mais célere e eficaz no módulo novo.

Outro benefício que o novo módulo tem em prol do antigo é a capacidade de edição de venda, mesmo na fase terminal da mesma, quando se tratam de receitas médicas, enquanto que no caso do antigo existe a necessidade de abater a venda ou, quando tal não é possível, anular a mesma tendo de simultaneamente emitir uma nota de crédito. Outra das funcionalidades vantajosas do módulo novo é o facto de ao introduzir os nomes de produtos ou utentes, não ser necessário utilizar o símbolo de percentagem para separar os nomes. Devo confessar que por vezes, o facto de estar constantemente a alternar entre módulos

pode-se tornar confuso, porque por vezes partimos para o atendimento com a configuração do módulo antigo, e ocasionalmente encontrava-me a separar as palavras com as percentagens no módulo novo quando tinha operado a manhã inteira a trabalhar com o módulo antigo. Eventualmente no módulo antigo, quando me encontrava a processar receitas com um grande conteúdo de medicamentos, acabava por sobrecarregar o sistema, tornando-se o processo mais lento e moroso, enquanto que tal não acontecia com o módulo novo, embora o módulo novo quebra-se mais vezes que o antigo, provavelmente devido a falhas de comunicação ou de rede, sendo por vezes mais seguro utilizar o módulo antigo nos dias em que tal acontecia com elevada frequência.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1. Disponibilidade de tempo

O facto de estar inscrito em três unidades curriculares para além do estágio, limitou-me bastante o tempo, por motivos pessoais, tendo de suspender o estágio nas semanas que antecediam as avaliações, para me preparar, e tendo de condensar o horário do estágio num espaço curto de tempo, chegando a realizar 11 horas por dia, o que revelou por ser pouco profícuo, mas necessário para conseguir atingir as horas necessárias. Todo o tempo livre que tive ao longo destes meses foi maioritariamente utilizado na redação deste documento, no estudo para as avaliações intercalares e finais e na realização da monografia. Mais adiante que depois de vários dias a realizar horário, a fadiga mental e o cansaço generalizado por conseguinte vieram a impactar negativamente a retenção de conhecimentos, o processo de aprendizagem e a minha performance global, ainda que o impacto tenha sido ligeiro, fruto da boa vontade e disposição que tentei demonstrar para conseguir ultrapassar este obstáculo.

3.2.2. Dificuldades com os nomes das marcas

Ao longo do MICE, somos introduzidos a alguns nomes comerciais que surgem nos casos clínicos com os quais somos confrontados, e vamos os memorizando e correlacionando com os respetivos princípios ativos. Mas aquando da transposição de escala para a dimensão gigantesca de nomes comerciais com que uma farmácia lida diariamente, é avassalador o quão pobre o nosso vocabulário farmacológico pode demonstrar ser. Foi bastante complicado ao início conseguir preencher todas as lacunas a nível da nomenclatura,

mas com a prática e a gradual passagem do tempo, as mesmas foram devidamente preenchidas, recorrendo à anotação num suporte de papel para posterior memorização.

3.2.3. Falhas na organização

O ambiente de farmácia comunitária exige um nível altíssimo de organização que permita o bom desempenho de todos os membros da equipa técnica e a proficiência da mesma. As mais pequenas falhas podem ter impactos importantíssimos na gestão de uma farmácia, como *stocks* errados, produtos que não foram introduzidos no sistema ou foram mal armazenados ou a errada escoção de produtos com prazo de validade curto, pela regra do *first in, first out*. Este aspeto constituiu algo que descrevo com um ponto a melhorar em mim mesmo, pois por vezes a minha própria falta de organização resultava em falhas e equívocos nas informações que recebia dos pedidos telefónicos. Também saliento que a nível de atendimentos, a dificuldade em conseguir ouvir os utentes por vezes resultava em falhas de comunicação que originavam erros nos atendimentos e obrigava à anulação do processo e reiniciação do mesmo, sendo um incómodo moroso para os utentes.

3.3 Oportunidades (Opportunities)

3.3.1. Formações

Durante todo o período de estágio, foram proporcionadas três ações de formação, e a participação nas mesmas foi deveras importante no desenvolvimento do nosso conhecimento técnico e de aconselhamento farmacoterapêutico. As formações internas eram cedidas por uma ex-colaboradora nossa, que vinha por parte da empresa Bayer®, e circundavam temas como a higiene íntima e a higiene dos pés, sendo abordados produtos que ainda eram recentes no mercado que poderiam ser sugeridos em cada situação particular e quais as suas principais vantagens e mecanismos de ação. De entre as marcas abordadas, destacam-se *GynoCanesbalance*®, *Claritine*®, *Canesten Unidia*® e *Canesten*®.

3.3.2. Reduzido número de estagiários

À exceção da minha presença, apenas uma estagiária integrou a equipa técnica, e apenas por dois meses, o que foi um ponto bastante importante na minha experiência, pois proporcionou-me uma maior atenção por parte da equipa técnica e permitiu-me um horário

mais abrangente, como era pretendido. Tal seria inexecutável na presença de um elevado número de estagiários, como pude observar no caso de colegas estagiários noutras farmácias. A proporção de estagiários e colaboradores da farmácia era de dois para sete no máximo respetivamente, facilitando a atribuição de tarefas e a rotação das mesmas.

3.3.3. Aconselhamento farmacoterapêutico

Um dos aspetos da profissão de Farmacêutico Comunitário em que peço mais e pretendo investir é no aconselhamento farmacoterapêutico. Apesar de conhecer na generalidade os princípios ativos e as suas indicações terapêuticas, vacilo sempre quando no atendimento os utentes me pedem aconselhamento sobre qualquer problema que tenham, sendo sempre necessária a intervenção de um colega de trabalho no atendimento. Apesar de ter observado imensos episódios de aconselhamento farmacoterapêutico, penso que demora bastante tempo a desenvolver essa componente e são necessários muitos mais casos de aconselhamento até adquirir experiência e facilidade em associar problema-produto terapêutico, pois existem numerosos produtos para a mesma indicação terapêutica. A FTBA possui profissionais deveras competentes e qualificados nesta área, sendo-me permitido observar ao longo do estágio a partilha de informação nos atendimentos, enquanto tomava nota do que sugerir para cada situação. Cada caso é um caso, e mesmo contemplando a totalidade do estágio não é possível abordar toda a globalidade de situações de aconselhamento que surgem numa farmácia, mas fiquei bastante satisfeito com todos os momentos em que tais situações surgiram.

3.3.4. Localização da farmácia

A FTBA, conjuntamente com a Farmácia Barros, engloba um aglomerado de utentes diversificado de grande parte da União das Freguesias da Eiras e São Paulo de Frades e da freguesia de Brasfemes, constituindo uma área rica em comércio e com uma forte componente industrial, como já referi. Este conjunto é constituído por uma preponderante fração de utentes habituais e um pequeno grupo de utentes itinerantes que se encontram de passagem. A presença de vários cafés, padarias, supermercados e bombas de gasolina nos arredores da farmácia também proporciona a deslocação dos utentes à mesma. Outra vantagem da localização da FTBA é a proximidade que esta possui em relação à cooperativa farmacêutica Plural, sendo bastante conveniente para casos em que é necessária medicação

urgente da qual não possuímos *stock*, permitindo-nos uma rápida obtenção dos mesmos com a deslocação à empresa.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Pandemia

A situação pandémica englobou todo o meu período de estágio, e como tal, levou a um reajustamento do ambiente laboral, com novas regras de funcionamento de acordo com as normas da DGS com os cuidados relativos à prevenção de infeção pelo vírus SARS-CoV-2. A entrada de utentes esteve numeralmente restrita, e o uso de máscara foi obrigatório até ao final. Esta situação pandémica criou adversidades relativamente ao atendimento, como foi referido anteriormente, sendo por vezes a perceção e enunciação de certas palavras afetada, o que foi lentificando os atendimentos. É importante também salientar o quão fulcral foi a permanência do funcionamento das farmácias, pois foram requeridos bastantes itens relacionados com a situação pandémica ao longo do estágio, desde máscaras a testes de SARS-CoV-2.

4. Casos Clínicos

Caso Clínico I

Um senhor desloca-se à FTBA e informa que a sua esposa se queimou ao manusear o forno, pedindo aconselhamento sobre as medidas a tomar e que produtos pode utilizar para aliviar os sintomas e auxiliar na cicatrização da ferida. O farmacêutico tenta averiguar o grau da queimadura, e inquire o utente se a ferida tem ou não bolha. O utente responde que não, e o farmacêutico indica-lhe que se trata de uma ferida de primeiro a segundo grau, e recomenda a aplicação de água fria corrente no local da ferida logo após o acidente em causa, de modo a reduzir a dor e o inchaço, como também evitar ficar com marcas após a cicatrização. Recomenda-lhe também BIAFINE®, cujo princípio ativo é a trietanolamina, que irá ser um adjuvante na cicatrização graças às suas propriedades oclusivas e hidratantes, para além de catalisadoras da cicatrização por atraírem macrófagos para o local da ferida e promoverem a formação do tecido.

Caso Clínico II

Uma senhora com idade entre os 70 e os 85 anos dirige-se à farmácia para solicitar umas pastilhas para a garganta, dado sentir uma ligeira rouquidão e irritação na garganta desde o dia anterior. Como não se lembrava do formato da caixa das pastilhas, após consulta da ficha da utente no programa Sifarma, averiguou-se que se tratava de Strepfen[®], e de facto, eram essas as pastilhas que a senhora pretendia. A farmacêutica de serviço achou inadequado a cedência de Strepfen[®] visto que ao contrário das pastilhas Strepsils, que possuem na sua constituição álcool diclorobenzílico e amilmetacresol, dois agentes antissépticos, as pastilhas Strepfen[®] contêm flurbiprofeno, tratando-se de um princípio ativo anti-inflamatório não esteroide (AINE) com atividade analgésica e antipirética. Após algumas questões breves sobre a severidade dos sintomas, a farmacêutica conclui que não justificavam a toma de Strepfen[®], visto que a utente não registava dor nem inflamação. Após alguma refutação por parte da utente, dado a sua insistência em adquirir as mesmas pastilhas que outra tinha adquirido, a utente conseguiu entender o raciocínio lógico explicado pela farmacêutica da razão da não cedência do produto. Sendo assim, a farmacêutica recomendou-lhe as pastilhas Strepsils[®] para o alívio deste episódio esporádico.

Caso Clínico III

Um jovem com idade entre os 20 e os 25 anos dirige-se à farmácia e indica que a namorada se esqueceu de tomar a pílula Cerazette[®] no dia anterior. Explica que ela não deseja engravidar e visto que já passaram quase 24 horas, questiona se ela deverá fazer contraceção de emergência. O farmacêutico questionou o jovem relativamente à fase do ciclo ovárico da namorada, e se esta sofria de hipertensão arterial. Não sabendo responder às perguntas colocadas, o farmacêutico sugeriu que se tiverem tido relações sexuais nesse período, há risco de gravidez e portanto deve ser tomada a pílula esquecida e a pílula do dia em conjunto. Por precaução, também indicou que se tiver vômitos num período de 4 horas após a toma, deve tomar novamente a pílula de emergência.

5. Conclusão

Em suma, o estágio curricular em farmácia comunitária constitui um elemento de aprendizagem essencial ao início da profissão de farmacêutico, tanto a nível técnico, científico e laboral. Foi deveras importante entender o papel do farmacêutico, especialmente numa época tão crítica como a que passamos, e também o grau de responsabilidade que tal exige em todos os momentos. Em plena pandemia, verifiquei que dado que os serviços de saúde encontravam-se sobrecarregados, e a marcação de consultas era onerosa e demorada, cada vez mais as pessoas procuram uma solução célere e acessível, e portanto requerem os serviços e aconselhamento dos farmacêuticos comunitários. Para além destes serviços, o farmacêutico contribui para a educação e promoção da saúde, estando disposto a realizar grandes esforços para ir ao encontro das necessidades dos utentes e ajudar o próximo. Uma mais-valia na FTBA que é de louvar é a disponibilidade do serviço ao domicílio, o qual foi vital maioritariamente para as pessoas mais debilitadas, com receio de se deslocarem devido às suas comorbilidades e ao risco que isso acarreta caso fossem infetadas com o vírus SARS-CoV-2, e até mesmo para as pessoas com dificuldades de locomoção que viviam sozinhas e não tinham familiares ou amigos que se pudessem deslocar à farmácia no seu lugar.

O farmacêutico deve aspirar ser um profissional de saúde melhor e mais competente a cada dia que passa, dedicado e envolvido, e deve visar aglomerar o máximo de conhecimento possível de diversas áreas, para melhor influenciar a sua tomada de decisão, e de modo a enriquecer-se a si mesmo e aos que o rodeiam.

