



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Fernandes Lopes

Relatórios de Estágio sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Matos e da Dra. Marta Bento e Monografia intitulada “Terapêuticas em Desenvolvimento na Doença de Alzheimer” sob a orientação da Professora Doutora Armanda Santos, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D COIMBRA

Beatriz Fernandes Lopes

Relatórios de Estágio sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Matos e da Dra. Marta Bento e Monografia intitulada “Terapêuticas em Desenvolvimento na Doença de Alzheimer” sob a orientação da Professora Doutora Armanda Santos, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2023

Eu, Beatriz Fernandes Lopes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018297895, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Terapêuticas em Desenvolvimento na Doença de Alzheimer” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 7 de setembro de 2023.

Beatriz Fernandes Lopes

(Beatriz Fernandes Lopes)

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a melhor faculdade do país, que foi casa durante estes 5 anos. Claramente, deram-me as bases para ser uma melhor profissional no futuro que me espera.

À Professora Doutora Armanda Santos, a minha orientadora da Monografia, por toda a disponibilidade, auxílio e simpatia com que me presenteou ao longo da redação deste documento.

Ao LACUC, em especial à Professora Doutora Ana Miguel Matos, por me terem acolhido de forma única, por me fazerem sentir parte da equipa e por todos os ensinamentos. Daniela, agradeço também a ti, por seres tão prestável e pela empatia que tiveste comigo. À minha companheira de estágio, Tânia, a quem eu posso, agora, chamar de amiga.

A toda a equipa da Farmácia Nery e à minha orientadora Dra. Marta Bento, por todo o profissionalismo com que me brindaram e pelo conhecimento que me proporcionaram.

Aos meus pais, por todo o esforço que fizeram para que nada me faltasse, por estarem sempre presentes em todas as etapas do meu percurso académico e por me darem sempre a força necessária para lutar, com todas as adversidades e sem nunca desistir. À minha mãe, um obrigado ainda mais sentido, por tudo o que faz por mim, por ser o melhor abrigo de todos e a melhor amiga que sempre terei, em qualquer circunstância.

À minha irmã, por todas as palavras de amor, conforto e carinho, por ser a minha companheira de vida. És pequenina, mas gigante no meu coração. Não sabes a diferença que fazes na minha vida. Vieste e tornaste-a mais feliz.

À restante família, em especial aos meus avós, por todo o amor, carinho e mimo, pelo apoio incondicional, pelo exemplo de vida que sempre fizeram questão de ser.

Aos amigos que Coimbra me deu, porque sem vocês não seria igual. Foram paz nos momentos mais difíceis e felicidade nos momentos incríveis que partilhámos e que, com toda a certeza, iremos continuar a partilhar. Fizeram com que Coimbra fosse ainda mais especial.

Às minhas colegas de casa, amigas para a vida, por terem visto o meu pior e o meu melhor.

Obrigada por 5 incríveis anos.

A todas as restantes pessoas que contribuíram para a realização desta Monografia, que estiveram lá, para me ajudar no que precisei, a todos os níveis. Obrigada de coração.

A ti Coimbra, por estes 5 verdes anos, dos melhores que terei na minha vida. Foste palco dos melhores momentos, mas também dos piores. De choros e das maiores risadas. De amor, partilha, união e amizade. Ficarás para sempre em mim. Tu e as memórias que me ajudaste a criar.

“Coimbra... És a saudade que nunca esquecerei”

Índice

PARTE I - Relatório de Estágio em Análises Clínicas

Lista de Abreviaturas	8
1. Introdução.....	9
2. Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra.....	10
3. Análise Swot.....	12
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	12
3.1.1 Boa Receção da Equipa.....	12
3.1.2 Acompanhamento ao longo do estágio e autonomia.....	13
3.1.3 Realização de técnicas manuais.....	13
3.1.4 Flexibilidade de horários	13
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	13
3.2.1 Historial médico do utente.....	13
3.2.2 Localização do laboratório	14
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	14
3.3.1 Realização do estágio numa área profissional diferente	14
3.3.2 Tarefas propostas ao longo do estágio.....	14
3.3.3 Aplicação da componente laboratorial e aquisição de conhecimentos.....	14
3.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	15
3.4.1 Trabalho dependente de utentes	15
3.4.2 Elevado número de estagiárias.....	15
4. Casos Práticos	16
4.1 Caso 1- Sífilis	16
4.2 Caso 2- Infecção por <i>Klebsiella pneumoniae</i>	17
4.3 Caso 3- Teste do D fraco.....	18
5. Conclusão	20
6. Bibliografia.....	21

PARTE II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	23
1. Introdução.....	24
2. Farmácia Nery.....	26
3. Análise Swot.....	27
3.1 Pontos Fortes (<i>Strengths</i>)	27
3.1.1 Estágio Planificado:.....	27
3.1.2 Existência de <i>Robot</i> na Farmácia	29
3.1.3 Diversidade de serviços.....	29
3.2 Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	30
3.2.1 Escassa Preparação de Medicamentos Manipulados.....	30
3.2.2 Acesso insuficiente a ações de Formação	30
3.2.3 Plano Curricular do MICF.....	31
3.3 Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	31
3.3.1 Preparação Individualizada da Medicação.....	31
3.3.2 Participação num rastreio de “Intolerância à Lactose”	32
3.3.3 Gestão de redes sociais e <i>marketing</i> farmacêutico	33

3.4 Ameaças (<i>Threats</i>).....	34
3.4.1 Medicamentos esgotados.....	34
4. Conclusão	35
5. Casos Práticos	36
5.1 Caso 1- Infecção Vaginal	36
5.2 Caso 2- Insuficiência Venosa.....	37
6. Bibliografia.....	38
Anexos	40

PARTE III - Monografia - Terapêuticas em desenvolvimento na Doença de Alzheimer

Lista de Abreviaturas.....	48
Resumo.....	49
Abstract.....	50
1. Introdução.....	51
2. Doença de Alzheimer	53
2.1 Enquadramento histórico.....	53
2.2 Etiologia e manifestações clínicas.....	53
2.3 Fisiopatologia.....	55
2.3.1 Hipótese amiloide	55
3. Diagnóstico.....	57
4. Terapêuticas atuais para a Doença de Alzheimer.....	59
5. Estratégias terapêuticas em desenvolvimento para a Doença de Alzheimer.....	60
5.1 Inibidores de β -secretase (BACEi)	61
5.2 Inibidores da γ -secretase (GSIs).....	64
5.3 Moduladores γ -secretase (GSMs).....	66
5.4 Imunização ativa e passiva dirigida à patologia amiloide.....	67
6. Combinação de inibidores das secretases com um anticorpo anti-A β	68
7. Conclusão	70
8. Bibliografia.....	71

PARTE I - Relatório de Estágio em Análises Clínicas

LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Coimbra

Sob Orientação da Exma. Senhora Professora Doutora Ana Miguel Matos

Lista de Abreviaturas

COVID-19 - *Coronavirus Disease 19*

CPSE - *ChromID CPS Elite*

Du - Teste do D fraco

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

LACUC - Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RPR - *Rapid Plasma Reagin*

SARS-CoV-2 - *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*

SM-SASUC - Serviços Médicos dos Serviços de Ação Social da Universidade de Coimbra

SWOT - do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

UC - Universidade de Coimbra

I. Introdução

Não obstante o estágio em Farmácia Comunitária, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita aos seus estudantes a realização de mais um estágio curricular, para finalização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), numa outra área, como, por exemplo, Análises Clínicas, Assuntos Regulamentares, Indústria Farmacêutica, Investigação ou Farmácia Hospitalar. Tendo sido a minha opção o estágio em Análises Clínicas, uma vez que, ao longo do curso, fui tendo contacto com unidades curriculares relacionadas com esta área e que me despertaram interesse, tais como Microbiologia, Bacteriologia, Parasitologia, Virologia, Imunologia e Hematologia, o que torna o Farmacêutico num profissional com formação multidisciplinar, possibilitando-lhe atuar em várias áreas da saúde, como disposto no Artigo 5.º do Regulamento n.º 1015/2021, de 20 de dezembro de 2021, da Ordem dos Farmacêuticos (2021),

“O Farmacêutico é um profissional de saúde com competências para executar todas as tarefas que respeitam ao medicamento e outras tecnologias de saúde, às análises clínicas e de genética humana ou análises de outra natureza e de idêntico modo suscetíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e do equilíbrio ecológico, bem como todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde e prevenção da doença” (Diário da República, 2.ª série, Regulamento n.º 1015/2021, p. 145).

Neste sentido e considerando a importância de aquisição de competências na área das Análises Clínicas, considerei uma mais-valia a realização deste estágio, que iniciou a 9 de janeiro, sob a orientação da Professora Doutora Ana Miguel Duarte Matos Silva, com término a 31 de março de 2023, com duração de três meses. O estágio é fundamental no processo formativo dos farmacêuticos, pois corresponde à formação prática, que complementa e concretiza a teoria, permite aos estudantes desenvolver competências com base na ação. Também a reflexão é de extrema importância no processo formativo, pois permite a evolução e ajuda a determinar como agir, como compreender os problemas ou como encontrar novas soluções no futuro (Alarcão, 1996). Assim, o estágio em Análises Clínicas assume-se de elevado potencial para o desenvolvimento de competências para a futura prática profissional.

O presente relatório tem como principal objetivo a apresentação da minha análise crítica relativamente ao estágio curricular realizado no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra (LACUC), tendo como base as tarefas que desempenhei e a forma como decorreu a integração dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o MICF. Este relatório foi redigido seguindo o método de análise SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses,*

Opportunities and Threats), que consiste numa técnica de planeamento estratégico, que se divide em dois níveis, interno e externo e possibilita identificar eventuais pontos fortes e fracos do desempenho do estagiário, bem como as oportunidades e ameaças. A nível interno são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weakness*) e a nível externo são identificadas oportunidades (*Opportunities*) e possíveis ameaças (*Threats*), que mais se destacaram ao longo do estágio (The Community Tool Box, 2023). Por fim, o presente relatório integra casos clínicos referentes a situações decorridas aquando da realização do estágio curricular que, em muito, contribuíram para a consolidação de conhecimentos e permitiram pôr em prática os vários saberes adquiridos ao longo do curso. Pretendo, assim, com este relatório de estágio, realizar uma reflexão sobre a minha intervenção/atuação no LACUC.

2. Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Coimbra

Em outubro de 1983 foi criado o Laboratório de Análises Clínicas na Faculdade de Farmácia. Após a mudança para as novas instalações, o laboratório localiza-se atualmente no segundo piso da antiga Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra no Pólo I. Durante a pandemia, este deu um enorme contributo no combate ao *Coronavirus Disease 19* (COVID-19), principalmente na zona centro através do rastreio, diagnóstico e monitorização da infeção por SARS-CoV-2. *A posteriori*, a direção técnica deliberou o retorno das restantes valências das análises clínicas, nomeadamente a hematologia, a imunologia, a microbiologia e a bioquímica.

No decorrer do meu estágio verifiquei que na grande maioria os utentes do LACUC eram estudantes e colaboradores da Universidade de Coimbra, encaminhados pelos Serviços Médicos dos Serviços de Ação Social da Universidade de Coimbra (SM-SASUC) e alguma população da cidade de Coimbra.

A direção técnica do laboratório está ao encargo da Professora Doutora Ana Miguel Matos e da Dra. Patrícia Madaleno, tendo uma equipa multidisciplinar em constante atualização e formação.

O processo analítico do laboratório divide-se em três fases, iniciando com a fase pré-analítica, seguindo-se a fase analítica e, por fim, a fase pós-analítica.

O meu estágio contemplou as diferentes fases acima mencionadas. Nas duas primeiras semanas estive na fase pré-analítica, onde contactei com as tarefas desempenhadas na receção e nas colheitas. Na receção, a correta recolha dos dados pessoais dos utentes é realizada

através do programa informático *Apollo*, no qual é gerado um código de barras com o número de identificação do utente que acompanhará todas as suas amostras.

Grande parte do meu estágio foi efetuado na fase analítica, onde acompanhei e participei no trabalho laboratorial, o qual se iniciava com as rotinas de manutenção dos diferentes equipamentos e execução e análise do controlo de qualidade interno. Após os controlos dos diferentes equipamentos e técnicas manuais serem validados, as amostras dos utentes eram processadas.

Por fim, na fase pós-analítica, os resultados eram interpretados e caso fosse encontrada alguma alteração, os mesmos eram repetidos se a falha estivesse associada ao equipamento ou ao erro humano. Ainda nesta fase decorre a validação biopatológica, que é da responsabilidade dos Especialistas em Análises Clínicas. Esta última validação consiste no controlo da autenticidade e da coerência dos resultados do utente, a incorporação de prováveis comentários pertinentes a nível clínico e, finalmente, a emissão do boletim de análises.

3. Análise Swot

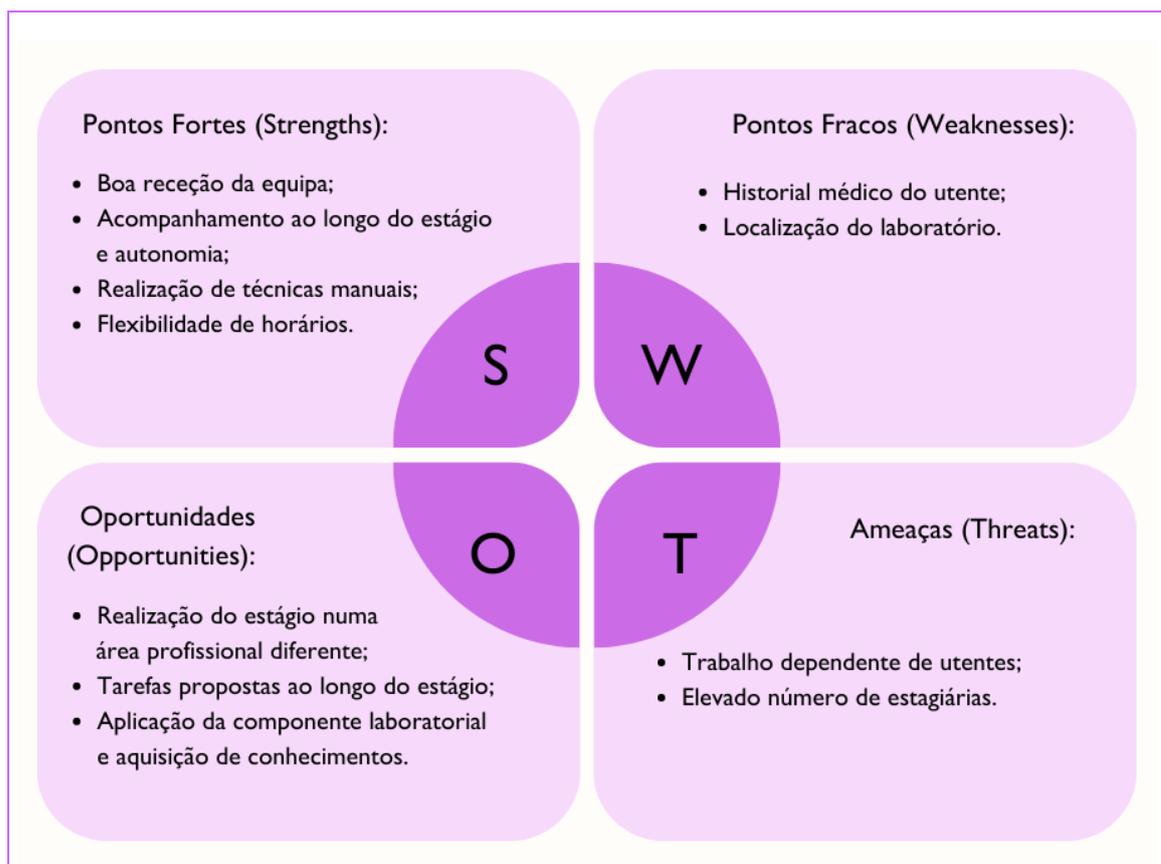


Figura 1- Análise Swot do estágio curricular em Análises Clínicas.

3.1 Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1 Boa Receção da Equipa

Conhecer a organização do LACUC foi um objetivo transversal a todo o estágio, pois, com o decorrer das atividades tive a oportunidade de conhecer a sua dinâmica e funcionamento, nas várias situações. Durante o estágio tive a oportunidade de conhecer a equipa, a sua dinâmica e metodologia de trabalho. Integrei-me na equipa, mantendo sempre uma postura correta, atenta à partilha de conhecimentos e mostrei-me sempre disponível para colaborar em todos os procedimentos que surgiram. Revelei sempre iniciativa e motivação pelo desempenho de qualquer atividade, aceitando as críticas de forma construtiva. Verifiquei que existe um trabalho de equipa, denotando-se espírito de entreaajuda, o que contribuiu ainda mais para a minha integração. Assim, posso dizer que fui bem recebida desde o primeiro dia por toda a equipa, contando constantemente com a Dra. Ana Miguel, que sempre foi muito prestável e tinha o cuidado de nos explicar tudo da melhor forma para que entendêssemos e pudéssemos tirar quaisquer dúvidas.

3.1.2 Acompanhamento ao longo do estágio e autonomia

Outro ponto forte deste estágio refere-se ao constante acompanhamento ao longo do mesmo e ganhos de autonomia. No primeiro dia foi-nos explicado como funcionava o laboratório e, durante algumas semanas, apenas assumimos o papel de observadores, para compreendermos como se realizavam as técnicas no laboratório. À medida que íamos ganhando autonomia, passámos a realizar sozinhas as tarefas com o olhar atento da Técnica Superior de Saúde, que estava disponível para tirar quaisquer dúvidas que fossem surgindo.

3.1.3 Realização de técnicas manuais

Outra mais valia prende-se com o facto de termos tido a oportunidade de realizar várias técnicas manuais. Sendo as mesmas possíveis devido a tratar-se de um laboratório de pequena dimensão, ou seja, noutros laboratórios as técnicas seriam automatizadas, como, por exemplo, urocultura, coprocultura, realização de um esfregaço sanguíneo e observação do microscópio e identificação do grupo sanguíneo.

3.1.4 Flexibilidade de horários

Por fim e não menos relevante, refiro a importância da flexibilidade de horários, ou seja, desde o início do estágio, a Dra. Ana Miguel deixou-nos à vontade para escolhermos o horário que mais nos convinha.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Historial médico do utente

Como em quaisquer outros estágios, também este teve os seus pontos fracos, nomeadamente o acesso ao historial médico do utente.

Para se fazer uma correta interpretação e validação dos resultados analíticos, é essencial ter o máximo de informação pertinente sobre o utente, como patologias pré-existentes, sintomas, queixas e medicação habitual. No entanto, o farmacêutico não consegue aceder ao historial médico do utente que se encontra a realizar a análise clínica dificultando o processo de validação de resultados, particularmente quando estes se encontram fora dos valores de referência, visto que, nem sempre uma análise fora desse intervalo é sinal de uma alteração ou patologia, ou de um valor duvidoso.

Por este motivo, a fase pré-analítica é de extrema importância dado que compreende todos os processos executados para a obtenção da amostra, nos quais se inclui o contacto

com o utente permitindo que se obtenha informação relevante para o momento da análise de resultados.

3.2.2 Localização do laboratório

Outro ponto fraco refere-se à localização do laboratório, *situ* no polo I da Universidade de Coimbra (UC), cujo acesso não é simples (limitado estacionamento) e existe pouca informação a divulgar a localização do mesmo. Estes fatores dificultam o recurso aos serviços por parte da comunidade coimbrã.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Realização do estágio numa área profissional diferente

Ao completar quatro anos e meio de conhecimentos adquiridos no MICF, torna-se árdua a decisão de que área se deve escolher. Deste modo, a FFUC proporciona aos estudantes a realização de um Estágio Curricular numa área diferente, para além da Farmácia Comunitária, possibilitando o alargar dos nossos horizontes face à profissão farmacêutica, no sentido de se perceber em que contextos reais o farmacêutico se consegue inserir bem como nos permite adquirir experiência profissional. A aquisição de competências diferenciadas é promotora de várias saídas a nível de mercado laboral.

3.3.2 Tarefas propostas ao longo do estágio

Assumi como oportunidades de crescimento pessoal e académico, com reflexos na futura prática profissional, as tarefas propostas ao longo do estágio. Neste sentido, refiro que a Dra. Ana Miguel nos propôs a realização de alguns trabalhos, tendo sido o primeiro sobre o modo de funcionamento dos equipamentos do laboratório, o que nos ajudou a compreender melhor como os vários parâmetros eram analisados. Depois, propôs que fossemos fazendo pequenas apresentações sobre a nossa monografia, e a sua possível relação com as análises clínicas, motivando-nos a pesquisar evidências científicas sobre o tema da mesma, o que contribuiu para uma melhor contextualização do estado da arte da monografia.

3.3.3 Aplicação da componente laboratorial e aquisição de conhecimentos

Uma outra oportunidade, na minha opinião, refere-se à aplicação da componente laboratorial e aquisição de conhecimentos. Como já referi anteriormente, pude pôr em prática o que fui adquirindo ao longo do curso nas diferentes unidades curriculares na área laboratorial, como, a Microbiologia, Hematologia e Imunologia, Bacteriologia e Virologia. Assim, foi uma mais-valia ter tido a possibilidade de aplicar em situações reais os

conhecimentos adquiridos na componente teórica do curso, sendo esta uma oportunidade de significativa relevância do presente estágio em Análises Clínicas.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Trabalho dependente de utentes

Um das ameaças encontradas, ao longo da realização do estágio, diz respeito ao facto das atividades estarem dependentes do número de utentes, ou seja, como já mencionei anteriormente, a localização do laboratório faz com que tivéssemos poucos utentes, traduzindo-se em menos oportunidades de realização de atividades.

3.4.2 Elevado número de estagiárias

Outro inconveniente, no meu ponto de vista, concerne ao elevado número de estagiárias. Pois, durante o meu período de estágio existiam mais três colegas e sendo um laboratório pequeno por consequência verificava-se um número reduzido de amostras, havendo dias em que todas estávamos a realizar a mesma tarefa.

4. Casos Práticos

4.1 Caso I - Sífilis

Um utente do sexo masculino de 24 anos dirigiu-se ao LACUC para realizar várias análises sendo uma delas o RPR. O RPR é um teste utilizado para o diagnóstico da sífilis.

A sífilis é uma infeção multissistémica transmitida predominantemente através da via sexual, podendo também ser adquirida por via congénita ou por transfusão sanguínea causada pela espiroqueta *Treponema pallidum* subespécie *pallidum* (Satyaputra et al., 2021). O diagnóstico da sífilis pode ser feito de várias formas, nomeadamente através de testes não treponémicos (avaliam os anticorpos produzidos como resposta à libertação de cardiolipina, lecitina e colesterol devido à destruição das células hospedeiras) como o *Rapid Plasma Reagin* (RPR) e testes treponémicos (detetam anticorpos específicos contra vários antígenos de *T. pallidum*) (Satyaputra et al., 2021).

No laboratório, o diagnóstico da sífilis é realizado através do RPR. No utente em questão, o resultado deu positivo (reativo) (Figura 2), pelo que foi necessário realizar várias diluições para determinar o título (semi-quantificação dos anticorpos presentes). No caso do nosso utente o título foi de 16.

Posteriormente, os resultados das análises foram enviados para o médico. O utente voltou ao laboratório com a prescrição de um teste treponémico. A amostra foi enviada para um laboratório externo para ser analisada. O resultado do teste treponémico foi positivo tendo um título de 80. Os resultados são enviados novamente para o médico que certamente lhe irá receitar medicação. A monitorização da terapêutica poderá ser realizada através do teste RPR, esperando-se uma diminuição do título, em caso de eficácia terapêutica.



Figura 2 - Resultado Positivo do Teste RPR (Fotografado em LACUC).

4.2 Caso 2- Infecção por *Klebsiella pneumoniae*

Uma utente do sexo feminino de 83 anos dirigiu-se ao laboratório com a prescrição de uma urocultura. As uroculturas servem como método de diagnóstico de infeções urinárias. A maioria das infeções urinárias são causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus spp*, entre outras (Yarbrough et al., 2016).

A amostra de urina recolhida foi direcionada para a sala de Microbiologia. De seguida, a urina foi homogeneizada e semeada numa placa de meio *ChromID CPS Elite* (CPSE) e incubada por um período de 18/24 horas a 37°C na estufa. O meio CPSE é um meio não seletivo cromogénico que, através da utilização de substratos enzimáticos impregnados no ágar, permite a diferenciação das colónias com base na sua atividade enzimática. Isto facilita o isolamento e a identificação presuntiva dos vários agentes patogénicos mais comuns em infeções urinárias através das características da colónia (Perry, 2017).

Entretanto, uma alíquota da urina foi colocada num tubo onde se realizou a análise da urina tipo II através da tira de combur, e a visualização do sedimento ao microscópio após centrifugação.

Após o período de incubação da cultura, fez-se a análise das colónias desenvolvidas onde tivemos em conta o aspeto, o número de colónias obtidas e a pureza da cultura. No caso da nossa amostra, a urocultura foi considerada positiva, visto que apresentou uma contagem de colónias de 10^7 UFC/ml e as características das colónias eram sugestivas de *Klebsiella Pneumoniae* (Figura 3).

De seguida, realizou-se a coloração de Gram. Esta é importante para avaliar a morfologia bacteriana e distinguir as bactérias Gram negativas das Gram positivas de forma a auxiliar no diagnóstico. Nesta situação, observamos a presença de bacilos gram negativos na amostra.

Depois, procedeu-se a provas complementares de diagnóstico para a identificação bacteriana, o API 20E e testes de suscetibilidade antibacteriana, através do ATB UR EU (08).

Com o resultado do API confirmou-se que era uma cultura de *Klebsiella Pneumoniae* e com os resultados do antibiograma verificou-se que a bactéria era resistente à ampicilina e à ticarcilina.



Figura 3 - Cultura pura presuntiva de *Klebsiella* spp. com contagem de colônias de 10^7 UFC/mL (fotografado em LACUC).

4.3 Caso 3- Teste do D fraco

Um utente do sexo masculino de 20 anos dirigiu-se ao laboratório para realizar a determinação do seu grupo sanguíneo. O grupo sanguíneo é determinado através da aglutinação dos antígenos eritrocitários com os respetivos anticorpos segundo o sistema AB0 e o sistema Rhesus.

O sistema AB0 é definido pela presença ou ausência dos antígenos A e/ou dos antígenos B, assim como pela presença de anticorpos no soro correspondentes aos antígenos em falta nos eritrócitos. Em relação, ao sistema Rhesus, o fator Rh ou antígeno D imunogénico pode estar ou não presente nas superfícies das hemácias. O resultado é indicado como Rh positivo se o antígeno D estiver presente ou como Rh negativo se o antígeno estiver ausente (Mitra *et al.*, 2014).

O resultado do grupo sanguíneo do utente foi ARh negativo. O procedimento habitual no LACUC sempre que se tem um resultado Rh negativo é, repetir o teste com outro reagente. Se continuar a dar negativo, realiza-se o teste do D fraco (Du).

O Du é realizado para confirmar se o resultado era mesmo negativo (ou seja, se o utente não tem mesmo Ag D à superfície dos seus eritrócitos) ou se o utente apresentava uma fraca expressão do antígeno D na superfície das hemácias. Para a realização deste teste usaram-se dois reagentes de casas comerciais diferentes que eram constituídos por anticorpos anti-D.

O reagente da casa comercial A apresentou resultado positivo, ou seja, há presença do antígeno D nos eritrócitos e, por isso ocorreu aglutinação (Figura 4B). Todavia, o mesmo não se verificou com o reagente da casa comercial B (Figura 4A). Esta situação deve-se ao facto de cada reagente reconhecer diferentes epítomos do antígeno D fazendo com que o resultado tenha sido diferente.