Parte II

Monografia

“O Papel da Diabetes na Patologia da Doença de Alzheimer”

Abreviaturas

AAC - Angiopatia amiloide cerebral

ACAT - Acetil-Coenzima A Acetiltransferase

ADN - Ácido desoxirribonucleico

AGE - *Advanced Glycation End-Products*

ANMDAr - Antagonistas do Recetor de NMDA

APOE - Apolipoproteína E

ARN - Ácido ribonucleico

A β - Peptídeo beta-amiloide

BHE - Barreira Hematoencefálica

DA - Doença de Alzheimer

DAE - Doença de Alzheimer Espontânea

DAF - Doença de Alzheimer Familiar

DCL - Défice Cognitivo Ligeiro

DM - *Diabetes mellitus*

DM1 - *Diabetes mellitus* Tipo 1

DM2 - *Diabetes mellitus* Tipo 2

EDI - Enzima de Degradação da Insulina

ENF - Emaranhados Neurofibrilares

FDA - *Food and Drug Administration*

HbIAc - Hemoglobina Glicada

IACHe - Inibidor da Acetilcolinesterase

IAPP - Peptídeo Ilhota Amilóide

IGF - *Insulin-like Growth Factor*

IL - Interleucina

MRI - *Magnetic Resonance Imaging*

MUFA - *Monosaturated Fatty Acids*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PET - *Positron Emission Tomography*

PPA - Proteína Precursora Amilóide

PSEN - Presenilina

PUFA - *Polyunsaturated Fatty Acids*

ROS - *Reactive Oxygen Species*

SD - Síndrome de Down

SNC - Sistema Nervoso Central

I. Resumo

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência. Patologicamente, é caracterizada por degenerescência dos neurónios e sinapses, deposição de placas extracelulares constituídas por péptidos beta-amiloides ($A\beta$) agregados e emaranhados neurofibrilares (ENF) intracelulares que consistem em proteína Tau hiperfosforilada. A deterioração cognitiva evolui de forma progressiva e irreversível, e reflete-se clinicamente em alterações de comportamento e personalidade, e também na capacidade funcional do indivíduo, dificultando o seu quotidiano. Apesar dos esforços intensos de investigação nas últimas décadas, os mecanismos subjacentes à etiologia da DA permanecem por esclarecer. Este facto constitui uma inquietação mundial, devido ao aumento exponencial de pacientes afetados por esta condição médica, e dado que os tratamentos existentes são apenas de natureza paliativa e pouco modificam a doença. Recentemente, a patologia da diabetes *mellitus* (DM) tem ganho um foco especial devido à sua possível conexão e influência na DA, estando envolvida no risco de a desenvolver. A DA e a DM são duas doenças relacionadas com a idade e a sua prevalência têm vindo a aumentar significativamente ao longo dos últimos anos. Devido à multiplicidade de vias fisiológicas envolvidas, ainda não foi clarificado o papel que a DM desempenha no desenvolvimento da DA, mas já vários fatores foram identificados, como modificações na sinalização da insulina, alterações no metabolismo de ácidos gordos e glicose, stresse oxidativo, disfunção mitocondrial, processamento aberrante de proteínas, ativação de vias inflamatórias e a formação e acumulação de produtos finais de glicação avançada (AGE). Deste modo, é vital elucidar as complexas interações moleculares e mecanismos biológicos que conectam ambas as patologias, de forma a modular o início e progressão da DA e proporcionar uma nova abordagem terapêutica promissora.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Diabetes; Peptídeo beta-amilóide; Emaranhados neurofibrilares; Proteína Tau; Stresse oxidativo; Produtos de glicação avançada.

2. Abstract

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia. Pathologically, it is characterized by degeneration of neurons and synapses, deposition of extracellular plaques made of aggregated amyloid beta (A β) peptides and intracellular neurofibrillary tangles, consisting of hyperphosphorylated Tau protein. Cognitive deterioration evolves in a progressive and irreversible manner and is clinically reflected in behavior and personality changes, and also in the deterioration of the individual's self-functioning capacity, making daily life difficult. Despite the intense research efforts in the last decades, the mechanisms underlying the etiology of AD remain unclear. These facts compose a worldwide concern, due to the exponential rise of the number of patients affected by this medical condition, and given that the existing treatments are of palliative nature, and barely modify the disorder. Recently, the pathology of diabetes mellitus (DM) has gained special focus due to the possible connection and influence in AD, being involved in the risk of developing it. AD and DM are two age-associated disorders and their prevalence has been increasing significantly throughout recent years. Due to the multiplicity of physiological pathways involved, the role which DM plays in the development of AD has not yet been clarified, but several factors have been identified already, such as modifications in insulin signaling, changes in fatty acid and glucose metabolism, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, abnormal protein processing, activation of inflammatory pathways and formation and accumulation of advanced glycation end products (AGE). Thus, it is vital to elucidate the complex molecular interactions and biological mechanisms that connect both pathologies, in order to modulate the onset and progression of AD and provide promising novel therapeutic approaches.

Keywords: *Alzheimer's disease; Diabetes; Beta-amyloid peptide; Neurofibrillary tangles; Tau protein; Oxidative stress; Advanced glycation end products.*

3. Introdução

No último século, os avanços científicos e tecnológicos na área da Saúde proporcionaram à Humanidade uma vida mais longa e saudável. Mas com este benefício resultou um aumento considerável do número de indivíduos com doenças incomunicáveis associadas ao envelhecimento, como é o caso da Doença de Alzheimer (DA). Esta doença multifatorial tem início bem antes do surgimento dos primeiros sintomas, que surgem apenas após vários anos de alterações cerebrais cumulativas devido à destruição e dano dos neurónios na área envolvida na função cognitiva como a memória, raciocínio e aprendizagem. A DA vai deteriorando lentamente a função cerebral e prejudica a capacidade de pensamento. Os sintomas que habitualmente surgem primeiro são dificuldades na comunicação e depressão, seguido de desorientação espacial, confusão, comunicação condicionada, alterações comportamentais e eventualmente, problemas de fala e locomoção. Numa fase crítica, as consequências podem até mesmo ser fatais e os pacientes podem ficar acamados e necessitar de cuidados especiais 24 horas por dia.

Segundo os dados da *newsletter* da *Alzheimer's News Today*, é estimado que existam aproximadamente 44 milhões de pessoas que sofrem desta condição ou de outras formas de demência. Na Europa, mais de 7.85 milhões de pessoas vivem com demência, sendo que a DA representa cerca de 60 a 80% de todos os casos de demência. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), prevê-se que estes números possam quase triplicar em 2050. Com isto em mente, é incalculável a magnitude do encargo financeiro para os serviços de saúde e o seu impacto na sociedade no presente e futuro próximo. Atualmente, esta patologia constitui um *puzzle* intrigante e complexo para a comunidade científica, sendo abordada em vários estudos e ensaios clínicos que visam compreender melhor toda a bioquímica e mecanística que envolve a DA. Apesar de todos estes esforços, ainda muitos aspetos permanecem por apurar. Contudo, tem sido estabelecida uma conexão entre DA e a diabetes *mellitus* (DM), proporcionando uma nova dinâmica e alento aos investigadores. Ao analisar as alterações moleculares e vias de sinalização da DA, foram descobertas semelhanças relativamente aos mecanismos bioquímicos envolvidos na DM, nomeadamente a redução do fluxo sanguíneo cerebral, insulinoresistência no cérebro, neuroinflamação, stresse oxidativo, disfunção mitocondrial e amiloidogénese que contribuem para a degeneração cognitiva induzida pela hiperglicemia. Partindo deste pressuposto, o emergente papel destas correlações entre a DM e a DA levaram ao desenvolvimento de uma nova terminologia para a DA – diabetes tipo 3, representando uma nova forma de diabetes cerebral derivada da resistência à insulina.¹²

4. Abordagem à doença

A doença de Alzheimer é um distúrbio neurológico progressivo, frequentemente associado à idade, com uma fase pré-clínica longa (20 anos) e com uma duração clínica média de 8 a 10 anos. Mais de 95% dos pacientes com esta condição possuem a forma esporádica, que é caracterizada por um início tardio (por volta dos 80 a 90 anos), e é derivada principalmente da *clearance* insuficiente do péptido amilóide beta ($A\beta$) do espaço intersticial cerebral. Várias causas podem explicar o aparecimento da doença, variando entre fatores genéticos, como mutações em genes que codificam proteínas que são responsáveis por processar o $A\beta$. Recentemente, foram desenvolvidas novas técnicas que possibilitam a detecção de variações nos níveis de $A\beta$ na fase pré-clínica, ao utilizar biomarcadores do líquido cefalorraquidiano, algo que constitui um grande passo no tratamento da patologia, que outrora não possuía nenhum método de detecção precoce. Um vasto conjunto de fármacos têm sido avaliados e desenvolvidos para a terapêutica farmacológica da doença, e as principais opções terapêuticas têm-se cingido particularmente a duas classes: os inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) e os antagonistas do recetor de NMDA (ANMDAr), pois vários estudos reportaram que os défices no sistema colinérgico são a principal causa do declínio cognitivo e perda de memória em pacientes com a DA.³⁻⁵ Como exemplos, de IACHÉ e ANMDAr, temos o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina e a memantina, cetamina e amantadina, respetivamente.⁶⁻⁸

Salienta-se ainda que no mês de junho de 2021, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o *Aduhelm* (*aducanumab*), um anticorpo inovador que pode providenciar benefícios significativos em relação aos restantes fármacos, por atuar diretamente no mecanismo subjacente à fisiopatologia da doença – pela redução das placas amilóide beta no cérebro, sendo o primeiro novo fármaco a ser aprovado para o tratamento da DA desde 2003. À data, não havia sido identificada nenhuma molécula com capacidade de modificar os mecanismos subjacentes à doença e espera-se que no futuro, com a urgência de opções terapêuticas, se possam descobrir novas moléculas mais eficazes e benéficas no combate a esta devastadora patologia.⁹

5. Doença de Alzheimer em Portugal

Segundo um relatório divulgado pela *Alzheimer Europe*, em 2018 Portugal atingiu os 193.516 casos de demência, representando cerca de 1,88% da população total. Prevê-se que este número irá quase duplicar, chegando aos 346.905 casos em 2050 (3,82% da população). O relatório refere ainda que Portugal irá “ultrapassar a tendência europeia”, um dado que se justifica pelo aumento contínuo de indivíduos pertencentes a uma faixa etária superior a 70 anos, com mais destaque para a faixa etária a partir dos 85 anos. Segundo o Relatório “Health at a Glance 2017”, é estimado uma média de 19,9 casos por cada mil habitantes, colocando Portugal como o quarto país da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) com mais pessoas com demência por cada mil habitantes. É importante a consciencialização da comunidade perante esta agravante patologia, de forma a contrariar a prevalência da mesma através do investimento na sua prevenção, intervenção e tratamento e da organização de campanhas de elucidação sobre a DA, de forma a instruir a população e mudar a sua perceção da doença.^{10 11}

6. Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer foi descrita pela primeira vez em 1907 pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer. Ao realizar um estudo histopatológico do cérebro da sua paciente, Auguste, que sofria de demência, este descobriu a presença de três tipos de lesões cerebrais: placas senis, inclusões lipídicas e emaranhados neurofibrilares (ENF). Ele chegou à conclusão de que se tratava de uma distinta doença no córtex cerebral. Um século após a sua descoberta, os avanços da ciência e tecnologia proporcionaram ao Homem as ferramentas necessárias para ficar cada vez mais próximo de compreender toda a complexidade que engloba esta doença.¹²

Existem diferenças anatómicas visíveis quando comparamos o cérebro de um indivíduo saudável com o cérebro de um paciente com a DA, como se pode verificar na Figura 1. É bastante visível na Figura que, com as lesões nos neurónios, perda da rede sináptica e conseqüente apoptose neuronal, o cérebro começa a atrofiar, diminuindo em tamanho gradualmente com o tempo. Nas fases mais avançadas da doença, este processo propaga-se por toda a região cerebral, resultando numa perda significativamente acentuada do seu volume.¹³

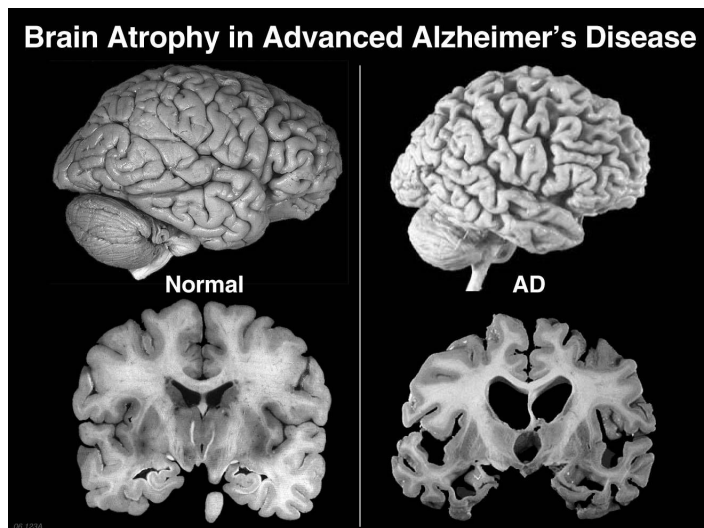


Figura 1 – Ilustração da comparação entre um cérebro de um indivíduo saudável com o cérebro de um indivíduo com DA avançada (Adaptado de ⁵)

As características histopatológicas mais predominantes da DA são a deposição de placas senis extracelulares do peptídeo A β e acumulação de emaranhados intracelulares de proteína Tau fosforilada.¹⁴ O A β é um peptídeo insolúvel com 36 a 43 aminoácidos, e integra uma proteína transmembranar de grande dimensão, a proteína precursora amilóide (APP), da qual deriva pela clivagem sequencial desta pelas enzimas β -secretase e γ -secretase.¹⁵⁻¹⁷ A sua nomenclatura amilóide deriva de um equívoco do biólogo alemão Rudolf Virchow, na identificação por coloração de iodo de uma substância semelhante ao amido.¹⁸ A remoção ineficaz de A β durante a clivagem da APP resulta na acumulação de A β insolúvel. Inicialmente, o monómero A β polimeriza em oligómeros solúveis e posteriormente em fragmentos insolúveis maiores como A β 42, que podem precipitar sob a forma de fibrilas amilóides. Os A β revelam uma tendência espontânea para se desdobrarem, facilmente adquirindo uma conformação aberrante e possuem propriedades aderentes, e que leva a que eventualmente estas proteínas comecem a aglomerar-se entre si, levando à formação de placas insolúveis tóxicas que posteriormente se depositam nos espaços extracelulares, parênquima e nos vasos sanguíneos do cérebro, desencadeando a apoptose das células neuronais.¹⁷ ¹⁹ Existem duas isoformas principais das placas A β , as A β 40 e as A β 42, assemelhando-se na sua estrutura protofilamentar. Entre as duas isoformas, as A β 42 destacam-se pela maior neurotoxicidade das lesões provocadas, devido à hiperatividade da microglial e stresse oxidativo. A acumulação destas placas prejudiciais pode ser prevenida ou reduzida pela enzima de degradação da insulina (EDI), responsável pela degradação da amilina ou IAPP (peptídeo ilhota amiloide), um peptídeo secretado pelas células β -pancreáticas com função sinérgica para com a insulina, através da sua ação hipoglicemiante. Além do mais, foi

observado também que a EDI é a metaloproteína mais relevante na degradação da proteína A β , encontrando-se em maior concentração respectivamente nas placas A β circundantes aos neurónios, denotando o seu papel na DA. Por conseguinte, a flutuação dos níveis da mesma possuem um papel preponderante, na eliminação das placas A β , sendo benéfica na DA.²⁰

Por outro lado, a Tau é uma proteína associada ao alongamento, suporte e estabilização dos microtúbulos. Os microtúbulos desempenham um papel crucial no transporte de nutrientes, neurotransmissores (NT) e outro tipo de moléculas ao longo dos neurónios. No cérebro de um paciente com DA, a proteína Tau (pTau) é hiperfosforilada, o que resulta na perda de função da proteína. A pTau não se consegue ligar aos microtúbulos e dissocia-se destes, perturbando progressivamente o seu arranjo e estrutura, o que resulta no comprometimento da comunicação bioquímica neuronal e consequente inanição dos neurónios. A deposição de corpos neuronais e o processamento de proteína Tau fosforilada e insolúvel em filamentos helicoidais emparelhados pode causar degenerescência neurofibrilar. Estes depósitos interferem com o espaçamento entre os microtúbulos e bloqueam os terminais axónicos e o transporte dendrítico de nutrientes.¹⁵

Há 20 anos, a descoberta de casos de DA familiar com início tardio permitiu identificar três genes cuja mutação resulta numa produção excessiva de A β : da APP e das presenilinas 1 (PSEN1) e 2 (PSEN2).²¹ Ao correlacionar estas observações genéticas com a presença de patologias semelhantes à DA nos cérebros de indivíduos com síndrome de Down (SD), emergiu a formulação “hipótese da cascata amilóide”. Esta hipótese propõe que a deposição de A β é responsável por desencadear uma série de eventos que fundamentalmente resultam em neuroinflamação, neurodegenerescência e manifestações clínicas, como demência senil e perdas de memória. Os emaranhados neurofibrilares (ENF), a perda neuronal, os danos vasculares e a demência são consequência justamente dessa ocorrência.