Posto isto, pode-se concluir que o uso dos dois reagentes foi essencial para confirmar a determinação do grupo sanguíneo feita anteriormente verificando que, o utente é Rh positivo dado que apresenta uma fraca expressão do antígeno D à superfície dos eritrócitos.

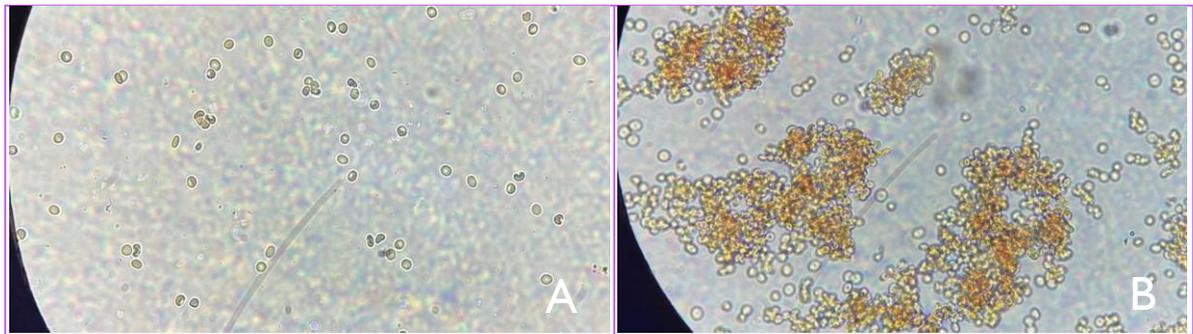


Figura 4 - Resultado do Teste do Du. A- Não ocorreu aglutinação. B- Ocorreu aglutinação (fotografado em LACUC)

5. Conclusão

A importância da elaboração deste relatório resume-se à orientação e desempenho do meu percurso ao longo destas semanas no LACUC. A realização deste estágio demarcou-se quer pelos conhecimentos que adquiri, quer pela maneira adequada com que realizei as tarefas que me foram incumbidas, tendo assumido uma conduta ética e profissional. Neste sentido, considero que consegui atingir os meus objetivos contribuindo este estágio positivamente para o meu desenvolvimento pessoal e académico. Fui proativa, mostrando sempre disponibilidade e motivação em todas as atividades, aceitei todos os desafios que me foram propostos, colaborei com a equipa, dando sempre o meu melhor contributo.

Quero salientar que a minha integração na equipa foi bem-sucedida. Permitindo-me desenvolver várias atividades, possibilitando alcançar uma visão global do que é realizado em Análises Clínicas, o que foi reforçado com a observação e acompanhamento de profissionais competentes. Sobretudo com a partilha de saberes por parte da Dra. Ana Miguel. Foi deveras enriquecedor o contacto com a realidade de trabalho no laboratório de análises clínicas.

Por conseguinte, o estágio foi uma oportunidade para que pudesse adquirir, desenvolver e cimentar competências e conhecimentos anteriormente adquiridos na formação teórica do curso. Proporcionou-me igualmente ocasiões para a aplicação prática de competências técnicas e resultou na oportunidade para a realização de uma reflexão crítica, pois, só refletindo na ação e para a ação, é que nos podemos transformar em profissionais reflexivos e com vontade de crescer continuamente.

O laboratório de análises clínicas constituiu-se como uma base essencial para a sociedade e, nos dias de hoje, tem-se vindo a comprovar ainda mais a necessidade das análises clínicas para o rastreamento e contenção de doenças contagiosas, bem como o rigor, a exigência e a qualidade do trabalho desempenhado pelos profissionais que aí exercem funções.

Assim, dou por concluída esta reflexão crítica afirmando que, no decurso do estágio, foram experienciados vários sentimentos, experiências novas e aprendizagens realizadas no contacto com diferentes pessoas, que me enriqueceram muito. Foi, acima de tudo, mais uma aprendizagem de vida. Sinto que desenvolvi competências como futura farmacêutica na área de Análises Clínicas e tenho a noção de que todo o meu trabalho foi bem desenvolvido, com a certeza que muito há ainda que aprender. Pois, o conhecimento não é inacabado e o caminho faz-se caminhando.

6. Bibliografia

- ALARCÃO, Isabel - Reflexão crítica sobre o pensamento de D. Schön e os programas de formação de professores. **Revista da Faculdade de Educação**. 22:2 (1996) 11–42.
- Regulamento n.º 1015/2021 - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. (21-12-20) 17. [Consult. 21 mar. 2023]. Disponível em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/regulamento/1015-2021-176147634>.
- MITRA, Ranadhir; MISHRA, Nitasha; RATH, Girija Prasad - Blood groups systems. **Indian Journal of Anaesthesia**. . ISSN 0019-5049. 58:5 (2014) 524-528. doi: 10.4103/0019-5049.144645.
- ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Novo Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**, atual. 20 dez. 2021. [Consult. 21 mar. 2023]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/novo-codigo-deontologico-da-ordem-dos-farmaceuticos>.
- PERRY, John D. - A Decade of Development of Chromogenic Culture Media for Clinical Microbiology in an Era of Molecular Diagnostics. **Clinical Microbiology Reviews**.. ISSN 1098-6618. 30:2 (2017) 449-479. doi: 10.1128/CMR.00097-16.
- SATYAPUTRA, Ferris *et al.* - The Laboratory Diagnosis of Syphilis. **Journal of Clinical Microbiology**.. ISSN 0095-1137. 59:10 (2021) e00100-21. doi: 10.1128/JCM.00100-21.
- THE COMMUNITY TOOL BOX - **Chapter 3. Assessing Community Needs and Resources | Section 14. SWOT Analysis: Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats | Main Section | Community Tool Box**, atual. 2023. [Consult. 1 mar. 2023]. Disponível em <https://ctb.ku.edu/en/table-of-contents/assessment/assessing-community-needs-and-resources/swot-analysis/main>.
- YARBROUGH, Melanie L. *et al.* - Culture of Urine Specimens by Use of chromID CPS Elite Medium Can Expedite Escherichia coli Identification and Reduce Hands-On Time in the Clinical Laboratory. **Journal of Clinical Microbiology**. 54:11 (2016) 2767-2773. doi: 10.1128/jcm.01376-16.

PARTE II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



UISEU

Sob Orientação da Exma. Senhora Dra. Marta Bento

Lista de Abreviaturas

FN - Farmácia Nery

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM - Medicamentos sujeitos a receita médica

OF - Ordem dos Farmacêuticos

PA - Pressão Arterial

PIM - Preparação Individualizada de Medicação

PUV - Preparações para uso veterinário

PVF - Preço de venda à farmácia

PVP - Preço de venda ao público

SWOT - do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. Introdução

Atualmente, o farmacêutico em Farmácia Comunitária assume-se cada vez mais como um profissional versátil que presta cuidados nos mais variados níveis, estando a sua atividade consolidada no código de ética da sua profissão. Uma das suas responsabilidades é contribuir para o bem-estar dos utentes, sendo, em muitos casos, o primeiro prestador de cuidados de saúde ao qual o cidadão recorre. Outra responsabilidade social refere-se à prestação de cuidados de saúde junto da comunidade com recurso na educação para a saúde, como incentivar os utentes para a adoção de comportamentos mais saudáveis. Como refere a Ordem dos Farmacêuticos (2023) (OF), “progressivamente, a atividade do farmacêutico começou a centrar-se cada vez mais no cidadão, vindo a desenvolver-se serviços de apoio essencialmente à comunidade servida pela farmácia”.

Como profissional de saúde, o farmacêutico é o principal responsável pelo cuidado centrado no utente, sendo essencial que a mensagem que transmite seja corretamente compreendida, o que implica que o farmacêutico tenha a capacidade de comunicação, de estabelecer uma relação empática com os utentes, tendo sempre em conta as suas características individuais, ou seja, que veja o utente no seu todo holístico, pois este é o centro da sua atividade, tornando-se fulcral uma relação de confiança entre esta díade, bem como certificar-se que a mensagem que pretende transmitir é corretamente percebida (Diário da República, 2.ª série, Ordem dos Farmacêuticos, Regulamento n.º 1015/2021).

Os cuidados farmacêuticos centrados no doente descrevem uma filosofia de responsabilidade acrescida para os farmacêuticos em Farmácia Comunitária trabalharem no sentido de otimizar os resultados relacionados com a saúde dos doentes que servem. Todavia, sendo a sua atividade realizada na farmácia, este profissional de saúde tem de possuir competências que lhe permitam gerir os fatores económico-financeiros, deter capacidade de liderança que se traduza numa boa gestão dos seus colaboradores. Como refere a OF, a Farmácia Comunitária configura-se como um espaço de saúde no qual o farmacêutico concilia a sua prática profissional e deontológica com a atividade comercial (Ordem dos Farmacêuticos, 2023).

O desenvolvimento de um perfil profissional competente e comprometido com as exigências sociais é um processo demorado que envolve a construção da história profissional do farmacêutico alinhada com as características pessoais e especificidades do exercício profissional. Isto exige o desenvolvimento de habilidades que ajudem a pensar e a aplicar teorias, métodos e experiências no mapeamento e na resolução de problemas a nível da *praxis*.

A aquisição de competências, destreza técnica, planificação, liderança e tomada de decisão teve como espaço o estágio em Farmácia Comunitária, que iniciou a 3 de abril, sob a orientação da Dra. Marta Bento, com término a 27 de julho de 2023, perfazendo a duração de 670h.

O presente relatório tem como principal objetivo a apresentação da minha análise crítica relativamente ao estágio curricular realizado na Farmácia Nery (FN), tendo como base as tarefas que desempenhei e a forma como decorreu a integração dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Este relatório foi redigido seguindo o método de análise SWOT (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), que consiste numa técnica de planeamento estratégico, que se divide em dois níveis, interno e externo e possibilita identificar eventuais pontos fortes e fracos do desempenho do estagiário, bem como as oportunidades e ameaças. A nível interno são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weakness*) e a nível externo são identificadas oportunidades (*Opportunities*) e possíveis ameaças (*Threats*), que mais se destacaram ao longo do estágio (The Community Tool Box, 2023). Por fim, o presente relatório integra casos clínicos referentes a situações decorridas aquando da realização do estágio curricular que, em muito, contribuiram para a consolidação de conhecimentos e permitiram pôr em prática os vários saberes adquiridos ao longo do curso. Pretendo, assim, com este relatório de estágio, realizar uma reflexão sobre a minha intervenção/atuação na FN.

2. Farmácia Nery

A FN está localizada na rua Bairro do Vale, lote 44, Viseu, na zona de Abraveses. Esta está inserida num grupo de 6 farmácias comunitárias denominado Grupo Feliz. Este grupo está distribuído por várias localidades do Distrito de Viseu.

A FN conta com uma equipa de trabalho constituída por 16 profissionais de saúde, dos quais 6 são farmacêuticos, 5 são Técnicos Superiores de Saúde e 5 são Técnicos Auxiliares de Farmácia, sob a Direção Técnica do Dr. Tiago Balula, e em caso de ausência, pela Farmacêutica Substituta, Dra. Joana Pimenta.

O horário de funcionamento da FN nos dias úteis, é das 8h30 às 20h00, e aos fins-de-semana e feriados é das 9h00 às 19h00. O público-alvo da FN é constituído, maioritariamente, por pessoas mais idosas e clientes fidelizados, porém a incidência de faixas etárias mais jovens tem vindo a aumentar.

A FN é constituída por dois pisos e possui instalações modernas e adaptadas. No primeiro piso existe uma ampla área de atendimento, com seis balcões individuais e três gabinetes de atendimento personalizado, que possibilitam a prestação de vários serviços aos seus utentes, nomeadamente a medição de parâmetros bioquímicos, fisiológicos e físicos, administração de vacinas e injetáveis e consultas de nutrição. No que se refere à exposição de diversos Produtos de Saúde, a mesma agrupa-se por diferentes áreas de atuação, tais como, a Puericultura, Dermocosmética, Saúde Oral, entre outras, as quais são acessíveis aos utentes. Estas áreas estão corretamente identificadas e sinalizadas para facilitar a procura por parte dos doentes. Na zona de *backoffice* destaca-se a área de receção e gestão de encomendas, a área de armazenamento de excessos de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde e o *robot*.

O segundo piso contém um laboratório, no qual é realizado a preparação de medicamentos manipulados e uma zona de Preparação Individualizada de Medicação (PIM), bem como possui instalações sanitárias e uma área de refeições.

3. Análise Swot

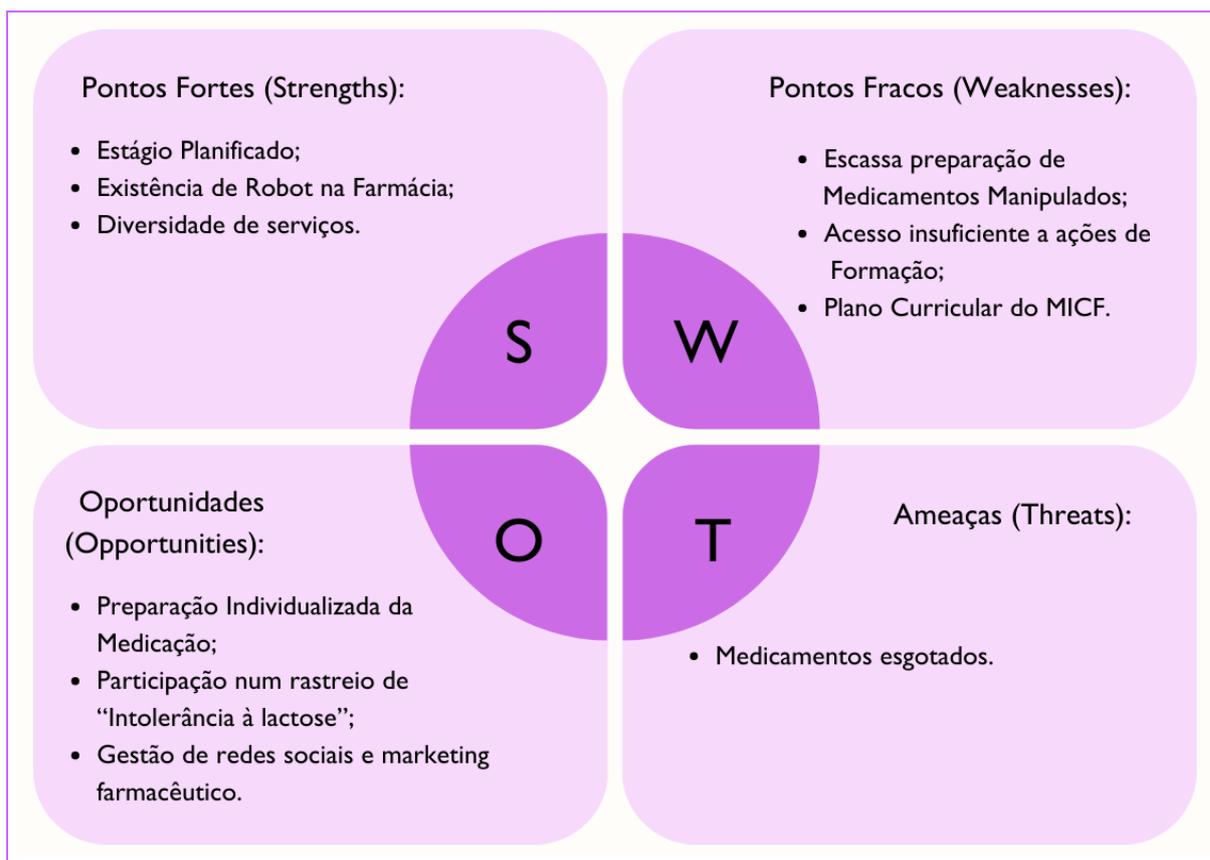


Figura I - Análise Swot do estágio curricular em Farmácia Comunitária.

3.1 Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1 Estágio Planificado

O meu estágio na FN foi devidamente planificado, sendo a maior parte realizado na zona de *backoffice*, onde tive a oportunidade de desempenhar atividades relacionadas com a mesma, de seguida, aprendi a realizar a PIM e, por fim, no último mês fui para a zona de atendimento ao público.

Na zona de *backoffice*, realizei tarefas como a receção e entrada de encomendas diárias e instantâneas através do sistema *4Digital Care*[®]. Tive contacto com as faturas dos principais armazenistas, a Plural e a Empifarma, onde tinha de ter especial atenção a diversos fatores como, o preço de venda à farmácia (PVF), as margens de comercialização na definição do preço de venda ao público (PVP) dos produtos de venda livre, a quantidade encomendada e recebida e os prazos de validade dos produtos, para precaver o máximo possível a ocorrência de erros. As encomendas das áreas de cosmética, puericultura, ortopedia e veterinária são efetuadas de forma direta com o laboratório. Nesse caso, a maioria das

encomendas tem de ser primeiramente criada e só depois rececionada, sendo necessária a fatura ou a guia de remessa.

Após a receção das encomendas, segue-se a sua arrumação que é realizada pela regra “*first in - first out*” tendo-se sempre em conta o prazo de validade. Os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) são, maioritariamente, armazenados no *robot* e os medicamentos que são armazenados no frio, devem ser logo colocados no frigorífico, com o intuito de garantir a sua qualidade e estabilidade. Os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e os restantes produtos são arrumados na área definida da farmácia para esse efeito, tendo em conta, que os produtos de saúde que se encontram expostos ao público têm de ser devidamente etiquetados com o PVP. Esta tarefa foi de extrema importância porque me permitiu familiarizar com o espaço, conhecer o elevado número de produtos que existem atualmente no mercado e associar os respetivos nomes comerciais aos princípios ativos fazendo com que o atendimento ao público fosse mais fácil de realizar.

No caso de algum medicamento ou produto rececionado se encontrar danificado, houver troca de produto e/ou aproximação do limite do prazo de validade, procede-se à sua devolução. De seguida, é emitida uma nota de devolução, podendo existir duas formas de resolução da mesma, ou seja, a nota de devolução é aceite e regularizada com uma nota de crédito ou é aceite e regularizada através da troca do mesmo ou outro produto.

Também tive a oportunidade de efetuar a gestão das reservas, gestão de prazos de validade, regularização de notas de crédito, controlo de stock físico, verificação e conferência do receituário.

Todas as funções que desempenhei foram fundamentais para o meu crescimento durante o período de estágio, permitindo-me a aquisição de competências, que se assumiram como cruciais para o bom funcionamento enquanto colaboradora na Farmácia. Foi necessário compreender a dinâmica das tarefas de *backoffice* para que ocorresse um melhor desempenho nas restantes. Assim, realizei as várias atividades que me foram sugeridas, realçando que, no último mês, tive a oportunidade de avançar para o atendimento.

Fui sempre incentivada pela Dra. Marta Bento a observar o atendimento ao longo do meu estágio, uma vez que consiste numa tarefa de grande responsabilidade, atendendo à importância que tem na saúde e bem-estar dos utentes. Nesse sentido, tive a oportunidade de aprender como desempenhar as várias etapas de um atendimento, perceber como é realizada a interação com os utentes, quais as questões que devem ser colocadas ao longo do diálogo com o mesmo e como se deve fazer o aconselhamento farmacoterapêutico. Deste

modo, fui ganhando confiança para que no meu último mês conseguisse ser mais independente no atendimento, sempre com o auxílio da Dra. Marta Bento quando fosse necessário.

3.1.2 Existência de Robot na Farmácia

Considero a existência de *robot* como um ponto positivo, dado que nem todas as farmácias têm a possibilidade de o ter, fazendo com que a organização e o acesso dos medicamentos se tornem mais difíceis. A FN disponibiliza de um equipamento, o *Rowa Smart® System*, para o armazenamento de MSRM e alguns MNSRM, entre os quais se excluem os que precisam de refrigeração, encontrando-se no frigorífico e outros MNSRM, produtos cosméticos e dispositivos médicos.

O *robot* possibilita otimizar a arrumação das prateleiras no seu interior de acordo com o tipo e forma das caixas dos medicamentos. Esta tarefa não seria exequível, pelo menos de uma forma tão organizada e prática, caso a arrumação fosse realizada em gavetas. Como tal, este sistema possibilita a dispensa de medicamentos através de um processo muito mais automatizado, através da leitura do código de barras ou do código *QR code*. Permite também a seleção dos medicamentos de acordo com os prazos de validade, na medida em que se encontra ligado ao sistema informático *4Digital*. Assim sendo, proporciona que, mensalmente, se realize a retirada dos medicamentos que expirarão em breve, para que, *a posteriori*, se proceda à sua devolução. Esta tecnologia tem ainda a grande vantagem de reduzir substancialmente o tempo dispensado na procura de medicamentos, possibilitando que a equipa se centre mais no desempenho das outras tarefas, como o atendimento ao público. Promove igualmente uma menor ocorrência de erros no ato da dispensa, pois o *robot* reconhece o medicamento pelo código de identificação única que lhe é associado. Por conseguinte, o *robot* configura-se como uma ferramenta fundamental na otimização de processos na farmácia e ao nível da melhoria dos serviços prestados à comunidade.

3.1.3 Diversidade de serviços

A FN proporciona vários serviços de saúde que atendem as mais variadas necessidades da população, tais como, a realização da PIM e a monitorização de parâmetros bioquímicos como a pressão arterial (PA), a frequência cardíaca, a glicémia, o colesterol total e ácido úrico. Além disso, a FN conta com profissionais que são qualificados na administração de injetáveis e de vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação e também existem colaboradores especializados no tratamento de pequenas feridas. Durante o atendimento, tive a oportunidade de realizar a medição deste tipo de parâmetros, sendo o mais solicitado, a medição da PA, onde pude consciencializar os utentes para adotarem um estilo de vida mais

saudável e terem atenção a medidas não farmacológicas, tais como, reduzir o consumo de sal e o sedentarismo.

A FN usufrui de várias parcerias, sendo uma delas com a Vitaceutics, onde a farmácia oferece, todas as terças-feiras, consultas de nutrição, efetuadas por uma nutricionista. Para consubstanciar os planos alimentares traçados, a FN detém uma pluralidade de produtos GoodSlim e GoodDiet que podem ser obtidos pelos utentes. Ademais, possibilita a realização gratuita de rastreios auditivos, de queda capilar e de insuficiência venosa.

Durante o mês de julho, tive a oportunidade de presenciar a existência de dias específicos onde ocorriam avaliações de diagnóstico de pele e sessões de aconselhamento dermocosmético gratuito e personalizado com conselheiras que representam diferentes marcas da cosmética, tais como, a Caudalie, Sensilis e Cosmética Ativa.

3.2 Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1 Escassa Preparação de Medicamentos Manipulados

Segundo o INFARMED, um medicamento manipulado é definido como uma “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (Decreto-Lei n.º 95/2004, 2004). Todavia, é necessário preparar determinados medicamentos que não estão disponíveis no mercado ou que carecem de um ajuste de dose, bem como para algumas condições patológicas específicas.

A FN é equipada com um pequeno laboratório, no segundo andar, produzindo, de forma escassa, medicamentos manipulados das matérias-primas que possui. Por outro lado, quando há uma prescrição que envolva matérias mais dispendiosas, a produção é executada por outras farmácias que detenham laboratórios que concebam em maior quantidade e forneçam com rapidez os preparados.

Posto isto, durante o meu estágio não tive a oportunidade de observar nem de executar a realização de nenhum manipulado. Desse modo, considero um ponto fraco a impossibilidade de aplicar os conhecimentos práticos adquiridos nas unidades curriculares de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica. A única oportunidade que tive foi de realizar a reconstituição de antibióticos em pó na forma de suspensões orais.

3.2.2 Acesso insuficiente a ações de Formação

Tive a possibilidade de participar em quatro formações, duas em formato online e outras duas em formato presencial. No entanto, considero que tenha sido um número reduzido visto que, nesta fase inicial em que estamos a começar a ter contacto com o mundo

do trabalho é necessário a existência de formações complementares para conhecermos melhor o elevado número de produtos existentes no mercado e realizar um melhor aconselhamento.

Deste modo, considero como um ponto fraco, dado que gostaria de ter participado em mais formações, particularmente sobre a área da dermocosmética e da área veterinária, uma vez que, estas foram as áreas onde mais senti lacunas a aconselhar no atendimento.

3.2.3 Plano Curricular do MICF

No decorrer do meu estágio, fui-me deparando com algumas dificuldades nomeadamente, no atendimento quando os utentes me vinham pedir aconselhamento na área da dermocosmética e nas preparações para uso veterinário (PUV). Apesar de, termos no MICF, uma unidade curricular sobre Dermocosmética e outra sobre PUV, considero que a matéria lecionada foi insuficiente para poder aplicar os conhecimentos teóricos a casos práticos.

Considero necessário alargar e especificar conhecimentos que melhor se adequem à realidade das farmácias comunitárias. Para além disso, como já referi anteriormente não foram realizadas formações acerca da área de PUV, o que fez com que sentisse maior insegurança no aconselhamento e tivesse de pedir ajuda aos restantes elementos da equipa.

Também senti maior dificuldade em associar as substâncias ativas aos respetivos nomes comerciais, visto que uma substância ativa pode estar associada a diversos nomes fazendo com que o atendimento fosse, por vezes, mais moroso e difícil de executar e demorado, sendo que a maioria das pessoas que recorriam à farmácia pediam o medicamento pelo nome comercial. Penso que seja crucial que ao longo do nosso percurso académico fossem abordando alguns nomes comerciais dos princípios ativos, nomeadamente nas unidades curriculares de Farmacologia.

3.3 Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1 Preparação Individualizada da Medicação

A FN dispõe no segundo andar, de uma área própria para a realização da PIM, que é composta por uma zona de armazenamento dos medicamentos que se encontram organizados por ordem alfabética, uma zona equipada com máquinas que auxiliam na retirada dos comprimidos dos blisters e no fracionamento dos comprimidos (Anexo 1), uma zona onde se encontra o robot da PIM (Anexo 2) e uma zona de inspeção e controlo (Anexo 3). Este serviço é feito por 5 profissionais de saúde da equipa da FN.

A maioria dos clientes que usufruem deste serviço são utentes que se encontram em estruturas residências para pessoas idosas ou utentes polimedicados que se esquecem de fazer as tomas ou não tomam corretamente a sua medicação.

Em conformidade com a Norma Geral da Preparação Individualizada da Medicação (PIM) N° 30-NGE-00-010-02, a PIM consiste “numa atividade a partir da qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas para uso oral, de acordo com a posologia prescrita pelo médico, num dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos), selado de forma estanque no local da preparação e descartado após a sua utilização. Este serviço tem como objetivo, o auxílio ao utente na correta administração dos medicamentos e a promoção da adesão à terapêutica”.

Na FN, o processo da PIM começa pela retirada dos comprimidos e/ou das cápsulas, que são necessários para encher os canisters existentes no robot. De seguida, através do *software* da PIM, o TiMedi, é feita a gestão dos pacientes e posologias e a validação farmacêutica. Após a revisão da medicação de cada utente, o *robot* da PIM informa quais os canisters que são necessários encher com os respetivos medicamentos para além disso, também permite a incorporação de um sistema de tabuleiros STS, que servem para introduzir manualmente medicamentos de baixa rotação que não estão atribuídos a um canister ou frações de comprimidos de determinados medicamentos. (Anexo 4) Seguidamente, começa a haver o enchimento das saquetas. O sistema de saquetas de plástico permite a incorporação da medicação em saquetas individuais e, são rotuladas com o nome do utente, data, dia da semana, momento da toma, medicamentos presentes na saqueta e a sua respetiva dosagem, características organolépticas, lote e prazo de validade dos medicamentos. (Anexo 5) Cada saqueta tem um *QR code* único, que a identifica e permite a rastreabilidade ao longo de todo o processo. Por fim, na zona de inspeção e controlo ocorre a inspeção fotográfica de cada uma das saquetas preparadas de forma a garantir segurança e rastreabilidade e a verificação das mesmas por um farmacêutico.