Dado que a SD resulta de trissomia na região do cromossoma 21, que contém o gene APP, a deposição de A β é muito provavelmente o evento mais precoce da doença.²² O gene APP é submetido a um processo designado *splicing* alternativo de ARN, de modo a produzir várias isoformas proteicas. Após os processos de transcrição e tradução, a APP pode sofrer dois tipos de fragmentações enzimáticas, pela via amiloidogénica e não amiloidogénica, resultando em cada dois fragmentos principais: na via não amiloidogénica, pela ação da alfa-secretase, formam-se APP solúvel (APPs), que é libertado no espaço extracelular e um fragmento C-terminal de 83 resíduos de aminoácidos (C83) que

permanece na membrana, e pela via amiloidogénica, forma-se péptido A β , pela ação da beta e gama-secretases, e peptídeo APP β (sAPP β), pela ação da beta-secretase, que se libertam para o espaço extracelular, como se pode verificar na Figura 2.

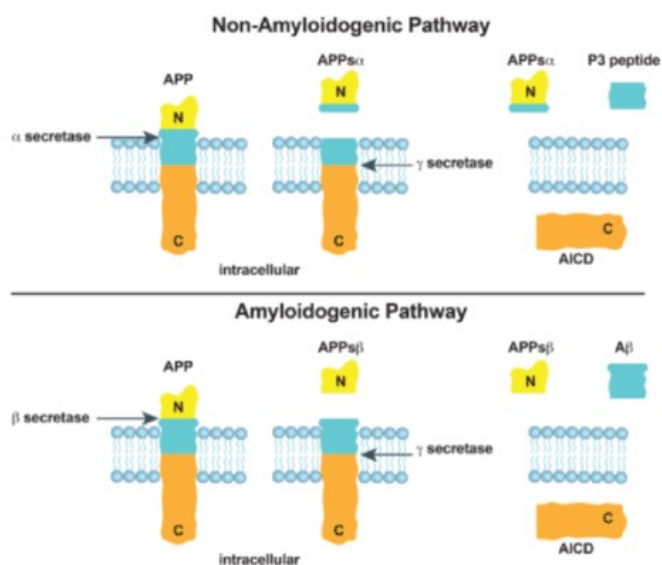


Figura 2 – Ilustração das vias amiloidogénica e não amiloidogénica de processamento da APP (Adaptado de ²³)

Estudos recentes evidenciam que a APPs possui não só uma ação promotora no crescimento e formação de neurónios antes e depois do nascimento, como também direciona o padrão de migração das células neuronais durante o seu desenvolvimento e maturação iniciais.^{24 25}

O hipocampo é a estrutura cerebral responsável pela aprendizagem, orientação espacial e pela formação e consolidação de memórias a curto prazo em memórias a longo prazo, e constitui uma região cerebral severamente afetada pela DA. Consequentemente, a perda neuronal nesta área interfere significativamente com a memória. Através de um exame de ressonância magnética, é possível averiguar e identificar o estadió de neurodegenerescência, podendo também verificar-se o nível de atrofia e diminuição de volume cerebral, e estabelecer a severidade da condição.^{20 28}

Mas apenas uma análise *postmortem* permite o diagnóstico definitivo, recorrendo à avaliação de parâmetros como: a atividade fagocítica das células necróticas/apoptóticas; o grau de infiltração celular e a ativação e proliferação microglial, de forma a compreender o perfil da resposta neuroinflamatória inata e de que modo este contribui para o início e/ou progressão da doença.²⁹⁻³¹

7. Subtipos da Doença de Alzheimer

A DA pode ser dividida em dois subtipos, de acordo com a idade com que surgem as primeiras manifestações clínicas da doença (*onset*) e com as causas genéticas adjacentes à patologia.^{32 33} Além destas principais diferenças entre as duas formas, denotam-se também alterações comportamentais e psiquiátricas, convulsões, discurso afetado, bradicinesia, mioclonia e afasia. Ainda não foi clarificado se este conjunto de sinais e sintomas refletem o início precoce do subtipo familiar, que irá ser discutido posteriormente, ou os diferentes mecanismos da doença.³⁴ Excluindo os aspetos que diferem nos dois subtipos de DA, estes são bastante semelhantes nas características clínicas – perda neuronal, deposição e difusão de placas A β e fosforilação anormal da proteína Tau que resulta nos ENF –, na incidência de fatores de risco para demência e nos exames de tomografia por emissão de positrões (PET) ou ressonância magnética (MRI).³²

7.1 Doença de Alzheimer Familiar

A forma familiar da DA, denominada por Doença de Alzheimer Familiar (DAF), é uma variante rara e hereditária da DA. O termo “familiar” implica que pelo menos duas gerações na mesma família sofram de DA. É caracteristicamente marcada pelo aparecimento dos sintomas em idades precoces, e é usualmente diagnosticada antes dos 65 anos,³⁵ representando menos de 5% dos casos de DA.³⁶⁻³⁸ Geralmente os sintomas podem iniciar-se a partir dos 30, 40 ou 50 anos, e com alguma raridade podem também surgir antes dos 30 anos. O diagnóstico de DAF permite concluir que o pai ou a mãe do paciente também sofrem da mesma doença, e tanto os irmãos como os filhos do paciente possuem uma probabilidade de 50% de ter herdado esta forma da doença, pois a mutação segue um padrão de hereditariedade autossómico dominante. Apesar de também ocorrer, mas com muita raridade, a DAF pode surgir pela primeira vez numa família através de uma nova mutação genética.³³ Foi observado que a transmissão hereditária de DA das mães é 1,7 a 3,6 vezes mais frequente do que dos pais, o que pode ser atribuído a fenómenos epigenéticos, como a impressão epigenética, ou envolver uma transmissão mediada pelo cromossoma X, pelo ADN mitocondrial ou pela expansão de repetições de trinucleótidos específica do sexo.³⁹ Indivíduos com SD, como apresentam três cópias do cromossoma 21 – e subsequentemente, três cópias do gene que codifica a APP, a proteína que leva à formação de A β – possuem um risco acrescido desta forma de DA. Adultos com SD encontram-se entre os 45 a 50 anos quando os primeiros sinais e sintomas se iniciam, surgindo estes entre 10 a 20 anos mais precocemente do que na população geral.^{5 40}

Este subtipo resulta de mutações autossômicas dominantes nos genes *PSEN1*, no cromossoma 14, *PSEN2*, no cromossoma 1, e no gene *APP*, no cromossoma 21, como referido acima.^{35 37 38} As mutações presentes nestes 3 genes influenciam a via patogénica comum da doença, a nível da síntese e proteólise de APP, que resulta numa produção excessiva de A β . Destas mutações, as que ocorrem no *PSEN1* correspondem à maior parte dos casos de DAF, enquanto que as mutações na *APP* e *PSEN2* ocorrem menos frequentemente. A maioria destas mutações aumenta a razão A β 42:A β 40 no cérebro. No entanto, as mutações no *PSEN1* levam ao desenvolvimento de patologias cerebrovasculares em humanos, incluindo a disrupção de pequenos vasos sanguíneos cerebrais, degenerescência de pericitos e células murais, destruição da barreira hematoencefálica (BHE) e depósitos de A β nas pequenas artérias, arteríolas e capilares cerebrais, levando ao desencadeamento de microhemorragias, estreitamento e irregularidades na microvasculatura, espessamento da membrana basal das células endoteliais e redução da densidade microvascular do hipocampo, como já foi demonstrado em modelos transgénicos com *PSEN1*.⁴¹ O facto de possuir mutações patogénicas num destes três genes significa que o indivíduo irá potencialmente desenvolver DA com início precoce. Com recurso a testes genéticos, é possível determinar qual o gene afetado.³³ Quando comparada com a forma esporádica da DA, difere no início precoce, história familiar positiva, variedade de sintomas e sinais neurológicos não cognitivos e uma evolução mais agressiva. Existe uma heterogeneidade fenotípica entre as diferentes mutações deste subtipo, e o seu diagnóstico baseia-se na consulta do historial familiar e clínico, na examinação e deteção de sintomas neurológicos, como também na verificação de determinados biomarcadores característicos da doença e a execução de testes de genotipagem.⁴²

7.2. Doença de Alzheimer Esporádica

A forma mais comum da DA é a Doença de Alzheimer Esporádica (DAE), representando cerca de 90% dos casos. Afeta adultos de todas as idades, independentemente de possuírem ou não antecedentes familiares, sendo mais prevalente a partir dos 65 anos. As causas da DAE não são inteiramente compreendidas, mas existe concordância em que se deve à combinação de fatores genéticos e ambientais que influenciam o risco de desenvolver a doença. Atualmente, o único fator de risco evidente no desenvolvimento da patologia é a existência prévia de um traumatismo craniano severo, e o único gene associado ao aumento do risco desta forma da doença é o gene *APOE4* (apolipoproteína E4), cujo alelo *ípsilon* é fortemente associado com o aumento do risco da

DAE e com um início da instalação da doença cada vez mais precoce.^{5 38 43} A APOE é uma glicoproteína que é maioritariamente produzida pelos astrócitos no cérebro e pelo fígado, e é importante na reparação dos neurónios e no metabolismo de lípidos, sendo a principal proteína que se liga a estes. Nestes processos, o APOE4, ao contrário do APOE2 e APOE3, é menos eficiente. Estas diferenças na eficácia da reparação neuronal não têm relevância clínica em indivíduos jovens saudáveis com cérebros intactos. Em contrapartida, no caso de existir doença cerebral, como a DA, a presença da isoforma APOE4 reduz a eficácia da reparação, induzindo assim a perda de função e tecidos.^{41 44} O risco de desenvolver DA está aumentado 3,7 vezes em indivíduos que possuem um só alelo da APOE4 e 12 vezes em indivíduos que possuem os dois alelos, quando comparados com indivíduos que só têm APOE3.⁴¹

De seguida, abordar-se-ão mais detalhadamente os vários fatores prováveis de desencadear a doença e como interagem mutuamente entre si para originar a neurodegenerescência que acompanha esta patologia.^{46 47}

8. Fatores de risco

8.1 Fatores de risco ambientais

Considerando que, por si só, a senescência inerente à idade avançada contribui de forma preponderante para o desencadear de eventos que originam demência, também existe um vasto conjunto de fatores já referidos que conjuntamente induzem o risco de stresse oxidativo e inflamação concomitante, e ativam a expressão de genes envolvidos na patogénese da doença, sendo que, se não forem eliminados, mantêm de modo crónico a resposta inflamatória adversa. Esta lista de fatores inclui:

- Dieta
- Alumínio
- Infecções virais
- Carência de atividade física e mental
- Fármacos anti-inflamatórios não esteroides
- Colesterol
- Sexo
- Diabetes *mellitus*

É importante salientar que o grau de intensidade do quadro sintomático pode diferir de indivíduo para indivíduo, atendendo também à diversidade humana e ao perfil genético subjacente, influenciando vigorosamente a diferença de resposta a determinados fatores de stresse. De seguida, abordar-se-ão os fatores ambientais mais importantes.

8.1.1 Dieta

Uma dieta equilibrada consiste na escolha dos alimentos certos nas proporções certas, e esta contribui para a manutenção de uma vida saudável.

Dependendo da dieta, esta pode despoletar inflamação via prostaglandinas, associadas a ácidos gordos n-6, e/ou pela produção de radicais livres, através de catalisação via iões de metais de transição. A migração para outro país com costumes e hábitos alimentares pode interferir no risco de DA, sendo que um estudo sobre emigrantes reportou que indivíduos de ascendência japonesa residentes no Hawaii apresentavam um risco 2,5 vezes superior de desenvolver DA quando comparado com os seus homólogos nativos. Adicionalmente, outra descoberta provou que a prevalência de DA em afro-americanos é consideravelmente superior à prevalência em nigerianos nativos.

O consumo total de gorduras e a ingestão calórica diária são os principais fatores de risco relacionados com a dieta para a DA, contribuindo ambos direta ou indiretamente para o acentuar do stresse oxidativo. Em contraste, a inclusão de peixe na dieta, devido ao seu conteúdo rico em ácidos gordos ómega 3, que contêm ácido docosahexaenóico em grande proporção provou ser benéfico na diminuição do risco da DA. Um estudo caso-controlo concluiu que indivíduos que desenvolviam DA possuíam uma ingestão calórica depois dos 60 anos superior ao grupo de controlo e tinham uma dieta pobre em frutas e vegetais.

Existe também uma relação proporcional entre o declínio cognitivo e as gorduras ingeridas. O ácido linoléico, um ácido gordo polinsaturado (PUFA) n-6 está associado a défice cognitivo devido às suas características pró-inflamatórias, e induz a produção de interleucina-1 (IL-1), cujo papel consiste em aumentar a sensibilidade tecidual a citocinas. Contrariamente, os ácidos gordos monoinsaturados (MUFA) e os PUFA n-3 reduzem o risco de declínio cognitivo e possuem um efeito contrário, atrasando o início deste em pacientes com DA, ou reduzindo a resposta inflamatória no cérebro característica do desenvolvimento do processo patológico. O óleo de peixe é uma boa fonte de PUFAs n-3, que graças ao seu papel na redução da inflamação e da prevalência e incidência de DA, providencia resistência à patologia com a idade.

Num estudo onde foi investigado a concentração plasmática de ácidos gordos em indivíduos com uma média de idades de aproximadamente 80 anos, averiguou-se que aqueles que sofriam de demência ou declínio cognitivo possuíam valores séricos de DHA e de ácidos gordos n-3 inferiores que os indivíduos que não eram afetados pela doença.⁴⁸

8.1.2 Colesterol

O colesterol desempenha um papel influenciador na patogénese da DA, segundo uma descoberta em 1993 que verificou que a presença de *APOE4* constitui um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença. A *APOE* regula o metabolismo dos lípidos, nomeadamente o colesterol, e estes estão envolvidos na patogénese da DA, através da regulação da síntese de $A\beta$. Existem vários estudos que demonstraram que também o $A\beta$ afeta os níveis de colesterol celular, tendo uma série de efeitos na DA, incluindo a modulação da fosforilação da Tau, formação de sinapses e a manutenção da sua função, como também o processo de neurodegenerescência. Adicionalmente, o colesterol também contribui para a DA através da disfunção dos vasos cerebrais, como na arteriosclerose e angiopatia amiloide cerebral (AAC).⁴⁹ Estas descobertas sugerem que o colesterol está igualmente envolvido na síntese de $A\beta$ e na cascata amiloide, levando à disrupção da plasticidade sináptica, promoção da fosforilação da Tau e eventual neurodegenerescência. Ao diminuir os níveis de colesterol celular, pode-se melhor controlar e prevenir a DA, constituindo uma estratégia terapêutica que merece ser analisada.⁵⁰

Embora o colesterol não atravesse a barreira hematoencefálica (BHE), é sintetizado por astrócitos e oligodendrócitos, estando isolado do restante colesterol periférico, apesar de uma fração pequena chegar ao SNC na forma de 27-hidroxicolesterol, ou através dos recetores *scavenger* classe B da microglia.⁵¹ As estatinas reduzem o risco de DA via redução dos níveis de colesterol plasmático. Adicionalmente, invertem o balanço das atividades das secretases, tirando o foco da beta e gama-secretase para favorecer a ação da alfa-secretase, levando assim ao decréscimo da produção de $A\beta$. Recentemente, foi descoberta uma correlação direta entre os níveis de éster de colesterol com a produção de beta-amilóide. A colesterol aciltransferase (ACAT), uma enzima hepática responsável pela regulação dos níveis de colesterol plasmáticos através da catálise da esterificação em ésteres de colesterol, apresenta um papel interventivo na formação de $A\beta$ através da regulação desse balanço colesterolémico.^{48 52}

8.1.3 Metais

Nos exames *postmortem*, são frequentemente encontradas concentrações elevadas de iões de alumínio ou metais de transição e baixos níveis de metais alcalinos nos cérebros de indivíduos com DA que faleceram, quando comparado com indivíduos que não sofriam da doença.

À medida que o pH desce, os iões metálicos de transição que se encontram na comida na forma oxidada, deixam o estado oxidado e entram na corrente sanguínea, onde são levados até ao cérebro, e aqui desencadeiam uma perda excessiva de cálcio. A carência de magnésio também pode aumentar a absorção de cobre e ferro pelos tecidos, aumentando assim o stresse oxidativo.

À medida que envelhecemos, é inevitável que gradualmente aumente a acumulação destes metais nos tecidos. A forma como estes iões contribuem para a inflamação e stresse oxidativo pode ser explicado pela catalisação extensiva da produção de radicais livres, que aceleram a agregação do peptídeo beta-amilóide e o seu *cross-linking*, e também a formação de produtos finais de glicação avançada (AGE).

Para combater este fator prejudicial na fisiopatologia da DA, já foram sugeridas terapias com quelação de forma a reduzir a carga iónica de alumínio e de metais de transição no cérebro.⁴⁸

8.1.4 Diabetes

Atendendo a que, desde o início do novo milénio, o risco de demência está cada vez mais associado a alterações cardiovasculares, aponta-se a diabetes *mellitus* como fator principal, tendo em conta que o quadro de alterações moleculares e bioquímicas possui um elevado grau de semelhanças com o quadro da DA.

O emergente papel de vários fatores comuns e conexões entre a diabetes e a DA levam ao desenvolvimento da nova terminologia para a DA – diabetes tipo 3. Este termo vem definir uma forma de diabetes presente na DA que, ao contrário da DMI e DM2, é seletiva para o cérebro, onde se verifica maioritariamente a deficiência em insulina.⁵³ Existem numerosos estudos que fortalecem esta analogia entre as duas patologias, através de associações como a insulina, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF, do inglês *insulin-like growth factor*), stresse oxidativo, a *glycogen synthase kinase-3 β* (GSK3B), as placas A β , a hiperfosforilação da Tau, e muitos mais.

A diabetes está associada à disfunção cognitiva em pacientes idosos que se inicia com a manifestação de déficit cognitivo ligeiro (DCL) numa fase inicial, e pode posteriormente levar ao desenvolvimento de DA numa fase mais tardia. Exames cognitivos em certos indivíduos com elevadas concentrações de hemoglobina glicada (Hb1Ac) foram comparados com indivíduos com níveis normais de Hb1Ac, e revelaram declínio da memória independente da diabetes. Foi também observado que pessoas que sofrem de diabetes demonstraram uma capacidade cognitiva diminuída e memória comprometida, consequências da hiperglicemia induzida pela insulinoresistência. Não é apenas o problema da hiperglicemia, mas também a disfunção metabólica e obesidade observadas na DM2 que têm fortes correlações com a disfunção neuronal e DA.²⁰

De entre vários estudos científicos publicados, existem inúmeros artigos que abordam e realçam a relação entre estas duas patologias, havendo também alguns que procuram justificar a ausência de conexões entre as duas. De seguida, abordar-se-ão as possíveis associações entre as duas patologias.

9. Doença de Alzheimer e Diabetes

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crónica, na qual o nível de glicose plasmática se encontra acima do intervalo de referência. A patogénese da DM é definida por insulinoresistência, na DM2, ou por redução da secreção de insulina por destruição autoimune das células beta pancreáticas, na DM1. No desenvolvimento prolongado desta patologia, as complicações que emergem e os seus mecanismos são bastante complexos, como é o caso das doenças macro e microvasculares e das complicações a nível do Sistema Nervoso Central (SNC). Os mecanismos subjacentes estão associados a suscetibilidade hereditária, obesidade, resistência à insulina, hiperglicemia, stresse oxidativo ou danos no metabolismo nutricional. As complicações que são mais severas em termos do quadro clínico, são as doenças cerebrovasculares, que incluem acidente vascular cerebral (AVC) isquémico (que resulta da deposição de placas nos capilares cerebrais) e hemorrágico (que resulta da rutura dos vasos sanguíneos), e ambos ocorrem em pacientes com doenças micro ou macrovasculares. Também a hiperglicemia em pacientes com DM2, resultado da insulinoresistência, pode induzir vários fatores de risco a danificarem os vasos sanguíneos, como citocinas inflamatórias, síndrome metabólica ou alterações hemodinâmicas.

O principal mecanismo das doenças cerebrovasculares em pacientes com DM2 é a aterosclerose, que constitui essencialmente uma resposta inflamatória do organismo à

hiperglicemia contínua e aos distúrbios metabólicos, que danificam o endotélio dos vasos sanguíneos a longo prazo, através do aumento do stresse oxidativo. Neste processo, várias moléculas de adesão e citocinas são secretadas em abundância e, posteriormente, as células inflamatórias, como leucócitos mononucleares e linfócitos T, aderem à túnica íntima, atravessam a parede vascular e tornam-se macrófagos. Estes fagocitam as lipoproteínas de baixa densidade, que estão fortemente aumentadas em pacientes com DM, especialmente nos casos em que também sofrem de hiperlipidemia. Estas células depois convertem-se em xantomias. As plaquetas sanguíneas começam a aglomerar-se e aderem à parede vascular durante o processo inflamatório e, simultaneamente, as células do músculo liso proliferam e migram para a parte terminal da artéria. Quando as células do xantoma degeneram e se tornam células necróticas, os lípidos contidos no interior das células são libertados na parede vascular e formam o lípido nuclear extracelular. Este irá aumentar grandemente em quantidade e os fagócitos tornam-se as células principais na parede vascular e a resposta inflamatória surge. Os fatores séricos inflamatórios, como a proteína C-reativa, a interleucina-6 (IL-6) e a interleucina-17 (IL-17), desempenham um papel importantíssimo no processo de deterioração dos vasos sanguíneos. Estes fatores induzem as placas ateroscleróticas a tornarem-se erosivas e a dispersarem-se, e então as plaquetas sanguíneas são então ativadas e o trombo é formado. No decurso deste processo, os vasos ficam cada vez mais estreitos ou completamente obstruídos, nos casos mais severos.

Adicionalmente, a hiperglicemia aumenta a produção de lactato e agrava o estado de acidose do tecido cerebral por aumentar a quantidade de glicose disponível para metabolismo anaeróbio e inibir a respiração mitocondrial. Também causa edema cerebral, que condiciona o fluxo sanguíneo cerebral, aumenta o estado trombótico e compromete a autoregulação cerebral.

Quando considerados conjuntamente, todos estes fatores aumentam drasticamente a taxa de incidência de doenças cerebrovasculares, sendo ainda maior em pacientes com hiperlipidemia ou hipertensão arterial. Devido à hiperglicemia, inflamação e acumulação de lactato, a parede vascular é danificada e as células endoteliais entram em necrose, com a posterior formação de trombos no cérebro. A hiperlipidemia em pacientes com DM aumenta substancialmente a viscosidade do sangue e altera a hemodinâmica, acelerando assim o desenvolvimento de aterosclerose. Relativamente à hipertensão, esta induz a necrose fibrinóide e arteriosclerose da parede vascular, e inclusive causa microaneurisma, que facilmente sofre rutura. Todos estes fatores têm efeitos cumulativos, podendo culminar num AVC.

Esta deterioração dos vasos sanguíneos em pacientes com DM resulta no comprometimento cognitivo vascular. De facto, diversos estudos têm evidenciado que as alterações na homeostase da insulina na diabetes aumentam o risco de desenvolver declínio cognitivo e DA.^{54 55}

9.1. A importância da insulinoresistência

A glicose constitui o principal substrato energético no cérebro. Ao contrário dos astrócitos, os neurónios não possuem capacidade de armazenar glicose na forma de glicogénio, e esta tem de ser transportada da corrente sanguínea para os neurónios e células da glia, através das células endoteliais da barreira hematoencefálica (BHE), com recurso aos transportadores de glicose (GLUT).⁵⁶ A insulina é transportada para o SNC via um transportador saturável nas células endoteliais da BHE, que a transporta através das células endoteliais recorrendo a um sistema de transporte ativo (transcitose) mediado por recetores⁵⁷. Posteriormente, a insulina é libertada no fluido intersticial cerebral⁵⁸ onde, em conjunto com os fatores de crescimento semelhantes à insulina tipo 1 e 2 (IGF-1 e IGF-2, respetivamente), regula o metabolismo periférico e a resposta hipoglicémica e modula a entrada da glicose para o interior das células, através da ligação aos recetores de insulina distribuídos por toda a região cerebral, principalmente no córtex e no hipocampo, possuindo por isso um papel bastante influenciador na memória, raciocínio e aprendizagem. Ao ocorrer a ligação da insulina e IGF aos seus recetores expressos nas membranas plasmáticas de astrócitos e neurónios, inicia-se uma rápida autofosforilação e aumento da atividade de tirosina cinase do recetor intrínseco de insulina, que posteriormente recruta e fosforila diferentes substratos, como é o caso do substrato do recetor de insulina (SRI). O SRI, após sofrer fosforilação num resíduo de tirosina, expõe os locais de ligação para vários compostos sinalizadores a jusante, dos quais a fosfoinositídeo-3-cinase (PI3K) é o mais relevante. A sua ativação por fosforilação leva à fosforilação e ativação de uma cinase a jusante, a cinase fosfatidilinositol-3-dependente I (PDK1). A forma ativada desta irá também fosforilar e consequentemente ativar a proteína cinase B (AKT). O alvo principal da AKT é a *glycogen synthase kinase-3* (GSK-3), cuja atividade é inibida quando sofre fosforilação em Ser21 na forma *glycogen synthase kinase-3 α* (GSK-3 α) ou em Ser9 na forma *glycogen synthase kinase-3 β* (GSK-3 β). A AKT irá depois estimular os transportadores de glicose e inibir o processo de apoptose através da referida inibição da GSK-3, colmatando na síntese de glicogénio e na captação de glicose pelos astrócitos. Todo este mecanismo está representado na Figura 3. Em última análise, uma *downregulation* da via de sinalização da

insulina no cérebro pode resultar num decréscimo do metabolismo e utilização da glicose e num aumento da fosforilação da Tau através da ativação da GSK-3.^{59 60}