Considero, a realização da PIM como uma oportunidade, visto que nem todas as farmácias dispõem deste serviço. Nesse sentido, deu para perceber como é feito este serviço e permitiu um maior contacto com os medicamentos e a sua respetiva posologia.

3.3.2 Participação num rastreio de “Intolerância à Lactose”

Como já referi anteriormente, a FN proporciona à população a realização de vários rastreios gratuitos. No mês de julho, tive a oportunidade de participar num rastreio de “Intolerância à Lactose” em parceria com um laboratório. A intolerância à lactose é

a deficiência da enzima lactase. Esta enzima é responsável por digerir a lactose (o açúcar presente no leite) em galactose e glucose. Como o organismo não produz em quantidades suficientes a lactase, isto faz com que ocorram sintomas como cólicas, náuseas, diarreia, entre outros, logo após a ingestão de alimentos que contenham leite ou seus derivados.

Assim sendo, o rastreio consistiu, primeiramente, na medição da glicémia basal. De seguida, o utente bebia uma solução que continha lactose e esperava durante 10 minutos para se voltar a medir a glicémia. Durante esse tempo de espera, questionávamos o utente se já tinha sentido algum tipo de sintoma e explicávamos quais os alimentos que contêm maior quantidade de lactose. Depois disso, medíamos a glicémia e se houvesse um aumento superior a 20 mg/dl da medição anterior, isso significava que a lactose tinha sido digerida em glicose e por isso, a enzima lactase estava a funcionar normalmente. Se não houvesse esse aumento voltava-se a esperar mais 10 minutos e media-se a glicémia mais uma vez, de modo a confirmar se os valores se mantinham ou havia algum aumento. (Anexo 6) Consoante o resultado do teste, explicávamos ao utente se era ou não intolerante à lactose e oferecíamos de amostra cápsulas de Lisolac[®], explicando que deveria tomar 2 cápsulas antes de qualquer refeição que pudesse conter algum alimento com lactose (Tecnimed, [s.d.]).

3.3.3 Gestão de redes sociais e *marketing* farmacêutico

Durante os quatro meses deste meu percurso formativo, tive a oportunidade de presenciar e colaborar na gestão das redes sociais, que têm como finalidade a promoção de produtos e serviços disponíveis na farmácia, alcançando, deste modo, uma taxa mais elevada de clientes e um aumento do número de vendas. Além disso, promovem informações e aconselhamentos úteis, de forma rápida e acessível, no que se refere à saúde individual e coletiva. Tive, ainda, a oportunidade de aplicar, na prática, conteúdos teóricos adquiridos nas unidades curriculares de Comunicação e Marketing e Organização e Gestão farmacêutica, mais concretamente, através da adoção de campanhas promocionais de produtos para escoamento, uma vez que se aproximava o prazo de validade e/ou porque não eram tão lucrativos para a farmácia, bem como ao nível da colocação de cartazes promocionais. De igual modo, tive a possibilidade de presenciar e colaborar na instalação de montras e decoração apelativa de lineares, em conformidade com as campanhas promocionais das distintas marcas, às datas comemorativas e, ainda, à sazonalidade das doenças mais frequentes.

3.4 Ameaças (*Threats*)

3.4.1 Medicamentos esgotados

Confrontei-me em vários momentos com situações de medicamentos esgotados, na receção de encomendas, na altura em que os utentes ligavam para a farmácia para perguntar se tínhamos um determinado medicamento ou presencialmente com a finalidade de saberem se havia o medicamento em *stock*.

No atendimento, fui confrontada muitas vezes com o desapontamento dos utentes face à impossibilidade de lhes poder dispensar os medicamentos prescritos, uma vez que os mesmos estavam esgotados e sem data prevista de chegada à farmácia. Em situações, nas quais a medicação era para tratamento de doenças crónicas, a ocorrência é ainda mais preocupante, na medida em que a terapêutica não pode ser interrompida. Nestes casos, e sempre que possível eram expostas, ao utente, as alternativas ao medicamento indisponível. Contudo, um outro fator preditor da difícil resolução destas situações consiste no facto do utente ser inflexível no que se refere à permuta para um medicamento equivalente, uma vez que acredita que não terá idêntica ação terapêutica, particularmente por parte dos utentes mais idosos. Mais concretamente, a confusão sobre os medicamentos de marca e genéricos inviabiliza a troca, pois acreditam que não se trata do mesmo medicamento. Esta situação, configura-se como uma ameaça ao bom funcionamento da farmácia, condicionando o atendimento e pode pôr em causa a reputação da mesma, que se vê impossibilitada de fazer algo que contrarie tal situação, pois é um fator que lhe é externo, causando constrangimentos aos utentes, uma vez que apresentam dificuldade de compreensão da situação.

4. Conclusão

No decorrer do estágio e indo ao encontro dos objetivos definidos para o mesmo e respetivas atividades desenvolvidas, realizei este relatório crítico-reflexivo, reforçando que o farmacêutico em Farmácia Comunitária se demarca quer pelos conhecimentos que possui, quer pela maneira adequada de os pôr em prática, mas também pela sua conduta ético-deontológica e profissional. Assim, consegui exercer as funções em conformidade com os padrões de qualidade e com as competências exigíveis, consolidando os valores, princípios e responsabilidade da profissão. Transmitindo confiança aos utentes, procurei promover a parceria de cuidados com vista à capacitação dos mesmos, sempre que foi possível, tendo como base o conhecimento científico e a prática baseada na evidência.

Integrei-me na equipa, mantendo sempre uma postura correta, partilha de conhecimentos e mostrei-me sempre disponível para colaborar em todas as atividades que surgiram, demonstrando interesse na aprendizagem e no bom funcionamento da farmácia. Demonstrei sempre iniciativa e motivação pelo desempenho de qualquer atividade, aceitando as críticas de forma construtiva. Verifiquei que existe um trabalho de equipa, denotando-se espírito de entreatajuda, o que contribui para a excelência da FN.

Devo salientar que me senti rapidamente integrada, essencialmente devido ao acolhimento que me foi feito, em especial pela Dra. Marta Bento, minha Orientadora. Este sentimento foi muito motivador e fez com que o estágio se tornasse muito enriquecedor. A integração na equipa pautou-se pelo progressivo estabelecimento de uma relação de empatia e de reciprocidade com os diferentes elementos, o que fez com que me sentisse à-vontade para questionar sobre o esclarecimento de dúvidas.

Concluindo, este percurso de aprendizagem teve uma implicação extraordinária para a minha futura prática profissional. A capacidade de reflexão, a visão crítica, o desenvolvimento de aprendizagens, a melhoria contínua da qualidade, a capacidade de gestão e a responsabilidade profissional, ética e legal foram competências que me conduziram a uma elevada qualidade de exercício profissional em Farmácia Comunitária. Tenho a convicção que a realização do estágio foi uma oportunidade ímpar para aprofundar conhecimentos e adquirir competências, que me permitiram o desenvolvimento autónomo de conhecimentos, aptidões e tomadas de decisão.

5. Casos Práticos

5.1 Caso I- Infecção Vaginal

Utente do sexo feminino com idade aproximada de 50 anos, dirige-se à farmácia porque sente algum desconforto a nível vaginal. Nesse sentido, questionei a utente sobre o que é que a incomodava, quais eram os sintomas que tinha e há quanto tempo se sentia assim. A resposta da utente foi que já se sentia assim há alguns dias e que os sintomas que apresentava eram comichão, ardor, irritação e referiu que o seu corrimento era espesso, mas o que lhe incomodava mais eram “umas borbulhinhas brancas na zona vaginal”.

Expliquei-lhe que existem dois tipos de infeções vaginais, bacteriana e fúngica, mas com os sintomas que a utente referiu associava a uma infeção fúngica porque caso se tratasse de uma infeção bacteriana iria queixar-se de mau odor, não teria comichão e o corrimento seria mais aquoso.

Em conversa com a utente, a senhora disse que já tinha feito Gino- Canesten® (cápsula mole vaginal que contem 500 mg de clotrimazol como substância ativa) (INFARMED, 2016) quando teve uma infeção fúngica no passado e que não tinha surtido tanto efeito. Sendo assim, aconselhei Gyno-Pevaryl® Combipack porque é composto por uma substância ativa diferente do Gino-Canesten. Este tratamento é recomendado para micoses vulvovaginais e balanite micótica e, tem como substância ativa, o nitrato de econazol (antimicótico).

O Gyno-Pevaryl® Combipack é composto por 3 óvulos (150 mg) e um creme vaginal 15 g (10 mg/g). Recomendei a sua utilização antes de dormir, deitada e reclinada, e expliquei que deve introduzir um óvulo o mais profundo possível na vagina e aplicar uma camada fina de creme nas áreas vulvar e anal, uma vez por dia, à noite durante 3 dias seguidos (INFARMED, 2022).

De forma a haver um melhor sucesso da terapêutica, sugeri em complemento, o Gyn-8 da Uriage, um gel para lavagem que alivia e acalma a sensação de desconforto e reequilibra, rapidamente, a zona íntima, através da inibição do crescimento fúngico devido ao seu pH básico, neutralizando a acidez da vagina (Uriage, 2020). Em associação, aconselhei a toma de uns probióticos vaginais, o Arkobiotics® Íntima. Este suplemento alimentar é composto por dois fermentos lácteos, o *Lactobacillus acidophilus* La-14 e o *Bacillus coagulans* Bc-513, que tem como função estabilizar e repor a flora vaginal, ajudando a potenciar o efeito do antifúngico (Arkopharma, 2023). Informei a utente que deveria tomar uma cápsula por dia, com um copo de água, e ressalvei a importância de ir a um ginecologista caso não houvesse melhoria dos sintomas, após o tratamento.

5.2 Caso 2- Insuficiência Venosa

Utente do sexo feminino na faixa etária dos 60 anos, dirige-se à farmácia e refere ter algumas dores nas pernas no final do dia, o que está associado a um inchaço e formigueiro.

Desse modo, questionei a utente acerca da duração dos sintomas e se já utilizava algum produto para minimizar o problema. A senhora respondeu que é com o aparecimento do calor que há agravamento dos sintomas e diz já ter utilizado meias de compressão de grau II, porque tem varizes há alguns anos. Face à descrição da senhora associei, a uma insuficiência venosa crónica, visto que tem sinais e sintomas que são específicos desta patologia.

Para o alívio dos sintomas, aconselhei um venotrópico, o Daflon[®] 500 (INFARMED, 2023), que tem como substância ativa os bioflavonóides que exercem ação de retorno sobre o sistema vascular, ao nível das veias e da microcirculação. Expliquei que deve tomar 2 comprimidos por dia, um de manhã e outro à noite, e em associação recomendei o uso de um gel, o FioVen[®]. Este gel é constituído por extratos de azevinho, castanheiro-da-índia, videira vermelha e centelha asiática e, ainda por uma solução aquosa de mucilagens de alteia e um óleo essencial de hortelã. A sinergia entre todos os compostos, faz com que o FioVen bioGel[®] proporcione tonificação e elasticidade à epiderme, reduza a sensação de peso nos membros inferiores e proporciona uma ação refrescante através da formação de uma película invisível que se mantém na pele, durante todo o dia (ABOCA S.P.A. - SOCIETÀ AGRICOLA, 2023).

Recomendei à utente que aplicasse o gel, através de uma massagem com movimentos diretos de baixo para cima, para ativar a circulação, ajudando no retorno venoso. De seguida, questionei a senhora acerca do uso da meia elástica. A utente confessou que as últimas meias que tinha adquirido tinha sido há 2 anos e que já não sentia a mesma compressão por isso, já não as usava tanto. Nesse sentido, reforcei a ideia de que as meias de compressão devem ser trocadas de 6 em 6 meses e que devem ter cuidados específicos de lavagem e secagem.

A senhora referiu que queria levar outras meias elásticas. Por conseguinte, tirei as medidas necessárias para que pudesse levar o tamanho adequado. Para além disso, ainda sugeri medidas não farmacológicas, tais como, elevação das pernas no final do dia, tomar banho com água fria, com particular incidência nos membros inferiores, e evitar o sedentarismo.

6. Bibliografia

ABOCA S.P.A. - SOCIETÀ AGRICOLA - **FisioVen BioGel**, atual. 2023. [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em <https://www.aboca.com/product/fisioven-biogel-2/>.

ARKOPHARMA - **ArkoBiotics**® **Íntima**, atual. 2023. [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em <https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkobiotics-r-intima>.

Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. **95**. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22 (04-04-22) Sec. A [Consult. 11 ago. 2023]. Disponível em <https://data.dre.pt/eli/dec-lei/95/2004/04/22/p/dre/pt/html>.

Regulamento n.º 1015/2021 - Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. (21-12-20) 17. [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/regulamento/1015-2021-176147634>.

INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento: Gino-Canesten, 15 jul. 2016. [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.

INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento: Gyno-Pevaryl® Combipack, 8 abr. 2022. [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.

INFARMED, I. P. - Resumo das Características do Medicamento: Daflon® 500, 17 mai. 2023. [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Norma Geral da Preparação Individualizada da Medicação (PIM) N° 30-NGE-00-010-02, 9 out. 2018. [Consult. 12 ago. 2023]. Disponível em https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf.

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**, atual. 2023. [Consult. 10 ago. 2023]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>.

TECNIMEDE - **Lisolac - Facilita a digestão da lactose** [Consult. 15 ago. 2023]. Disponível em <https://www.lisolac.pt>.