The insulin signalling pathway

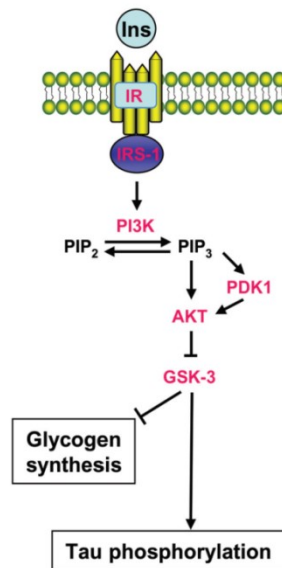


Figura 3 – Via de sinalização da insulina (Adaptado de ⁶⁰)

O desempenho eficiente da insulina é, portanto, vital para a manutenção da função cognitiva, sendo que a insulina favorece a memória e aprendizagem. No entanto, nas situações em que surge insulinoresistência ou inibição dos recetores de insulina, a produção de insulina é compensatoriamente exacerbada, e variações excessivas na sua concentração cerebral resultam em stresse oxidativo e constituem quadros que são frequentemente encontrados em doenças neurodegenerativas, como é o caso da DA.^{53 61}

Ao ligarem-se aos recetores, a insulina e os IGF ativam uma cascata de vias de sinalização, que resultam na fosforilação e ativação de um recetor intrínseco tirosina cinase. As interações subsequentes entre as moléculas do substrato do recetor de insulina e os recetores estimulam a transmissão de sinais que inibem a apoptose e promovem o crescimento, metabolismo, sobrevivência e plasticidade neuronal. Falhas nesta rede de sinalização podem representar graves consequências relativamente à integridade e estrutura do SNC. Défices neste sistema interativo levam à redução da captação celular de glicose, necessária para a síntese de ATP e energia metabólica. Por conseguinte, várias alterações neuronais ocorrem na permeabilidade membranas, na manutenção das sinapses e no equilíbrio dos gradientes de concentração dos neurónios, podendo estas alterações ter sérias implicações no processo de aprendizagem e afetar gravemente a memória a curto prazo.⁵³

À face de alguns estudos recentes sobre a conexão entre a neurodegenerescência e insulinoresistência periférica, verificou-se que esta última é provavelmente mediada pelo eixo fígado-cérebro, onde lípidos tóxicos, como é o caso de ceramidas, atravessam a BHE e causam insulinoresistência cerebral, stresse oxidativo, neuroinflamação e morte celular programada. As ceramidas são moléculas sinalizadoras lipídicas que estão envolvidas numa ampla variedade de funções moduladoras, como a proliferação, mobilidade e plasticidade celulares, a apoptose, inflamação e resistência à insulina. Esta resistência resulta da ativação de citocinas pró-inflamatórias e da inibição da sinalização estimulada pela insulina através da PI3K. No cérebro, as ceramidas têm um efeito inibitório semelhante na sinalização da insulina. Em casos de obesidade induzida pela dieta, a produção de ceramidas pelos adipócitos está exacerbada, e isto pode constituir um fator determinante no surgimento da insulinoresistência. Independentemente da obesidade pré-existente, a síntese de ceramidas encontra-se substancialmente elevada em indivíduos com esteatose e insulinoresistência. Ao atravessar facilmente a BHE, dado a sua lipossolubilidade, as ceramidas que são produzidas no contexto de esteatose hepática ou esteatohepatite levam à neurodegenerescência através da redução da função neurotransmissora e mitocondrial, aumento do stresse oxidativo, danos no ADN e peroxidação lipídica, afetando desta forma a capacidade de aprendizagem e memória.⁵⁹

9.1.1. Glicogénio sintetase cinase-3

A glicogénio sintetase cinase-3 (GSK-3) é uma enzima que participa na regulação de vários processos bioquímicos como a proliferação e migração celular, vias de sinalização intracelulares, apoptose e na regulação do metabolismo da glicose. Constitui a cinase com o maior contributo na hiperfosforilação da proteína Tau, que liga os microtúbulos e lhes confere estabilidade, sendo este o processo pelo qual se pensa que resulta a formação dos ENF característicos da DA.⁶² A isoforma GSK3 β , responsável pela diferenciação neuronal e sobrevivência da plasticidade sináptica, é expressa elevadamente no cérebro e é inibida pela ação da insulina mas, caso exista insulinoresistência, a mesma é sobreativada e promove a fosforilação da proteína Tau e a clivagem da APP, levando assim ao aumento da produção de A β , lesão mitocondrial por stresse oxidativo e subsequentes défices cognitivos.^{63 64} A isoforma GSK-3 α regula o processamento da APP e produção de A β , e a sua sobre-expressão promove morte celular neuronal apoptótica.⁶³ Quando os recetores de insulina se encontram disfuncionais ou inibidos, a insulina não exerce a sua ação e a glicose não pode ser utilizada pelos neurónios para a obtenção de energia, os quais irão ser danificados e

entrar em apoptose.⁶⁵ Em caso de insulinoresistência, a sinalização via fosfatidilinositol 3-cinase dependente da insulina está diminuída e a GSK-3 encontra-se sobreativada, tendo um papel fulcral na regulação da expressão e fosforilação da proteína Tau.⁵³

9.1.2. Enzima de Degradação da Insulina

Um mecanismo adicional proposto para a conexão entre a DM e a DA é a EDI (enzima de degradação da insulina), para a qual tanto a A β como a insulina são substratos competitivos. Níveis altos de insulina, que são característicos em certas fases da DM2, podem levar a uma menor degradação da amiloide, promovendo a formação de placas amiloides.⁴⁴ A EDI é responsável por degradar o excesso de A β , mas na DA, esta enzima encontra-se desregulada, levando a uma inevitável subida da concentração de A β . Adicionalmente, em pacientes que sofrem de DM2 e DA existe uma predisposição genética para uma expressão diminuída de EDI. Em caso de insulinoresistência, a insulina inibe competitivamente a EDI, comprometendo a degradação de A β e aumentando a sua neurotoxicidade e assim promovendo a DA. Além disso, a A β e a insulinoresistência aumentam a fosforilação da Tau através da ativação da GSK-3 β .⁶⁶

9.2. Neuroinflamação

Outrora pensava-se que o cérebro não era afetado pela inflamação sistémica e, portanto, era visto como um órgão com imunidade priverligiada. No entanto, esta hipótese mudou depois de uma pesquisa intensa na área da neuroimunidade que explorou a interação do SNC com o sistema periférico através da ação hormonal e parácrina. No caso de um cérebro com DA, a deposição de A β desencadeada pela inflamação sistémica inicia uma cadeia de respostas imunes com o objetivo de reduzir as placas A β e agregados formados através da ativação da imunidade inata para desencadear a resposta inflamatória da microglia e astrócitos.

A neuroinflamação é, portanto, um dos fatores principais que contribuem para o desenvolvimento e evolução de défices cognitivos associados ao envelhecimento. A longo prazo, contribui para a alteração da morfologia dendrítica, comunicação entre neurónios e astrócitos, homeostase dos NT e neurodegenerescência geral. A sinalização NF-kB e as suas vias a jusante encontram-se excessivamente estimuladas em várias condições agudas e crónicas, como na DA, e impedem a homeostase dos NT. Adicionalmente, há evidência de

que estas adaptações patológicas induzem a libertação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (IL-1 β), TNF- α , COX-2 e óxido nítrico-sintetase induzida, conjuntamente com outras moléculas pró-inflamatórias, que incluem proteínas inflamatórias dos macrófagos e monócitos, fatores de coagulação, ROS, óxido nítrico, proteases, inibidores das proteases, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos e proteína C-reativa das células gliais, e isto leva à deterioração do microambiente neuronal e da formação de memórias de longo prazo, em condições inflamatórias, potenciando, portanto, a progressão de doenças relacionadas com memória.⁶³ A DM2 está associada à inflamação sistémica e foi sugerida como o fator mais significativo nestas alterações neuroquímicas.⁶⁷

O ambiente agravado induz adicionalmente a fosforilação da proteína Tau e a acumulação de A β , danificando assim os neurónios saudáveis adjacentes. Um nível elevado de IL-1 β foi encontrado no soro, fluido cerebrospinal e em certas regiões cerebrais, particularmente em astrócitos do córtex e hipocampo de pacientes com DA. O IL-1 β segregado pelos astrócitos aumenta a síntese de A β neurotóxico e de APP, e também induz a microglia a libertar citocinas pró-inflamatórias que levam a neurotoxicidade. Adicionalmente, o dano oxidativo e as alterações na fosforilação da Tau nos neurónios, em conjunto com o estado inflamatório crónico, levam ao comprometimento da integridade cerebral.¹⁵

9.3. Stresse oxidativo

Perturbações no equilíbrio entre a formação de ROS e a capacidade antioxidante e reparadora dos danos intrínsecos ao organismo geram o que se define por stresse oxidativo.⁶⁸

O stresse oxidativo é um dos fatores mais importantes da fisiopatologia da DA, o que se revela em evidências concretas como o aumento dos níveis de iões metálicos com capacidade para estimular a formação de radicais livres no cérebro, tendo como exemplos o Ferro, Alumínio e Mercúrio; o aumento da peroxidação lipídica e da oxidação de ADN e proteínas no cérebro; a formação de produtos finais de glicação avançada, denominados AGE, e a polimerização da proteína Tau.^{47 48} Os AGE consistem em modificações pós-tradução que resultam da condensação de hidratos de carbono (açúcares) com proteínas, através da reação de Maillard.⁶⁹ A glicação de proteínas, nomeadamente proteínas ricas em lisina, pode desencadear um processo de *cross-linking* intra e inter-molecular, e o seu aumento está fortemente associado ao envelhecimento.⁷⁰ As modificações AGE das

proteínas são aceleradas pelo oxigénio e proteínas glicadas com modificações oxidativas. Recentemente, vários estudos indicam que os AGE desempenham um papel importante na patogénese da DA, suportado pela descoberta de epítomos AGE em placas senis e ENF de pacientes com a doença. Nos últimos anos, também se detetou a presença de proteína Tau glicada e esta, quando co-incubada em cultura com células de neuroblastoma, induz peroxidação lipídica.^{71 72} Em suma, os AGE estão envolvidos na patogénese da DA graças às modificações oxidativas de duas proteínas principais características da doença: A β e Tau.

Há um crescente de informação que evidencia uma correlação entre a neurotoxicidade da DA, a agregação de A β e a produção de radicais livres e outros agentes oxidantes. Observou-se numa experiência que a incubação de A β com salicilatos, resultava numa reação química cujo produto principal era ácido di-hidrobencóico, indicando a síntese de ROS no incubado peptídico. Antioxidantes, como a vitamina C e E, são capazes de fornecer um efeito de proteção adicional e auxiliar contra a neurotoxicidade do A β .⁷³

Adicionalmente foi demonstrado que a homocisteína tem neurotoxicidade direta em neurónios em cultura por ativação dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) ou por causar dano no ADN, desencadeando assim a apoptose. Experiências em culturas de células e modelos animais utilizando ratos com DA sugerem que a deficiência em ácido fólico e homocisteína impedem a reparação de ADN aberrante nos neurónios, o que os expõe a dano oxidativo induzido pela amiloide.⁴⁴

Estas evidências consolidam o papel que o A β na forma agregada tem na patologia da DA, devido ao seu potencial de produção de radicais livres, os quais são neurotóxicos para as enzimas e membranas celulares. Adicionalmente, também foi demonstrado num estudo que o A β interage com as células do endotélio vascular para produzir uma quantidade excessiva de radical superóxido e outros agentes oxidantes potentes, alterando assim a estrutura e função do endotélio. Estes danos endoteliais e alterações no tónus vascular podem ser prevenidos pela superóxido dismutase, que catalisa a reação de dismutação de radical superóxido em oxigénio molecular e peróxido de hidrogénio. Conclui-se portanto que o A β pode ser responsável por anomalias vasculares e neurodegenerescência mediada por radicais livres na DA.⁷²

As células neuronais requerem um influxo constante de oxigénio e nutrientes para o seu metabolismo, e a energia necessária é fornecida graças à sua constante produção ativa pela mitocôndria, através do metabolismo oxidativo. Adicionalmente, o peptídeo A β tem a capacidade de formar poros nas membranas celulares das células, permitindo assim a sua entrada nas mesmas e desestabilização da função mitocondrial, através da ligação à enzima

álcool desidrogenase, resultando no aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial, desequilíbrio de gradientes da mitocôndria com o exterior e a redução da eficiência da respiração celular. Estas ações levam ao colapso da estrutura mitocondrial e, conseqüentemente, à apoptose das células. Estes mecanismos de stresse oxidativo da DA podem também originar deficiências nos níveis cerebrais de dois transportadores de glicose: maioritariamente no GLUT-3, que é expresso especificamente nos neurónios, e GLUT-1. Estas deficiências acabam por resultar na eventual neurodegenerescência da patologia.^{73 74}

Estas duas patologias partilham várias semelhanças, como a elevada prevalência com o envelhecimento, uma predisposição genética e características fisiopatológicas comparáveis nos ilhéus de Langerhans e no cérebro (tanto o A β no cérebro de pacientes com DA como os depósitos amilóides (*islet amyloid*), derivado do peptídeo ilhota amilóide no pâncreas na DM2). O ilhéu de Langerhans na DM2 é caracterizado pela perda de células-beta e IAPP, uma proteína que é co-expressa e secretada conjuntamente com a insulina pelas células-beta. O declínio da função cerebral na DA é caracterizado por focos de depósitos de A β e a perda de neurónios neocorticais. Identicamente ao A β , a IAPP também forma agregados citotóxicos em ambientes aquosos de forma espontânea, que induzem danos nas membranas das células vicinais. Relativamente à IAPP, novas evidências permitem afirmar que esta agregação aberrante ocorre inicialmente no interior das células, e após estas sofrerem apoptose, as fibrilas derivadas da IAPP começam-se a acumular extracelularmente. Estes mecanismos são possivelmente semelhantes aos mecanismos fisiopatológicos observados na DA. Num indivíduo saudável, tanto a IAPP como o A β formam fibrilas, sugerindo que existem mecanismos que impedem a ocorrência espontânea destes processos, que possivelmente incluem a via das chaperonas, que se ligam a proteínas nascentes e facilitam a sua translocação para o interior das células. Dado que a formação de IAPP na DM2 pode ocorrer sob circunstâncias de variância genética, que eventualmente resultam num decréscimo de afinidade das chaperonas pela IAPP, é plausível que a relativa afinidade diminuída das chaperonas pela IAPP se possa repercutir na afinidade de ligação ao A β , estando esta observação relacionada com a relação entre os depósitos amilóides cerebrais e os ilhéus pancreáticos.⁷⁵

9.4. Obesidade, diabetes e doença de Alzheimer

A obesidade é uma doença crónica multifatorial caracterizada por acumulação excessiva de gordura corporal. É considerada um fator de risco de muitas doenças como

hipertensão arterial, DM2, doença cardíaca coronária e DA. O tecido adiposo tem uma função endócrina, e segrega adipocinas, citocinas inflamatórias e outros mediadores que influenciam a homeostase energética em órgãos metabolicamente ativos, como o tecido adiposo, fígado, pâncreas e cérebro. Durante um balanço positivo de energia, o tamanho e proliferação de adipócitos aumenta e resulta na expansão do tecido adiposo para acomodar o excesso de energia, que leva ao aumento da sua massa. Isto é seguido de disfunção do tecido adiposo, promovendo inflamação crônica, stresse oxidativo exacerbado e disfunção mitocondrial. Embora a forma como a obesidade contribui para a disfunção mitocondrial não seja clara, já foi avançado que a inflamação induzida e as alterações metabólicas implicadas no comprometimento da função da insulina podem ser um fator responsável.