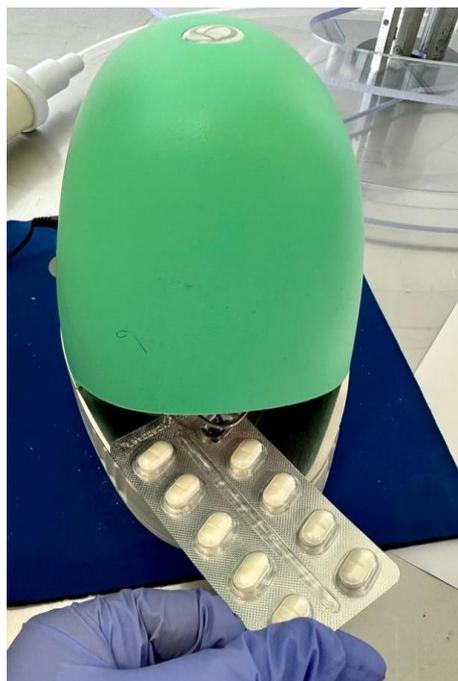
THE COMMUNITY TOOL BOX - **Chapter 3. Assessing Community Needs and Resources | Section 14. SWOT Analysis: Strengths, Weaknesses,**

Opportunities, and Threats | Main Section | Community Tool Box, atual. 2023.
[Consult. 1 mar. 2023]. Disponível em <https://ctb.ku.edu/en/table-of-contents/assessment/assessing-community-needs-and-resources/swot-analysis/main>.

URIAGE - **Gel apaziguante de limpeza GYN-8**, atual. 2020. [Consult. 15 ago. 2023].
Disponível em <https://www.uriage.pt/produtos/gyn-8>.

ANEXOS

Anexo I - Máquinas que fazem a retirada dos comprimidos dos blisters e o fracionamento dos comprimidos.



Anexo II - Robot da PIM.



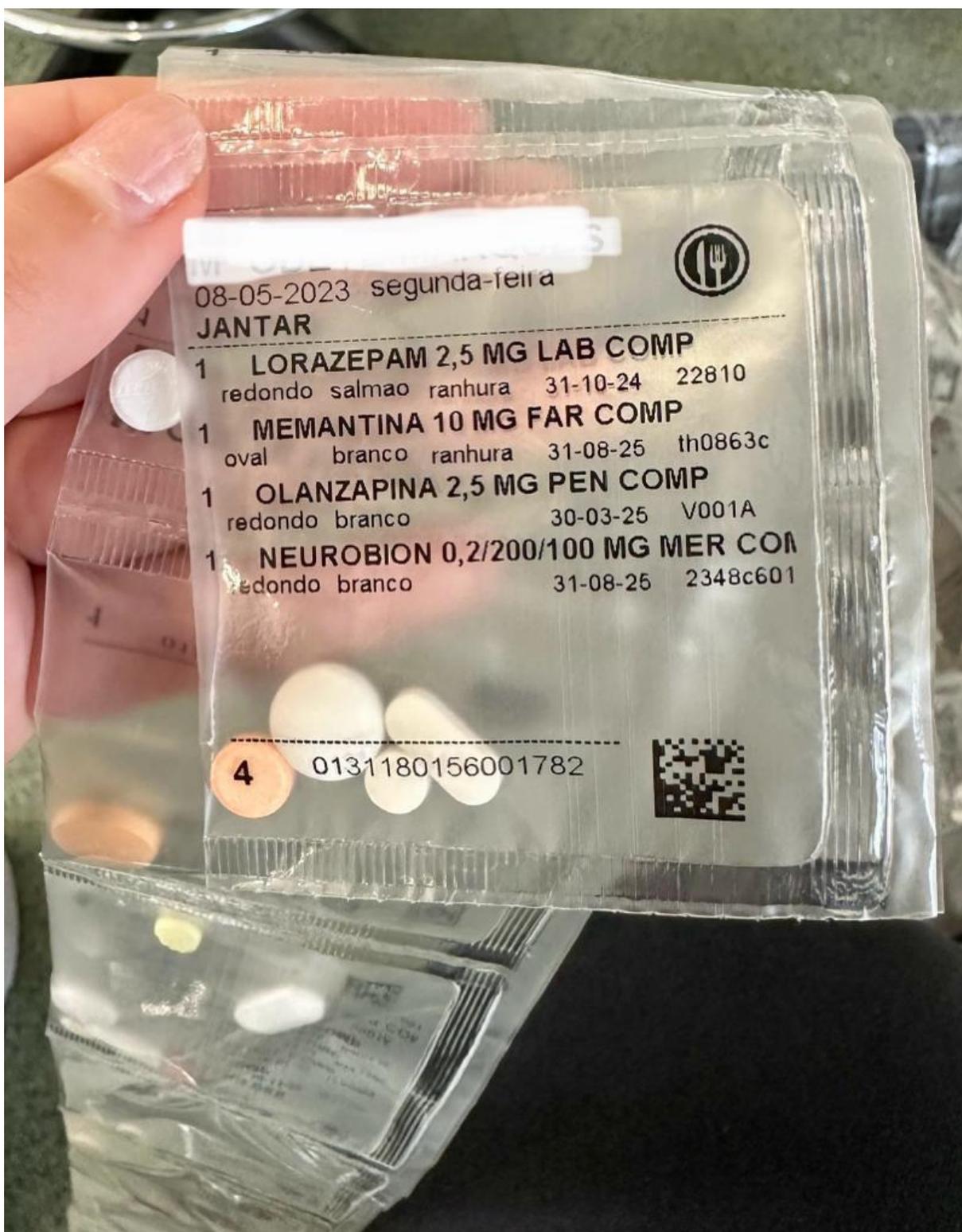
Anexo III - Zona de Inspeção e Controlo.



Anexo IV - Sistema de tabuleiros STS.



Anexo V - Saquetas de plástico da PIM.



Anexo VI - Rastreio de “Intolerância à Lactose”

1 EM CADA 3 PESSOAS É INTOLERANTE À LACTOSE*

CONTRIBUA PARA O BEM-ESTAR DOS SEUS UTENTES

O QUE É A INTOLERÂNCIA À LACTOSE?

A intolerância à lactose traduz-se na incapacidade do organismo digerir a lactose, o açúcar naturalmente presente no leite. Explica-se pela perda total ou parcial da capacidade do organismo produzir a enzima lactase, responsável pela digestão da lactose.

VEJA O VÍDEO: 

COMO SELECIONAR OS UTENTES PARA A REALIZAÇÃO DO TESTE?

- IDADE**
O utente é maior de 18 anos
- SINTOMAS**
O utente queixa-se de apresentar 2 ou mais destes sintomas gastrointestinais, depois de consumir lactídeos: distensão abdominal, dor abdominal, náuseas, flatulência, diarreia
- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**
O utente foi previamente diagnosticado com Síndrome do Intestino Irritável e Doença Celíaca ou foi sujeito a cirurgia gastroenterológica (nestes casos, não realizar o teste).

CASO ESTEJAM REUNIDAS AS CONDIÇÕES, AGENDE O TESTE COM O UTENTE, RECOMENDANDO-LHE UM JEIUM MÍNIMO DE 2 HORAS ANTES DA SUA REALIZAÇÃO

COMO REALIZAR O TESTE? DURAÇÃO APROXIMADA: 25 MINUTOS

Este teste não dispensa a consulta do médico

- 1.ª MEDIÇÃO DA GLUCÉMIA CAPILAR BASAL
2. INGESTÃO DE 150ML DA SOLUÇÃO DE LACTOSE
3. OFERTA AO UTENTE UM FOLHETO SOBRE INTOLERÂNCIA À LACTOSE
4. 2.ª MEDIÇÃO DA GLUCÉMIA CAPILAR BASAL
5. 3.ª MEDIÇÃO DA GLUCÉMIA CAPILAR BASAL
6. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

10 min

10 min

VARIACÃO DO VALOR DA GLUCÉMIA SUPERIOR A 20mg/dl

VARIACÃO DO VALOR DA GLUCÉMIA ENTRE 0-20mg/dl

O UTENTE NÃO É INTOLERANTE À LACTOSE

O UTENTE É INTOLERANTE À LACTOSE

- RECOMENDAR A TOMA DE LACTOSE** ANTES DA INGESTÃO DE PRODUTOS COM LACTOSE
- ACONSELHAR A CONSULTA DE INTOLERANCIALACTOSE.PT

FABRADO FARMACIA
902 20 22 38

tecmede
Tecnologia Médica

TECNIMÉDICA, Sociedade Tecnológica, S.A. Rua da Tecnologia, 10, 2710-085 ABRANDEIRA, PORTUGAL.
www.tecnimeda.com | NIF: 500054431 | TINCH: 633395970 | Rascados em Telefone: 33 | Email: info@tecnimeda.com

*Segundo a Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia
** Suplemento alimentar

PARTE III

Monografia

Terapêuticas em desenvolvimento na Doença de Alzheimer

Sob Orientação da Exma. Senhora Professora Doutora
Armanda Emanuela Castro e Santos

Lista de Abreviaturas

AICD - Domínio Intracelular da Proteína Precursora Amiloide

Aph-I - *Anterior pharynx-defective I*

APP - Proteína Precursora Amiloide

AVC - Acidente Vascular Cerebral

A β - β -amiloide

BACE-I - *Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme I*

BACEis - Inibidores da β -secretase

CHLI - Homólogo próximo da molécula de adesão de células neuronais LI

DA - Doença de Alzheimer

DCV - Doenças Cardiovasculares

DMT - Terapias Modificadoras da Doença

FDA - *Food and Drug Administration*

GSIs - Inibidores da γ -secretase (GSI)s

GSMs - Moduladores da γ -secretase (GSM)s.

KO - *knockout*

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

MAPT - *Microtubule Associated Protein Tau*

NCT - Nicastrina

NFTs - Tranças Neurofibrilares

NIA-AA - *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*

NMDA - N-metil-D-aspartato

NRG1 - Neuregulina I

OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

PEN2 - *Presenilin enhancer 2*

PET - Tomografia por Emissão de Positrões

PSEN 2 - Presenilina-2

PSEN1 - Presenilina-1

SEZ 6 - Proteína 6 relacionada com as convulsões

SNC - Sistema Nervoso Central

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa considerada como a principal causa de demência que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Esta condição leva à deterioração cognitiva e perda de memória, resultando na incapacidade dos doentes de realizar as atividades diárias mais simples, exigindo um prestador de cuidados. Por conseguinte, o desenvolvimento de métodos de tratamento eficazes e bem-sucedidos capazes de atenuar esta doença neurodegenerativa crónica é de extrema importância. Face ao exposto, o principal objetivo deste trabalho consiste em expor as principais manifestações da DA, a sua etiologia-fisiopatologia e seus métodos de diagnóstico, complementando-se o tema em estudo com as novas perspetivas terapêuticas para a DA. A metodologia seguida foi a revisão da literatura, tendo em conta as mais recentes evidências científicas. Atualmente, esta é uma das patologias com maior prevalência a nível global. Não está ainda clarificada exatamente a sua etiologia. Todavia, entre as várias hipóteses que procuram esclarecer a sua fisiopatologia, a hipótese da cascata amiloide tem vindo a ganhar maior relevo no âmbito da investigação clínica. Neste contexto, os investigadores têm recorrido à imunoterapia, especialmente à imunização passiva, que se baseia no uso de anticorpos monoclonais eficientes contra os agregados β -amiloide ($A\beta$) e ao uso de inibidores das secretases. Na atualidade existem vários compostos a serem estudados em ensaios clínicos de fase III. No entanto, em 2021, apenas o anticorpo monoclonal Aducanumab conseguiu a aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) para ser utilizado em pessoas com DA nas fases iniciais. Este é o primeiro fármaco que foi aprovado como modificador ao longo da DA, contrariamente aos fármacos comercializados cuja atuação é exclusivamente ao nível da sintomatologia. Porém, à distância de mais de mais de um século da descoberta da DA, continua a não existir um tratamento curativo, mas unicamente formas paliativas de reduzir a sua progressão e respetiva sintomatologia.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer; Manifestações; Etiologia-fisiopatologia; Métodos de Diagnóstico; Perspetivas Terapêuticas

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease considered to be the leading cause of dementia that affects millions of people worldwide. This condition leads to cognitive deterioration and memory loss, resulting in patients' inability to perform the simplest daily activities requiring a care provider. Therefore, the development of effective and successful treatment methods capable of mitigating this chronic neurodegenerative disease is of utmost importance. In view of the above, the main objective of this study is to expose the main manifestations of AD, its etiology-pathophysiology, and its diagnostic methods, complementing the theme under study with the new therapeutic perspectives for AD. The methodology followed was the literature review, considering the most recent scientific evidence. Currently, this is one of the most prevalent pathologies globally. Its exact etiology is not yet clear. However, among the various hypotheses that seek to clarify its pathophysiology, the amyloid cascade hypothesis has been gaining greater prominence in clinical research. In this context, researchers have resorted to immunotherapy, especially passive immunization, which is based on the use of efficient monoclonal antibodies against β -amyloid ($A\beta$) aggregates and the use of secretase inhibitors. However, in 2021, only the monoclonal antibody Aducanumab has achieved approval from the Food and Drug Administration (FDA) to be used in people with early-stage AD. This is the first drug that has been approved as a modifier along the AD, unlike the marketed drugs whose action is exclusively at the level of symptomatology. However, more than a century after the discovery of AD, there is still no curative treatment, but only palliative ways to reduce its progression and its symptomatology.

Keywords: Alzheimer's disease; Manifestations; Etiology-pathophysiology; Diagnostic methods; Therapeutic perspectives.

I. Introdução

A DA é um dos tipos mais comuns de demência, sendo uma das principais causas de mortalidade e morbidade na população adulta com mais idade em todo o mundo (Association Alzheimer's, 2019). A demência é definida por um declínio da função cognitiva suficiente para afetar as atividades de vida diária ou a capacidade social (Setakis et al., 2010), resultando de uma série de doenças e lesões que afetam o cérebro.