Alterações na homeostase da glicose, fruto da hiperinsulinemia e insulinoresistência na diabetes também constituem uma das características mais proeminentes da obesidade. A obesidade e uma dieta rica em gorduras podem induzir insulinoresistência, que subsequentemente afeta a sinalização da insulina na periferia e no cérebro. Está bem estabelecido que a insulina possui um papel crucial no SNC. No cérebro, a insulina em conjunto com os IGF modulam o crescimento neuronal, diferenciação, sobrevivência, migração, metabolismo, síntese de proteínas, expressão genética, formação de sinapses e plasticidade sináptica. Além disso, a insulina regula a produção de mielina e a manutenção dos oligodendrócitos. Uma sinalização insulínica deficiente está também associada com défices cognitivos e DA, sendo que foi observada fosforilação severamente diminuída dos recetores de insulina nos cérebros de pacientes com DA e diabetes. Os distúrbios na sinalização da insulina podem contribuir para a vulnerabilidade do SNC a stresse metabólico e, por isso, acelerar a disfunção neuronal. A diabetes está associada à acumulação do IAPP nos ilhéus pancreáticos. O IAPP é simultaneamente segregado com a insulina no pâncreas. Em pacientes com diabetes e DA, o IAPP encontra-se elevado e em conformações aberrantes, acompanhado por uma acumulação de A β elevada, hiperfosforilação da Tau e alterações na utilização da glicose em jejum.

Estas evidências sugerem que pacientes com obesidade e diabetes estão mais suscetíveis a desenvolver degenerescência cognitiva relacionada com a DA. Vários estudos epidemiológicos estabeleceram uma associação importante entre índice de cintura e quadris largo na meia-idade com DA e diminuição do volume do hipocampo mais tarde na vida. Além disso, as vias comuns de neurodegenerescência em cérebros com DA assemelham-se a patologias análogas observadas nos cérebros de indivíduos com diabetes. A obesidade, DA e diabetes partilham concomitantemente características comuns como atrofia cerebral, glicose cerebral reduzida e insulinoresistência no SNC.¹⁵

9.5. Danos vasculares

A deposição vascular de amiloide resulta em angiopatia amiloide cerebral (AAC), que é considerada bastante comum na DA. A forma mais comum de AAC é produzida pelo A β , mas outras formas de AAC envolvendo outras proteínas como a cistatina C e transtirretina também são conhecidas. Na DA, a AAC ocorre em conjunto com outras duas lesões características da DA previamente referidas, as placas A β e ENF, e afeta gravemente a estrutura e função vascular em regiões específicas. Os eventos que desencadeiam a referida deposição de A β na vasculatura permanecem por averiguar. Foi sugerido que a acumulação de amiloide vascular ou proteínas semelhantes à amiloide pode resultar de um processamento diferencial de proteínas transportadas na corrente sanguínea por enzimas lisossomais como as endo e exopeptidases no endotélio cerebral. Isto pode providenciar um recetáculo para a deposição de amiloide. Estes mecanismos foram propostos para a deposição sistêmica de amiloide, por exemplo, na vasculatura do coração. No entanto, esta deposição vascular de A β pode surgir da senescência de elementos vasculares, como as células endoteliais, células do músculo liso ou pericitos e ainda necessita de uma profunda investigação e estudos adicionais para ser completamente compreendida e avaliada. A AAC difere da amiloidose generalizada devido à sua distribuição exclusiva no cérebro, envolvendo leptomeninges, vasos piais pequenos, arteríolas intracorticais e capilares. Os vasos mais largos frequentemente demonstram padrões concêntricos de deposição de A β na DA, acompanhados por degenerescência das camadas das células do músculo liso.

Ainda é controverso em humanos afirmar que a AAC sozinha é responsável pela deterioração mental ou se se manifesta em distúrbios comportamentais. Não obstante, considera-se que a AAC é uma causa importante de hemorragias intracerebrais ou lobares em humanos, e pode mesmo resultar em morte prematura em idosos e pacientes com DA. As evidências imunoquímicas da presença de A β e os seus depósitos em vasos cerebrais isolados é fortemente consistente com as observações morfológicas. Microscopia eletrônica revelou que os depósitos de A β estão intimamente associados à membrana basal da microvasculatura cerebral. A membrana basal de todos os vasos com amiloide é perturbada e pode também exibir fibrose ou hialinose. No entanto, a natureza química da sua interação com a membrana basal é desconhecida. Em vários capilares, a disrupção ou espessamento da membrana basal por fibrilas A β , o inchaço e degenerescência do endotélio e por vezes a redução do lúmen podem ser observados, como também a projeção das fibrilas amiloides diretamente dos capilares com angiopatia para o parênquima circundante. Além disso,

algumas células perivasculares parecem formar fibrilas amiloides de modo semelhante ao descrito para as células da microglia nas placas A β clássicas. O endotélio também pode conter depósitos amiloides não fibrilares, tornando-se cada vez mais fino.

Em suma, estas observações implicam fortemente que a deposição de A β é responsável por várias anomalias vasculares, incluindo o colapso, oclusão ou obstrução do lúmen dos vasos, alterações em proteínas únicas associadas com a normal função da BHE, alteração da resistência e permeabilidade vascular e degenerescência do endotélio dos capilares, que em conjunto afetam a função vascular.¹⁵

9.6 Inflamação, diabetes e doença de Alzheimer

A diabetes e a DA partilham entre si um processo inflamatório crónico comum. Tanto estudos epidemiológicos como observacionais sugerem que a neuroinflamação é um marcador precoce da patogénese da DA. Como foi anteriormente referido, uma quantidade elevada de marcadores inflamatórios no plasma e no SNC, como IL-6, IL-1 β e TNF- α foram reportados em pacientes com DA, indicando o potencial papel destes na patogénese da doença. A insulinoresistência e a inflamação têm uma relação bidirecional com a DA. No processo inflamatório periférico crónico na diabetes, a produção de citocinas inflamatórias podem levar à fosforilação de resíduos de serina do IRS-1, que pode inibir a sinalização intracelular da insulina por desregulação da sinalização mediada por recetores insulínicos. Adicionalmente, a inflamação sistémica pode danificar e atravessar a BHE, entrando no cérebro e ativando uma resposta inflamatória específica cerebral. Estas citocinas circulantes podem aumentar a taxa de apoptose, reduzir a função sináptica e inibir a neurogénese e, portanto, causar morte neuronal. Além disso, os processos inflamatórios sistémicos que envolvem IL-6, TNF- α e proteína C-reativa inibem a transferência de A β do SNC para a periferia. Assim sendo, a acumulação excessiva de oligómeros pode induzir a microglia cerebral a segregar citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, TNF- α), que fosforilam o IRS em múltiplos locais por ativar a serina cinase do IRS-1 após ligação com os respetivos recetores e alterar a sinalização insulínica cerebral.¹⁵

As moléculas pró-inflamatórias circulantes ou aumentam a permeabilidade da BHE ou ganham acesso através da área que carece de uma BHE eficaz, para iniciar a neuroinflamação no hipotálamo. O mecanismo de disrupção da BHE é multifacetado e inclui modificações em componentes estruturais como disfunção dos pericitos, junções de oclusão e elevação do stresse oxidativo endotelial. Uma dieta rica em gorduras pode aumentar a expressão e

ativação de citocinas pró-inflamatórias e os seus correspondentes fatores de transcrição, como o NF-kB, no hipotálamo. Este processo pró-inflamatório irá aumentar a ativação e infiltração microglial no hipotálamo, resultando na libertação local de mediadores inflamatórios, como as citocinas. Adicionalmente, os ácidos gordos livres abundantes entram no núcleo arqueado e aumentam a expressão de TLR-4 (recetor do tipo *Toll*), um recetor de reconhecimento de padrões moleculares, na microglia e astrócitos e inicia a resposta inflamatória central. As citocinas circulantes possuem um alcance limitado e ativam os recetores de citocinas hipotalâmicos, aumentando a inflamação cerebral. A entrada direta de citocinas, quimiocinas e ácidos gordos livres na circulação sistémica pode propagar a neuro-inflamação por iniciar a produção de prostaglandinas e citocinas pró-inflamatórias. Coletivamente, este ambiente pró-inflamatório causa distúrbios na função hipotalâmica e pode induzir remodelação sináptica, apoptose de células neuronais e interferir com a neurogénese. O hipotálamo desempenha um papel fulcral na função cognitiva relacionada com metabolismo, regulação do stresse, alimentação e função cardiovascular em conjunto com a cognição, atenção e memória. A remodelação do circuito hipotalâmico leva à desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, resultando na produção exacerbada de glucocorticóides, que estão relacionados com o comprometimento da função cognitiva e memória. Além disso, a sobreativação crónica deste eixo e o nível elevado de glucocorticóides também está associado a atrofia dendrítica, redução do volume do hipocampo e atrofia do córtex cerebral. Todos estes eventos podem coletivamente levar à neurodegenerescência e eventual DA.¹⁵

9.7 Défice Cognitivo Ligeiro

A DM2 é considerada um fator de risco importante para o DCL e a subsequente DA, por induzir disfunção vascular e stresse oxidativo e inflamatório, afetando várias funções cognitivas, como memória, aprendizagem, velocidade e flexibilidade do raciocínio.⁷⁶

O DCL representa a fase de transição entre o envelhecimento de uma função cognitiva saudável e demência, sendo também um estado prodrómico da DA, embora nem todos os indivíduos com DCL irão desenvolver demência. Até 60% dos pacientes com DCL desenvolvem DA dentro de 10 anos, mas muitos indivíduos permanecem cognitivamente estáveis ou readquirem uma função cognitiva normal.⁷⁷ O DCL está subdividido em duas formas principais: DCL amnésico e DCL não amnésico, sendo que a primeira evolui para demência clinicamente diagnosticável a uma taxa superior à da segunda forma. Através de

descobertas de estudos neuropatológicos envolvendo neuroimagem, inferiu-se que a noção de que o risco acrescido de declínio cognitivo e demência em idosos com diabetes reflete-se num processo dual patológico associado a alterações neurodegenerativas e dano cerebrovascular. Para além dos mecanismos vasculares, várias outras vias fisiopatológicas podem resultar na desregulação da glicose envolvida no risco de demência, como stresse oxidativo, citocinas inflamatórias, hiperglicemia, insulinoresistência e produtos finais de glicação avançada. Intrigantemente, um estudo clínico patológico sugeriu que pode existir uma predisposição partilhada para o desenvolvimento de A β no pâncreas e no cérebro. Todos estes mecanismos que foram testados em vários estudos de coorte e estudos prospetivos de longo termo, podem justificar a progressão acelerada do DCL para demência, sublinhando a importância de monitorizar a função cognitiva em indivíduos que sofrem de DM e de controlar a patologia regularmente para evitar qualquer agravamento da mesma.⁷⁸ Decréscimos metabólicos em estado de repouso no cérebro, confirmados via PET, podem ser representativos do enfraquecimento da atividade sináptica e caracterizam um espectro de declínio neuronal que começa com DCL e eventualmente evolui para DA. De forma semelhante à diabetes, os défices de energia no cérebro que se originam pelo surgimento da resistência à insulina por parte dos tecidos periféricos normalmente ocorrem na presença de um regime nutricional abundante. O hipometabolismo cerebral é semelhante a um paradoxo de estados “sobrenutrido/subnutrido” que é comum ao padrão de insulinoresistência periférica. Fruto de várias investigações na área da Bioenergética, acredita-se que os constantes ciclos de hiper/hipoglicemia, concomitantes com uma hiperinsulinemia crónica, comuns no comprometimento metabólico periférico e cerebral, estão no epicentro da degeneração tardia observada na DA; patologias que envolvem neurodegeneração como esta estão a aumentar exponencialmente em número com a vasta propagação pandémica de obesidade e diabetes. A atrofia neural e esta patologia podem constituir respostas adaptativas do próprio organismo a um constante estado de inanição. Inúmeros modelos energéticos têm sido construídos para a caracterização desta neurodegeneração de início tardio conhecida como Diabetes Tipo 3.

O hipometabolismo nos tecidos periféricos é caracterizado por produção mitocondrial ineficiente de ATP, que pode ser resultado de resistência celular à insulina e ao comprometimento da translocação por GLUT4 de glicose, dificultando a sensibilidade e utilização deste composto. Défices crónicos em energia, comuns a estados de resistência à insulina desencadeiam a desregulação das cascatas de sinalização, com o objetivo de regular a

quantidade de ATP e levam à reversão metabólica para a fermentação de glicose no citoplasma da célula, como um mecanismo de sobrevivência.

As células em inanição reverterem para a glicólise e produção de lactato em situações de emergência e escassez de substrato. No entanto, a fermentação anaeróbica produz uma quantidade substancialmente inferior de energia quando comparada com a quantidade sintetizada na respiração oxidativa. Além disso, a ineficiência da respiração mitocondrial, típica da resistência tecidual à insulina é tida como causa do inchaço, colapso e deterioração da bicamada lipídica mitocondrial, levando a alterações prejudiciais no ADN mitocondrial, tanto nos sistemas periférico como cerebral. É importante salientar que o cérebro não é imune a estes ciclos de inanição. Este utiliza 50% da glicose disponível no organismo, e as próprias células neuronais são sistemas metabólicos, mantendo a viabilidade através da conversão de energia livre proveniente da alimentação em energia química e elétrica indispensável à vida.

Relativamente à DA, os métodos de fluorodesoxiglicose-PET (FDG-PET) podem confirmar a existência de metabolismo energético deficiente nas áreas cerebrais mais degeneradas, concluindo-se que a sintomatologia desta patologia está correlacionada habitualmente com a taxa de glicose disponível no cérebro, tal como a severidade do dano cerebral se relaciona linearmente com o défice de glicose. Além disso, investigações vêm demonstrando que o comprometimento do metabolismo cerebral da glicose nas regiões mais vulneráveis do cérebro precede o início da demência em décadas e pode prever com precisão o declínio de uma cognição normal para DCL e DA. A propagação de DA esporádica, caracterizada por um comprometimento da produção de energia, origina-se em redes neuronais com maiores exigências metabólicas, como é o caso do hipocampo. Estas redes neuronais servem de centros de conectividade com outras regiões cerebrais em risco, e este comprometimento energético propaga-se a partir deste centro para as células vizinhas. Falhas no circuito cerebral refletem-se em declínios mensuráveis no metabolismo energético e, igualmente, no declínio exponencial da atividade cognitiva que acompanha a reduzida disponibilidade de ATP no cérebro.

Sugeriu-se que as vias bioquímicas de sobrevivência que são ativadas pela resistência à insulina e inanição periférica caracterizam a patologia na DA. Défices de ATP cerebral iniciam adaptações do cérebro semelhantes à DA com alterações metabólicas profundas. A inanição cerebral deriva da resistência insulínica no hipotálamo, uma região centralizada de controlo com uma enorme expressão de GLUT4 sensíveis à insulina. O excesso de insulina

que atravessa a BHE resulta em erros na sinalização que levam a défices prolongados na sensibilidade e captação de glicose pelos transportadores hipotalâmicos GLUT4. Esta sinalização aberrante reprograma epigeneticamente o fenótipo dos neurónios subalimentados, encaminhando-os para apoptose.⁷⁹

O papel da disfunção mitocondrial na patogénese da DA já foi postulado, pois as mitocôndrias influenciam a viabilidade e morte celular, através de várias vias como a regulação da energia, metabolismo do oxigénio e morte celular. O seu comprometimento e o stresse oxidativo gerado são atribuídos à redução de energia neuronal na neurodegeneração.⁷⁹

Numa perspetiva clínica, a DM2 pode servir de modelo para outras patologias concomitantes como hipertensão arterial, que se tornam mais frequentes com a idade e acarretam fatores de risco cardiovasculares que estão associados a alterações neurofisiológicas e cerebrovasculares que são características da DA. Adicionalmente, a DM2 em particular pode agravar o DCL e DA por acentuar os défices neurofisiológicos, apesar de não ter um efeito direto nas alterações fisiopatológicas associadas.⁸⁰

Existem várias razões que elucidam o potencial da DM2 de promover a conversão de DCL em DA. A DM2 está associada com obesidade, hipertensão arterial, inflamação, dislipidémia e alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, fatores estes que têm um impacto negativo no cérebro, aumentando o risco de hiperfosforilação da Tau, hiperinsulinémia que resulta na desregulação da eliminação de A β por via da EDI e subsequente acumulação, níveis aumentados de IL-6, elevada frequência de enfartes microvasculares e síntese descontrolada de AGE. Para além disso, como a sinalização insulina-PI3K-AKT é afetada pela DM2, contribui para a neurodegeneração na DA.^{77 81}

9.8 Desequilíbrio químico de neurotransmissores no cérebro

Um desequilíbrio de diferentes neurotransmissores (NT) – glutamato, acetilcolina, dopamina e serotonina – foi proposto como o pilar neurobiológico dos sintomas comportamentais da DA. A DM2 crónica causa défices cognitivos que são debilitantes em todas as idades, mas mais prejudiciais nos idosos.⁸² Existe uma associação entre a previamente referida via da GSK-3 β com insulinoresistência, que afeta a atividade da acetilcolinesterase, os níveis de glutamate e GABA no hipocampo e no córtex e subsequentemente o desempenho cognitivo.⁶³

Apesar das alterações moleculares associadas a este desequilíbrio ainda não terem sido completamente compreendidas, pensa-se que a modificação da recaptação destes NT pelos transportadores vesiculares de glutamato (VGLUT), transportadores de aminoácidos excitatórios (EAAT), transportadores vesiculares de acetilcolina (VACHT), transportadores de serotonina (SERT) ou transportadores de dopamina (DAT) estão envolvidos no desequilíbrio dos neurotransmissores na DA. Ao examinar os níveis de proteínas e ARN mensageiro destes transportadores no córtex pré-frontal de pacientes com DA (envolvido com o comportamento emocional e memórias ligadas às emoções), contrastando com um grupo de controlo sem DA, concluiu-se que se encontravam significativamente reduzidos em comparação com o grupo de controlo. A reduzida expressão destes NT pode contribuir para a alteração da sua reciclagem e até exacerbar sintomas depressivos na DA, ao alterar a concentração de serotonina, associada ao humor e boa disposição, e influencia também o défice colinérgico verificado na DA. Visto que os sistemas colinérgico e glutamatérgico estão envolvidos na memória e na cognição, distúrbios nestes estão fortemente implicados na progressão da DA. Estas alterações a nível dos NT e a sua diminuição na fenda sináptica podem contribuir para a fisiopatologia da DA e são potenciais alvos para a terapêutica da doença.⁸³

A acetilcolina, um NT associado com a aprendizagem e memória, é degradado por uma enzima designada acetilcolinesterase (AChE), terminando a sua ação fisiológica. As alterações na sua atividade podem-se refletir em disfunções na biossíntese, degradação ou inserção na membrana plasmática. A diabetes possui um papel de relevo nas alterações membranares que afetam as propriedades cinéticas das colinesterases. A atividade da AChE é significativamente afetada na diabetes e varia consoante a região cerebral, estando particularmente exacerbada no hipocampo. O metabolismo e a neurotransmissão estão intimamente conectados, especialmente pelo glutamato. Este NT é sintetizado e armazenado principalmente em neurónios glutamatérgicos, e é posteriormente libertado na ocorrência de excitação e removido maioritariamente por captação pelos astrócitos através dos transportadores de glutamate e glutamato-aspartato, integrados no ciclo glutamato-glutamina. O glutamato desempenha um papel fulcral na cognição e plasticidade sináptica e encontra-se significativamente diminuído no córtex e hipocampo de indivíduos com diabetes, resultando em falhas na reciclagem deste NT e da função sináptica entre neurónios e astrócitos. Em contrapartida com a diminuição de glutamato, o nível de GABA aumenta em função disso nas regiões do córtex e hipocampo de um cérebro diabético. Posto isto,

ocorre a inibição da formação de memórias e falhas na memória e aprendizagem pelo sistema GABAérgico.

A DM2 crónica causa défices cognitivos que são debilitantes em todas as idades, mas mais prejudiciais nos idosos. Existe uma associação entre a via da GSK-3 β com insulinoresistência que afeta a atividade da acetilcolinesterase, os níveis de glutamato, GABA no hipocampo e no córtex e subseqüentemente o desempenho cognitivo.⁶³

10. Alvos terapêuticos

Relativamente aos tratamentos para a DA, as opções terapêuticas atuais são bastantes limitadas a fármacos que aliviam apenas os sintomas mais leves. Podemos dividir estes fármacos em duas classes: (1) inibidores da colinesterase e (2) antagonistas do recetor NMDA (ANMDAr).⁸⁴

10.1 Inibidores da acetilcolinesterase

Em circunstâncias normais, os neurónios colinérgicos cerebrais sintetizam acetilcolina a partir da acetilcoenzima A (acetil CoA) e da colina, numa reação catalisada pela enzima colina-acetiltransferase (CAT). Na ocorrência de um impulso neuronal, a acetilcolina sintetizada é libertada na fenda sináptica, onde interage com os recetores de acetilcolina situados nos neurónios pós-sinápticos. Posteriormente, duas enzimas, a acetilcolinesterase (AChE) e a butirilcolinesterase (BuChE) fragmentam a acetilcolina em acetato e colina, assim terminando o impulso elétrico. Como a DA tem sido associada a deficiência de acetilcolina no cérebro, foram então introduzidos os inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) para o alívio dos sintomas da doença. Os IACHÉ atuam de modo simples através da inibição de enzimas da família das colinesterases, impedindo que quebrem a acetilcolina e, desta forma, aumentando tanto o nível como a duração da ação da acetilcolina. Os três IACHÉ mais habitualmente prescritos são donepezilo, rivastigmina e galantamina. É importante salientar que, de entre estes três, a rivastigmina é a única que demonstra inibição significativa de ambas as colinesterases (AChE e BuChE). Relativamente aos efeitos secundários, estes podem variar entre sintomas leves como náuseas, vômitos e diarreia, e sintomas mais sérios e graves, como batimentos cardíacos lentos, falta de apetite e perda ponderal substancial.⁸⁴

10.2 Antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato

Os recetores NMDA pertencem a uma família de recetores ionotrópicos de glutamato, que regulam a maior parte da transmissão sináptica excitatória. Pensa-se que desempenham um papel importante na aprendizagem e na construção de memórias.

Novas descobertas sugerem que o A β que se acumula no cérebro de pacientes com a DA pode causar um aumento anormal de níveis de glutamato extrasináptico por inibir a recaptção do mesmo ou ativar a libertação de glutamato pelas células da glia. A ligação entre o glutamato e o recetor NMDA resulta num influxo de cálcio extracelular, que controla a excitabilidade membranar e a transmissão sináptica. Portanto, quando os níveis de glutamato se elevam para valores anormais, isto resulta no aumento da estimulação dos recetores NMDA, levando a um influxo excessivo e culminando na rutura das células e consequente morte celular. Com base nestes conhecimentos, desenvolveu-se um antagonista dos recetores NMDA, denominado memantina, que exerce o seu efeito através do bloqueio dos recetores NMDA, limitando assim o influxo de cálcio para os neurónios. Os efeitos secundários mais comuns associados com a memantina incluem diarreia, cefaleias e insónia.⁸⁵

10.3 O futuro do tratameto para a doença de Alzheimer

Portanto, sumariando o que foi previamente discutido, atualmente os tratamentos disponíveis só proporcionam um alívio temporário dos sintomas; todavia, não cessam ou abrandam o desenvolvimento do processo neurodegenerativo subjacente. Por essa razão, novos fármacos experimentais encontram-se em desenvolvimento, direcionados para a causa concreta da doença.

Um dos alvos mais promissores para os futuros fármacos é a beta amiloide. Atualmente estão a ser pesquisados agentes que são capazes de prevenir a aglomeração dos fragmentos beta amiloides em placas, através de duas enzimas-alvo: a beta-secretase e a gama-secretase, que clivam sequencialmente a proteína precursora de amiloide (APP), impedindo a formação dos peptídeos beta amiloides patológicos. Também têm sido testados anticorpos que se ligam à beta amiloide e facilitam a sua remoção do tecido cerebral.

O segundo alvo principal de terapias futuras é a proteína Tau, o componente central dos ENF. Tal como a beta amiloide, estão a ser desenvolvidos e testados anticorpos capazes de se ligar e remover proteínas Tau patológicas. Outra área extensiva de investigação

envolve compostos que impedem a agregação de Tau ou dissolvem os agregados existentes, tal como os compostos que inibem o desmantelamento dos microtúbulos.

Apesar de todo o otimismo em torno deste vasto leque de fármacos em ensaios clínicos, até ao momento a investigação no campo da DA tem encontrado vários obstáculos, pois vários fármacos têm fracassado em demonstrar melhorias no abrandamento da progressão da doença. Porém, muito se pode aprender com o fracasso, e com cada ensaio malsucedido, descobre-se cada vez mais acerca da doença e de novas formas de a combater.⁸⁶

II. Conclusão

Após a consulta de vários artigos e estudos publicados, percebe-se que vários fatores da DM também são co-fatores contribuidores para a patogénese da DA, sugerindo uma forte correlação com o comprometimento cognitivo típico da doença. O que permanece por esclarecer é a extensão com que estes fatores afetam diretamente a saúde neuronal e a subsequente patogénese da DA. A associação entre a inflamação e stresse oxidativo com o declínio cognitivo podem ser ativadas por várias comorbilidades, entre as quais a diabetes. Se futuramente essa resposta for alcançada, será mais fácil abordar quais os alvos terapêuticos e fármacos que mais eficazmente combatem a patologia, para além da inibição da produção de A β e da hiperfosforilação da Tau. Se se conseguir reduzir a neuroinflamação, um dos eventos que precede a perda de memória, será possível melhorar consideravelmente a progressiva deposição de placas e ENF. No entanto, é extremamente difícil diferenciar os efeitos da DM com outras patologias que ocorrem concomitantemente.

São necessárias mais investigações e pesquisas para concluir a associação entre ambas as patologias e a possibilidade da insulinoresistência, disfunção mitocondrial e outros processos prejudiciais serem identificados como biomarcadores que afetam a patogénese da DA. O controlo e monitorização da DM pode ser também uma opção terapêutica viável para combater a DA.