Atualmente, é a sétima principal causa de morte e uma das principais causas de incapacidade e dependência entre os idosos a nível mundial afetando mais de 55 milhões de pessoas em todo o mundo, entre as quais mais de 60% vivem em países de baixo e médio rendimento. Todos os anos, registam-se cerca de 10 milhões de novos casos. Em 2019, a demência custou às economias mundiais 1,3 biliões de dólares americanos, sendo que cerca de 50% destes custos são atribuíveis aos cuidados prestados por cuidadores informais (por exemplo, familiares e amigos próximos), que prestam, em média, cinco horas de cuidados e supervisão por dia. As mulheres são desproporcionadamente afetadas pela demência, tanto direta como indiretamente, apresentando mais anos de vida ajustados por incapacidade e mortalidade devido à demência (World Health Organization, 2023).

Mais concretamente e observando os dados a nível de Portugal, num relatório da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) publicado em 2017, este foi referenciado

“como o quarto país com mais casos por 1000 habitantes. Sendo a média dos países da OCDE de 14,8 casos em cada 1000 habitantes, em Portugal a estimativa é de 19,9 casos. De acordo com este relatório, existiriam na altura 205 mil pessoas com demência em Portugal, valor que se estima vir a ser de 322 mil até 2037” (Carvalho, 2020).

A Demência é um termo que designa uma diminuição da função mental, que afeta a memória, o pensamento, a capacidade de decisão e realização de atividades da vida diária, agravando-se com o tempo. A demência é influenciada por diversos fatores como: idade avançada, particularmente em em pessoas com 65 anos ou mais; ii) tensão arterial elevada (hipertensão); iii) dislipidemia; iv) diabetes *mellitus*; v) excesso de peso ou obesidade; vi) hábitos tabágicos; vii) consumo excessivo de álcool; viii) exposição ambiental ou profissional a certos metais ou agentes físico-químicos; ix) fatores nutricionais; x) inatividade física; e xi) isolamento social e depressão (World Health Organization, 2023).

Para além disso, esta síndrome pode ainda ser causada por uma série de doenças que, ao longo do tempo, destroem as células nervosas e danificam o cérebro, levando normalmente

à deterioração da função cognitiva, ou seja, a capacidade de processar o pensamento, para além do que seria de esperar das consequências habituais do envelhecimento biológico. Embora a consciência não seja afetada, a deterioração da função cognitiva é geralmente acompanhada, e ocasionalmente precedida, por alterações do humor, do controlo emocional, do comportamento ou da motivação (World Health Organization, 2023).

A demência para além de causar danos a nível cognitivo tem também impactos físicos, psicológicos, sociais e económicos, não só para as pessoas que vivem com a doença, mas também para os seus cuidadores, famílias e sociedade em geral. É frequente a falta de sensibilização e de compreensão da demência, o que resulta em estigmatização e em obstáculos ao diagnóstico e aos cuidados (World Health Organization, 2023).

Não há cura para a demência, mas muito pode ser feito para apoiar quer as pessoas que vivem com a doença, quer as que cuidam delas. As pessoas com demência podem tomar medidas para manter a sua qualidade de vida e promover o seu bem-estar, como, por exemplo, ser fisicamente ativas, participar em atividades e interações sociais que estimulem o cérebro e manter as funções diárias enquanto for possível. Além disso, alguns medicamentos podem ajudar a gerir os sintomas da demência: os inibidores da colinesterase, como por exemplo o donepezilo, são utilizados para tratar sintomas da DA e os antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA), como a memantina, são utilizados na manifestação mais grave da doença (World Health Organization, 2023).

Os medicamentos para controlar a tensão arterial e o colesterol podem evitar danos adicionais no cérebro devido à demência vascular. Os fatores de risco cardiovascular são importantes também na situação de Acidente Vascular Cerebral (AVC) que, por sua vez, está também associado a maior risco de desenvolver DA. Cada vez mais, o papel das doenças cardiovasculares (DCV) está a ser implicado na etiologia da DA. As evidências de alguns estudos demonstram a importância da patologia vascular na DA (Jagust, 2001; Iadecola, 2013). Dado que as DCV têm opções terapêuticas estabelecidas e que os fatores de risco das DCV são modificáveis, o enfoque na associação entre a patologia vascular e a DA pode fornecer vias para prevenir ou atrasar a DA em idosos (Goldberg *et al.*, 2012). No artigo de revisão de Buijn e Ikram (2014) refere-se que as DCV, como o AVC, a fibrilhação auricular, a doença coronária e a insuficiência cardíaca, são muito comuns nos idosos e têm sido regularmente associadas à DA. Esta associação pode dever-se à partilha de fatores de risco entre as DCV e a DA, mas também pode haver uma associação causal direta, uma vez que as DCV causam hipoperfusão e micro-êmbolos, que têm sido implicados na etiologia da DA.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina podem ajudar a tratar os sintomas graves de depressão nas pessoas que vivem com demência se as mudanças no estilo de vida e na vida social não funcionarem, mas não devem ser a primeira opção. Se as pessoas que vivem com demência estiverem em risco de se magoarem a si próprias ou aos outros, fármacos como o haloperidol e a risperidona podem ajudar, mas nunca devem ser utilizados como primeiro tratamento (World Health Organization, 2023).

Como principal objetivo desta monografia, irão ser expostas as principais manifestações da DA, a etiologia e a fisiopatologia da doença, bem como os seus métodos de diagnóstico. Complementando o tema em estudo, irão ser abordadas as novas perspectivas terapêuticas para a DA

2. Doença de Alzheimer

2.1 Enquadramento histórico

A DA foi descrita pela primeira vez, em 1906, por um psiquiatra clínico chamado Alois Alzheimer, que descreveu uma mulher de 50 anos de idade que ele tinha acompanhado desde a sua admissão por paranoia, perturbações progressivas do sono e da memória, agressividade e confusão, até à sua morte 5 anos mais tarde. As alterações neuroanatômicas observadas após análise histológica do cérebro post-mortem incluem placas proteicas no parênquima cerebral e agregados neurofibrilares no meio intracelular dos neurónios (Hippius e Neundörfer, 2003).

2.2 Etiologia e manifestações clínicas

A DA é uma doença neurodegenerativa gradual e progressiva, estando associada ao declínio cognitivo, mais concretamente à degeneração dos neurónios colinérgicos.

Dentro dos fatores que podem aumentar o risco de desenvolvimento da DA, temos causas genéticas, como a presença do alelo APOE e4, mutações genéticas, que explicam a patogenia da DA particularmente a forma familiar da doença, que exhibe um padrão de herança autossómica dominante, na qual foram identificadas mutações em três genes, o gene que expressa a proteína precursora amiloide (APP) (cromossoma 21), o gene da presenilina-1 (PSEN 1) e o gene da presenilina-2 (PSEN 2) (cromossoma 14 e 1, respetivamente) (Arahamian *et al.*, 2009), ou ter um familiar de primeiro grau com a DA, o que aumenta o risco de desenvolver a doença em 10% a 30%. Os indivíduos com dois ou mais irmãos com DA de início tardio aumentam o seu risco de contrair a doença três vezes mais, em comparação com a população em geral. Para além disso, os fatores ambientais, como

traumatismos cranianos, a depressão, as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e o tabagismo são das causas mais comuns que podem também agravar o risco de desenvolver esta doença (Nicolas *et al.*, 2018).

Como já referido, o maior fator de risco é a idade. Aos 65 anos, a probabilidade de ter DA é de cerca de 3%, aumentando para mais de 30% aos 85 anos. A incidência da doença abaixo dos 65 anos é menos certa, mas as estimativas sugerem que este grupo etário representa cerca de 3% dos casos desta patologia. Embora os números globais estejam a aumentar com o envelhecimento da população, a incidência específica por idade parece estar a diminuir em vários países (Association Alzheimer's, 2019).

Alguns dos fatores que podem diminuir o risco da DA são o trabalho intelectual e o nível de escolaridade, a influência hormonal, atividades de lazer como ler ou tocar instrumentos musicais, uma dieta saudável e exercício aeróbico regular diminuem o risco de DA (Nicolas *et al.*, 2018).

A DA pode ser classificada de acordo com o momento em que a doença se manifesta e se é hereditária. A DA de início precoce ocorre a partir dos 30 anos de idade sendo esta forma extremamente rara (1% dos casos). Esta manifestação de doença deve-se maioritariamente a mutações autossómicas dominantes. A DA de início tardio representa mais de 95% dos casos e manifesta-se depois dos 65 anos. A grande maioria dos casos desta forma de doença são esporádicos e pode dever-se a genes de suscetibilidade que aumentam a vulnerabilidade dos sujeitos a determinadas agressões ambientais ou a alterações epigenéticas podendo levar ao aparecimento da doença, mas muitas vezes não há uma causa genética identificável (Talwar *et al.*, 2015; Resende *et al.*, 2020; Knopman *et al.*, 2021).

A duração média da doença é de 8 a 10 anos, no entanto, a fase pré-clínica da DA é um dos maiores desafios para a compreensão da mesma, uma vez que a patologia pode evoluir de forma despercebida durante um longo período (até 20 anos) antes da manifestação de sintomas cognitivos e comportamentais (Sheppard e Coleman, 2020).

Os sintomas da DA dependem da fase da doença, sendo esta classificada em pré-clínica, défice cognitivo ligeiro, demência leve/moderada e demência avançada, consoante o grau de comprometimento cognitivo.

Como esta doença afeta as pessoas de forma diferente, os seus sintomas duvidem-se em fases, tendo cada uma um tempo de duração também variável, ou seja, em alguns casos, os sintomas evoluem lentamente, enquanto, noutros, o agravamento é mais rápido. Em certos

casos, a sua evolução causa surtos, precedidos de períodos de estabilidade, que podem ter uma duração mais de um ano.

Na fase de déficit cognitivo ligeiro, o sintoma mais comum é a perda de memória episódica de curto prazo, com relativa preservação da memória de longo prazo, podendo também surgir perturbações do funcionamento executivo variando de subtil a significativa (Maccioni *et al.*, 2018; Zilberzwige-Tal e Gazit, 2018).

A perda de memória a curto prazo é seguida por défices na resolução de problemas, na capacidade de julgamento, na falta de motivação e na capacidade de organização, o que leva a problemas com a execução de várias tarefas e também com actividades que exigem pensamento abstrato. Posteriormente, podem surgir perturbações da linguagem e das capacidades visuoespaciais, sintomas neuropsiquiátricos como apatia, retraimento social, desinibição, agitação, psicose e deambulação.

Para além disso, é também comum nas fases intermediárias e tardias, a dificuldade em realizar tarefas motoras aprendidas (dispraxia), a disfunção olfativa, as perturbações do sono, os sinais motores extrapiramidais como a distonia, a acatisia e os sintomas parkinsonianos. Numa fase mais avançada da doença surgem os reflexos primitivos, a incontinência e a dependência total dos cuidadores (Maccioni *et al.*, 2018; Zilberzwige-Tal e Gazit, 2018).

2.3 Fisiopatologia

As características histopatológicas relatadas da DA correspondem à acumulação de formas insolúveis de A β em placas senis nos espaços extracelulares do parênquima cerebral, bem como nas paredes dos vasos sanguíneos, e à agregação intracelular da proteína Tau em tranças neurofibrilares (NFTs) nos neurónios. Estas anomalias são normalmente detetadas primeiro no tecido cerebral que envolve os lobos frontal e os lobos temporais, progredindo depois lentamente para outras zonas do neocórtex, a ritmos que variam consideravelmente consoante os indivíduos.

Em casos críticos, o A β é encontrado em todo o mesencéfalo e também no tronco cerebral inferior. A β e as NFTs são considerados os principais agentes na progressão da doença (Masters *et al.*, 2015; Tiwari *et al.*, 2019).

2.3.1 Hipótese amiloide

Como descrito anteriormente, a DA é caracterizada pela deposição de placas A β no tecido cerebral. Embora os mecanismos subjacentes da doença sejam complexos e ainda não estejam totalmente elucidados, várias linhas de evidência apoiam a “hipótese amiloide”, que

defende que a acumulação de peptídeos A β inicia uma cadeia de incidentes patológicos, incluindo a formação de NFTs e as respostas inflamatórias, resultando em neurodegeneração e, finalmente, DA (Luo e Li, 2022).

O peptídeo A β é derivado de uma proteína transmembranar que se encontra na superfície dos neurónios conhecida como APP, sendo clivada pela ação das proteases α , β e γ -secretases (Figura 1). A clivagem da APP pode ocorrer por duas vias distintas: a via amiloidogénica e a via não amiloidogénica, sendo esta última a via maioritariamente utilizada pelo organismo, na qual a APP é clivada sequencialmente pela α -secretase e pela γ -secretase formando-se minúsculos fragmentos que não são tóxicos para os neurónios (Kumar *et al.*, 2022). Na via amiloidogénica, ocorre a clivagem sequencial pela β e depois pela γ -secretase resultando em peptídeos maioritariamente com 40 ou 42 aminoácidos (A β 40, A β 42). Estes peptídeos são produzidos no interior de endossomas e libertados quando ocorre atividade neuronal. Se a sua concentração for elevada há uma maior tendência para eles se agregarem formando assim placas amiloides que se designam de placas senis e que causam toxicidade neuronal (Kumar *et al.*, 2022; Tiwari *et al.*, 2019).

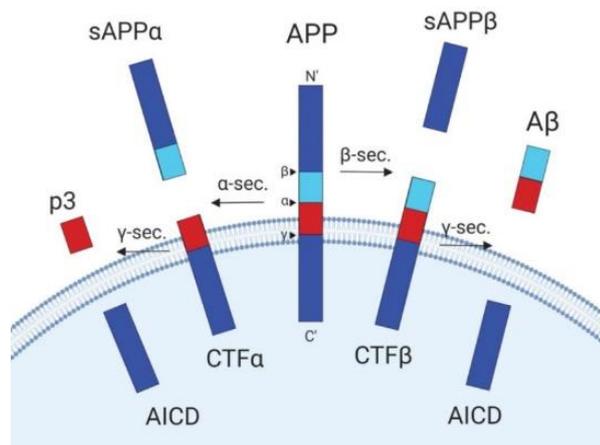


Figura 1 - Clivagem da APP (retirado de Sheppard e Coleman, 2020).