12. Referências Bibliográficas

1. Alzheimer Europe. Data sharing in dementia research – the EU landscape (2021). <http://ep-ad.org/2021/02/23/alzheimer-europe-launches-a-report-on-data-sharing-in-dementia-research/>
2. Prevalência da Demência | Associação Alzheimer Portugal. Accessed June 5, 2021. <https://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-106-349-prevalencia-da-demencia>
3. Oskarsson ME, Paulsson JF, Schultz SW, Ingelsson M, Westermark P, Westermark GT. In vivo seeding and cross-seeding of localized amyloidosis: A molecular link between type 2 diabetes and Alzheimer disease. *Am J Pathol.* 2015;185(3):834-846.
4. Irizarry MC, Hyman BT. Alzheimer disease therapeutics. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2001;60(10):923-928.
5. Bagad M, Chowdhury D, Khan ZA. Research Journal of Pharmaceutical , Biological and Chemical Sciences Towards understanding Alzheimer’s Disease: An Overview. 2013;4(4):286-298.
6. How Is Alzheimer’s Disease Treated? | National Institute on Aging. Accessed July 1, 2021. <https://www.nia.nih.gov/health/how-alzheimers-disease-treated>
7. Alzheimer’s: Drugs help manage symptoms - Mayo Clinic. Accessed July 1, 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/in-depth/alzheimers/art-20048103>
8. Vanle B, Olcott W, Jimenez J, Bashmi L, Danovitch I, Ishak WW. NMDA antagonists for treating the non-motor symptoms in Parkinson’s disease. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1).
9. FDA’s Decision to Approve New Treatment for Alzheimer’s Disease | FDA. Accessed June 16, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fdas-decision-approve-new-treatment-alzheimers-disease>
10. ALZHEIMER PORTUGAL. Plano Nacional de Intervenção Alzheimer (2009).
11. Portugal é o 4º país da OCDE com mais pessoas com demência por cada 1000 habitantes | Associação Alzheimer Portugal. Accessed June 5, 2021. https://alzheimerportugal.org/pt/news_text-77-8-827-portugal-e-o-4-pais-da-ocde-com-mais-pessoas-com-demencia-por-cada-1000-habitante
12. I AS, Aparecida M, Frazão B, li V. A doença de Alzheimer : aspectos fisiopatológicos e

- farmacológicos Alzheimer's disease: pathophysiological and pharmacological features. 2008.
13. What Happens to the Brain in Alzheimer's Disease? | National Institute on Aging. Accessed June 17, 2021. <https://www.nia.nih.gov/health/what-happens-brain-alzheimers-disease>
 14. Martinez-Valbuena I, Valenti-Azcarate R, Amat-Villegas I, et al. Amylin as a potential link between type 2 diabetes and alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2019;86(4):539-551.
 15. Khan MSH, Hegde V. Obesity and diabetes mediated chronic inflammation: A potential biomarker in Alzheimer's disease. *J Pers Med*. 2020;10(2).
 16. Tiwari S, Venkata A, Kaushik A, Adriana Y, Nair M. Alzheimer ' s Disease Diagnostics And Therapeutics Market. *Int J Nanomedicine* . 2019;Jul 2019(14):5541-5554.
 17. Santos ALM, Fraga VG, Magalhães CA, Souza LC de, Gomes KB. Doença de Alzheimer e diabetes mellitus tipo 2: qual a relação? *Rev bras neurol*. 2017;53(4):17-26.
 18. Chen G, Xu T, Yan Y, et al. Amyloid beta : structure , biology and structure-based therapeutic development. *Nat Publ Gr*. 2017;38(9):1205-1235.
 19. Rowles JE, Keane KN, Heck TG, Cruzat V, Verdile G, Newsholme P. Are heat shock proteins an important link between type 2 diabetes and alzheimer disease? *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):1-20.
 20. Jash K, Gondaliya P, Kirave P, Kulkarni B, Sunkaria A, Kalia K. Cognitive dysfunction: A growing link between diabetes and Alzheimer's disease. *Drug Dev Res*. 2020;81(2):144-164.
 21. Tanzi RE, Kovacs DM, Kim TW, Moir RD. The gene defects responsible for familial Alzh... [Neurobiol Dis. 1996] - PubMed - NCBI. *Neurobiol*. 1996;168(0016):159-168. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8980016%5Cnpapers3://publication/uuid/DC328691-991D-4B8D-86A1-CC1CC2EE4FD3>
 22. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's Disease: The Amyloid Alzheimer's disease. *Science (80-)*. 1992;256:184-185.
 23. B. Bonner A. Amyloid Precursor Protein (APP) processing and potential targets for Alzheimer's Disease. *Biomed Genet Genomics*. 2019;4(2):1-7.
 24. APP gene: MedlinePlus Genetics. Accessed June 6, 2021. <https://medlineplus.gov/genetics/gene/app/>

25. Yamatsuji T, Matsui T, Okamoto T, et al. G protein-mediated neuronal DNA fragmentation induced by familial Alzheimer's disease-associated mutants of APP. *Science* (80-). 1996;272(5266):1349-1352.
26. Citron M, Diehl TS, Capell A, Haass C, Teplow DB, Selkoe DJ. Inhibition of Amyloid β -Protein Production in Neural Cells by the Serine Protease Inhibitor AEBSF Brigham and Women ' s Hospital. *Neuron*. 1996;17(Figure 1):171-179.
27. Caswell MD, Mok SS, Henry A, et al. The amyloid β -protein precursor of Alzheimer's disease is degraded extracellularly by a Kunitz protease inhibitor domain-sensitive trypsin-like serine protease in cultures of chick sympathetic neurons. *Eur J Biochem*. 1999;266(2):509-516.
28. Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep*. 2014;14(5).
29. Gomez-Nicola D, Boche D. Post-mortem analysis of neuroinflammatory changes in human Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther*. 2015;7(1):1-8.
30. Franco R, Cedazo-Minguez A. Successful therapies for Alzheimer's disease: Why so many in animal models and none in humans? *Front Pharmacol*. 2014;5 JUN(June):1-14.
31. Mccullumsmith RE, Hammond JH, Shan D, Meador-Woodruff JH. Postmortem brain: An underutilized substrate for studying severe mental illness. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39(1):65-87.
32. Duara R, Lopez-Alberola RF, Barker VV, et al. A comparison of familial and sporadic alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43(7):1377-1384.
33. What Is Early Onset Familial Alzheimer Disease (eFAD)? | ALZFORUM. Accessed June 17, 2021. <https://www.alzforum.org/early-onset-familial-ad/overview/what-early-onset-familial-alzheimer-disease-efad>
34. Lippa CF, Saunders AM, Smith TW, et al. Familial and sporadic Alzheimer's disease: Neuropathology cannot exclude a final common pathway. *Neurology*. 1996;46(2):406-412.
35. Demência e Hereditariedade | Associação Alzheimer Portugal. Accessed June 17, 2021. <https://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-32-32-demencia-e-hereditariedade>
36. Familial Alzheimer's Disease | Memory and Aging Center. Accessed June 17, 2021. <https://memory.ucsf.edu/genetics/familial-alzheimer-disease>
37. Castanho I, Lunnon K. *Epigenetic Processes in Alzheimer's Disease*. Elsevier Inc.; (2019).

38. Benhalla S, El Moutawakil B, El Kadmiri N, Nadifi S. The genetics of Alzheimer's disease. *NPG Neurol - Psychiatr - Geriatr.* 2019;19(110):83-90.
39. Mosconi L, Berti V, Swerdlow RH, Pupi A, Duara R, De Leon M. *Maternal Transmission of Alzheimer's Disease: Prodromal Metabolic Phenotype and the Search for Genes.*
40. Alzheimer's disease - Symptoms and causes - Mayo Clinic. Accessed June 30, 2021. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/symptoms-causes/syc-20350447>
41. Nelson AR, Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic B V. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2016;1862(5):887-900.
42. Wu L, Rosa-neto P, Hsiung GR, et al. Early-Onset Familial Alzheimer ' s Disease (EOFAD). 2012;(Mm).
43. A Doença de Alzheimer | Associação Alzheimer Portugal. Accessed June 17, 2021. <https://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-30-14-a-doenca-de-alzheimer>
44. Ravona-springer BR, Davidson M, Noy S. The Role of Cardiovascular Risk Factors in Alzheimer ' s Disease. 2016;8(11):2-11.
45. Viña J, Viña V, Lloret A. Why Women Have More Alzheimer's Disease Than Men: Gender and Mitochondrial Toxicity of Amyloid- β Peptide. *J Alzheimer's Dis.* 2010;20:527-533.
46. Jeong S. Molecular and cellular basis of neurodegeneration in alzheimer's disease. *Mol Cells.* 2017;40(9):613-620.
47. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2010;19(R1):12-20.
48. W.B. G, A. C, R.F. I, J. S. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 2002;4:179-189. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0036592523&partnerID=40&md5=b551d6859628b75fe28e3fc7b2371e7b>
49. Sun J-H, Yu J-T, Tan L. The Role of Cholesterol Metabolism in Alzheimer's Disease.
50. Michikawa M. *The Role of Cholesterol in Pathogenesis of Alzheimer's Disease.* Vol I.; 2003.
51. Vitali C, Wellington CL, Calabresi L. HDL and cholesterol handling in the brain. *Cardiovasc Res.* 2014;103(3):405-413.

52. Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer ' s disease Is there a link? Published online 2001:1089-1094.
53. De La Monte SM, Wands JR. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2(6):1101-1113.
54. Zhou H, Zhang X, Lu J. Progress on diabetic cerebrovascular diseases. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014;14(4):185-190.
55. Najem D, Bamji-Mirza M, Chang N, Liu QY, Zhang W. Insulin resistance, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Rev Neurosci*. 2014;25(4):509-525.
56. Hara M, Matsuda Y, Hirai K, Okumura N, Nakagawa H. Characteristics of Glucose Transport in Neuronal Cells and Astrocytes from Rat Brain in Primary Culture. *J Neurochem*. 1989;52(3):902-908.
57. Laron Z. Insulin and the brain. 2009;115(April):112-116.
58. Begg DP. *Insulin Transport into the Brain and Cerebrospinal Fluid*. Vol 98. 1st ed. Elsevier Inc.; 2015.
59. Monte S de la. Insulin Resistance and Alzheimer ' s Disease, www.intechopen.com. *BMB Rep*. 2009;42(8):81-475.
60. Liu Y, Liu F, Grundke-iqbal I, Iqbal K, Gong C. Deficient+..[1].pdf. 2011;(May):54-62.
61. Kleinridders A, Ferris HA, Cai W, Kahn CR. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*. 2014;63(7):2232-2243.
62. Beurel E, Grieco SF, Jope RS. *Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3): Regulation, Actions, and Diseases*. Vol 148. Elsevier B.V.; 2015.
63. Kumar Datusalia A, Sunder Sharma S. Amelioration of Diabetes-induced Cognitive Deficits by GSK-3 β Inhibition is Attributed to Modulation of Neurotransmitters and Neuroinflammation.
64. Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Rev Neurol*. 2010;6(10):551-559.
65. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol*. 2004;490(1-3):115-125.
66. Li X, Song D, Leng SX. Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: From epidemiology to mechanism and treatment. *Clin Interv Aging*. 2015;10:549-560.

67. Khare P, Datusalia AK, Sharma SS. Parthenolide, an NF- κ B Inhibitor Ameliorates Diabetes-Induced Behavioural Deficit, Neurotransmitter Imbalance and Neuroinflammation in Type 2 Diabetes Rat Model. *NeuroMolecular Med.* 2017;19.
68. Perry G, Cash AD, Smith MA. Alzheimer disease and oxidative stress. *J Biomed Biotechnol.* 2002;2002(3):120-123.
69. Monnier VM, Cerami A. Nonenzymatic browning in vivo: Possible process for aging of long-lived proteins. *Science (80-).* 1981;211(4481):491-493.
70. Smith MA, Sayre LM, Monnier VM, Perry G. Radical AGEing in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci.* 1995;18(4):172-176.
71. Yan SD, Chen X, Schmidt AM, et al. Glycated tau protein in Alzheimer disease: A mechanism for induction of oxidant stress. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(16):7787-7791.
72. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 1997;23(1):134-147.
73. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med.* 1997;23(1):134-147.
74. Ye J, Zhai HZ. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Chinese J Clin Rehabil.* 2005;9(33):117-119.
75. Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC. Increased Risk of Type 2 Diabetes in Alzheimer Disease. *Diabetes.* 2004;53(2):474-481.
76. Toro P, Schönknecht P, Schröder J. Type II diabetes in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Results from a prospective population-based study in Germany. *J Alzheimer's Dis.* 2009;16(4):687-691.
77. Li W, Xiao S. Type 2 diabetes mellitus might be a risk factor for mild cognitive impairment progressing to Alzheimer's disease. (2016):2489-2495.
78. Xu W, Caracciolo B, Wang HX, et al. Accelerated progression from mild cognitive impairment to dementia in people with diabetes. *Diabetes.* 2010;59(11):2928-2935.
79. Gibas KJ. Neurochemistry International The starving brain: Overfed meets undernourished in the pathology of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD). *Neurochem Int.* 2017;110:57-68.
80. Degen C, Toro P, Schönknecht P, Sattler C, Schröder J. Diabetes mellitus Type II and

cognitive capacity in healthy aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res.* 2016;240:42-46.

81. Contribution O. Relation of Diabetes to Mild Cognitive Impairment. 2007;64.
82. Baptista FI, Gaspar JM, Cristóvão A, Santos PF, Köfalvi A, Ambrósio AF. Diabetes induces early transient changes in the content of vesicular transporters and no major effects in neurotransmitter release in hippocampus and retina. *Brain Res.* 2011;1383:257-269.
83. Chen KH, Reese EA, Kim HW, Rapoport SI, Rao JS. Disturbed neurotransmitter transporter expression in Alzheimer's disease brain. *J Alzheimer's Dis.* 2011;26(4):755-766.
84. Burns A, Russell E, Page. New drugs for Alzheimer ' s disease and other. *Br J psychiatry.* 1999;174:476-479.
85. Casey DA, Antimisiaris D, O'Brien J. Drugs for Alzheimer's disease: Are they effective? *P T.* 2010;35(4):208-211.
86. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2020;12:117957352090739.