As mutações de APP agrupadas num ou perto de locais de APP processadas proteoliticamente por secretases promovem a formação do A β 42. As mutações de PSEN1 e PSEN2 demonstraram afetar diretamente a clivagem de APP pela γ -secretase e causar ganho tóxico de função para aumentar a proporção de A β 42/A β 40 (Luo e Li, 2022).

Para além da formação de amiloide, a Tau é o outro elemento-chave na DA. A tau é uma proteína solúvel responsável por manter a estabilidade dos microtúbulos ao longo dos axónios neuronais, uma estrutura do citoesqueleto essencial para o transporte intracelular

(Kumar *et al.*, 2022). Na DA, ainda em conformidade com os mesmos autores, devido à acumulação de A β extracelular, são desencadeados eventos que induzem a hiperfosforilação da tau, que faz com que esta se dissocie dos microtúbulos e se torne insolúvel formando agregados dentro dos neurónios que, por sua vez, formam pares de filamentos helicoidais torcidos, conhecidos como tranças neurofibrilares (Figura 2). A formação de NFTs ocorre primeiro no hipocampo e depois estendem-se a todo o córtex cerebral (Kumar *et al.*, 2022).

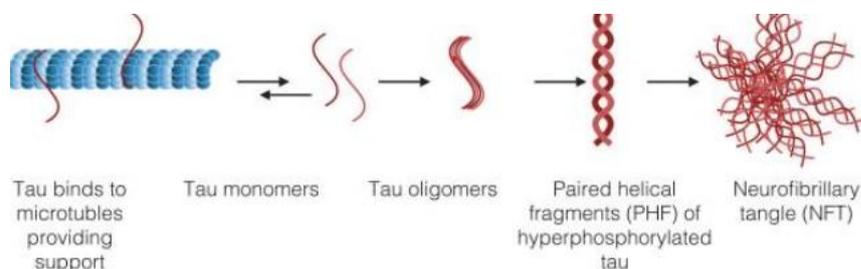


Figura 2 - Formação das tranças neurofibrilares (retirado de Sheppard e Coleman, 2020).

A tauopatia correlaciona-se com a atrofia cerebral e o declínio cognitivo nestes doentes e pensa-se ser responsável pela neurodegeneração, manifestando-se após as placas amiloides. Um estudo refere que a eliminação do gene *mapt*, que codifica a Tau, em murganhos melhorou os efeitos da sobreexpressão da APP com mutações, sugerindo que a Tau é necessária para realizar os efeitos tóxicos induzidos por amiloide (Cusulin *et al.*, 2019).

3. Diagnóstico

Em 2011, o *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) criou recomendações de diagnóstico, separadas para as fases pré-clínica, de défice cognitivo ligeiro e das fases demência da DA (McKhann *et al.*, 2011). Os progressos científicos entretanto registados levaram a uma iniciativa do NIA-AA para atualizar e unificar as diretrizes de 2011. Estes esforços resultaram na definição do Quadro de Investigação A/T/N, em que o acrónimo vem das três principais categorias de biomarcadores envolvidos na DA, nomeadamente: a amiloide, a tau e a neurodegeneração (Jack Jr. *et al.*, 2018).

Assim, a DA pode ser diagnosticada através de biomarcadores, de acordo com as categorias A/T/N que indicam a anormalidade de processos fisiológicos específicos. Por exemplo, os níveis de concentração das proteínas A β 42 e tau no líquido cefalorraquidiano (LCR) permitem inferir, respetivamente, os níveis de A β e de tau no cérebro e são importantes no diagnóstico de doentes com queixas cognitivas. Atualmente, o diagnóstico definitivo da DA só pode ser estabelecido através de biópsias *post-mortem* de tecido cerebral, com o objetivo

de encontrar placas senis no espaço extracelular e agregados de proteínas tau no espaço intracelular (Choi e Lee, 2019). Como refere Nitzsche et al. (2015),

“observa-se em exames de neuroimagem e na autópsia que há atrofia das regiões corticais, principalmente na parte medial do lobo temporal e nas áreas de associação dos lobos frontal e parietal. O peso do encéfalo em exame de autópsia está reduzido cerca de 15 a 35%. No exame microscópico, o tecido nervoso apresenta sinais do envelhecimento normal, mas com intensidade aumentada. Regista-se redução do número de neurónios, das ramificações dendríticas e das sinapses, além da formação de placas senis e aglomerados neurofibrilares.”

A avaliação clínica da progressão da demência, através da integração de marcadores clínicos, imagiológicos e biológicos, é considerada como um passo fundamental para a definição exata da patologia (Sheppard e Coleman, 2020).

Dentro das técnicas de imagiologia, as mais utilizadas para avaliar a progressão da doença são a Ressonância Magnética e a Tomografia por Emissão de Positrões (PET), sendo também adequadas para avaliar muitas alterações fisiopatológicas envolvidas na DA. Por exemplo, a deposição anormal de proteínas amiloides pode ser avaliada através da PET com o marcador radioativo 18F-Florbetapir (AV45). A acumulação de agregados neurofibrilares é quantificada por PET com o marcador 18F-Flortaucipir (AV1451). Por fim, a neurodegenerescência é indicada por atrofia cerebral em exames de ressonância magnética enquanto o hipometabolismo da glicose pode ser avaliado por PET usando 18F-Fluorodeoxiglicose (Sheppard e Coleman, 2020).

É extremamente importante encontrar um método não invasivo de diagnóstico que possa indicar o risco de desenvolver DA com alta exatidão. Tendo em conta tal objetivo e mediante os recentes avanços tecnológicos, novos biomarcadores têm sido investigados e apresentados pela comunidade científica para detetar a DA numa fase precoce (Borhani et al., 2022). Estes biomarcadores poderão ser encontrados no sangue, no plasma, no soro, na urina e na saliva. No entanto, os mesmos autores referem que, considerando a heterogeneidade entre os doentes, um único biomarcador não é suficiente para caracterizar cada paciente.

Métodos analíticos de análise de dados baseados em Inteligência Artificial já estão a ser estudados para o diagnóstico de DA, não apenas com base nos biomarcadores de fluidos biológicos, mas também em avaliações de sinais elétricos de ondas cerebrais eletroencefalograma e as capacidades da linguagem e testes de memória. Esses são desenvolvimentos promissores que podem levar a uma triagem da DA com viabilidade de execução em grandes populações (Czakó et al., 2020; Meghdadi et al., 2021).

4. Terapêuticas atuais para a Doença de Alzheimer

As estratégias de tratamento com capacidade de modificar o decurso da DA ainda estão sob extensa pesquisa. Atualmente, na Europa, existem apenas tratamentos sintomáticos para esta doença, todos para tentar contrabalançar a perturbação da neurotransmissão: os inibidores da acetilcolinesterase (donepezilo, galantamina, rivastigmina) no uso na DA leve a moderada e o antagonista do recetor NMDA, a memantina (Long e Holtzman, 2019), ambos aprovados pela FDA e pela Agência Europeia do Medicamento.

Os fármacos usados na DA e que atuam por inibição da enzima acetilcolinesterase têm propriedades que diferem ligeiramente entre si. Contudo, todos assentam no mesmo princípio de ação, ou seja, inibir a degradação de acetilcolina, para aumentar a concentração deste neurotransmissor na fenda sináptica, uma vez que a acetilcolina se encontra associada à memória e à capacidade cognitiva, protelando, deste modo, a progressão da patologia (Müller, 2007). Como já referido anteriormente, as alterações patológicas na DA envolvem vias neuronais colinérgicas que se projetam do prosencéfalo basal para o córtex cerebral e hipocampo. Acredita-se que essas vias estejam intrinsecamente envolvidas na memória, atenção, aprendizagem e outros processos cognitivos. Ao inibir a acetilcolinesterase, mais acetilcolina fica disponível para a memória e funcionamento cognitivo. Isso é eficaz no tratamento da DA, uma vez que a acetilcolina está em níveis significativamente mais baixos nestes doentes do que em pessoas com funcionamento cerebral normal.

À medida que a DA progride e os neurónios corticais são perdidos, os níveis de acetilcolinesterase diminuem progressivamente, enquanto os níveis de butirilcolinesterase aumentam. A butirilcolinesterase pode e assume a função de metabolizar a acetilcolina na sinapse, quando a acetilcolinesterase é perdida. Ao contrário dos restantes fármacos, a rivastigmina é capaz de inibir tanto a acetilcolinesterase como a butirilcolinesterase por ligação covalente a sítios ativos dessas enzimas, bloqueando a sua função, promovendo consequentemente a diminuição da degradação da acetilcolina (Müller, 2007).

Outra classe de fármacos utilizada para o tratamento sintomático da DA são os antagonistas não competitivos dos recetores NMDA, como exemplo, a memantina. Este fármaco, foi aprovado pela FDA para a DA moderada e grave. A memantina é um antagonista de baixa afinidade que, inibindo a neurotoxicidade causada pelo glutamato que ocorre à medida que os neurónios morrem durante a progressão da DA (Yiannopoulou e Papageorgiou, 2020).

A monoterapia com a memantina tem demonstrado várias vantagens a curto e a longo prazo para pessoas com DA moderada a grave, podendo também ser administrada em

combinação com um inibidor da colinesterase, pois possuem mecanismos de ação complementares (Yiannopoulou e Papageorgiou, 2020).

5. Estratégias terapêuticas em desenvolvimento para a Doença de Alzheimer

Na descoberta de fármacos, assim como no estudo da biologia de uma doença, é fundamental desenvolver modelos que recapitem os aspetos do distúrbio, a fim de se compreender a patologia e testar abordagens terapêuticas (Cusulin *et al.*, 2019).

A “hipótese amiloide” estimulou muitas estratégias de tratamento que visam reduzir A β no cérebro, mas até muito recentemente nenhuma melhorou os resultados clínicos dos doentes. Embora o aducanumabe valide a abordagem para as terapias direcionadas a A β , a etiologia complexa e multifacetada da DA impõe a necessidade de se compreender melhor os mecanismos patológicos e a identificação de alvos terapêuticos seguros e eficazes para terapêuticas combinadas da DA (Luo e Li, 2022).

Neste sentido, muitos dos esforços de desenvolvimento de fármacos concentraram-se na redução da placa senil no cérebro dos doentes, seja por imunização passiva com anticorpos terapêuticos ou reduzindo a quantidade de peptídeos A β 42 produzidos. Este último objetivo pode ser alcançado por três diferentes classes de compostos: i) inibidores da β -secretase (BACEis); ii) inibidores da γ -secretase (GSIs); e iii) moduladores da γ -secretase (GSMs). O primeiro bloqueia todas as vias amiloidogénica, levando a APP a ser processada pela α -secretase e não dando origem a A β . Os GSIs bloqueiam a produção de todas as espécies A β , levando à acumulação do fragmento do terminal carboxílico da APP. Os GSMs afetam o processamento da APP pelo complexo enzimático da gama-secretase e causam a produção de muito peptídeos curtos (A β 15 e menores), que são não tóxicos e rapidamente degradados, deixando outros substratos inalterados, como a via da Notch (Cusulin *et al.*, 2019). Os inibidores da β -secretase e os moduladores da γ -secretase deixam o equilíbrio transcricional das células praticamente inalterado, enquanto os inibidores da γ -secretase causam mudanças drásticas na expressão génica devido à inibição da via da Notch (Cusulin *et al.*, 2019).

Como já referido anteriormente, a γ -secretase consiste num complexo enzimático responsável pelo processamento final da APP, para além disso, trata-se de uma enzima essencial no que se refere ao processamento de outras proteínas, nomeadamente a proteína Notch, que regula a proliferação, o desenvolvimento, a diferenciação e a sobrevivência celular. Como tal, a inibição não específica da γ -secretase pode originar efeitos adversos

significativamente graves, sendo um obstáculo para o sucesso de ensaios clínicos (Folch *et al.*, 2018).

5.1 Inibidores de β -secretase (BACEi)

Em 1999, foi descoberta a BACE1 (beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1) que é uma aspartil protease da família da pepsina. Esta enzima é uma proteína transmembranar tipo I que se encontra abundantemente expressa no cérebro, especificamente em neurónios, oligodendrócitos e astrócitos. A nível intracelular, a BACE1 encontra-se na membrana plasmática e nos compartimentos endossomais.

A BACE1 foi identificada como a protease β -secretase que cliva a APP originando um fragmento solúvel contendo o terminal amínico (APPs β) que é libertado e um fragmento contendo o terminal carboxílico (CTF β) que continua ligado à membrana. Seguidamente, o fragmento CTF β vai ser clivado pela γ -secretase, dando depois origem a peptídeos A β cuja acumulação leva à formação de agregados cada vez maiores (Figura 3). Por este motivo, é que a clivagem da APP pela BACE1 representa uma etapa crucial na produção de A β (Hampel *et al.*, 2021).

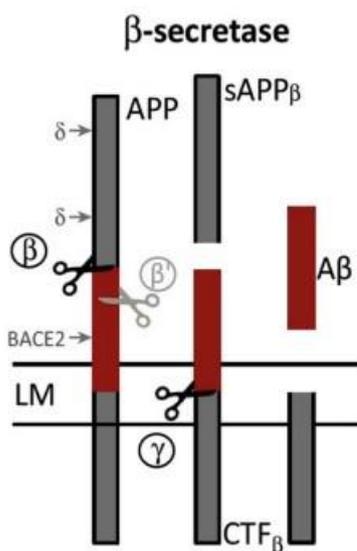


Figura 3 - Clivagem proteolítica da APP (retirado de Hampel *et al.*, 2021).

Como mencionado anteriormente, quando ocorrem mutações na APP próximas do sítio onde se dá a clivagem pela β -secretase, estas podem causar início precoce da DA ou podem ser protetoras. De facto, recentemente foram realizados vários estudos de sequenciamento do genoma e verificou-se que existia uma variante genética da APP, a mutação

islandesa (A673T) que conferia resistência bioquímica intrínseca à clivagem por BACE1. Nos portadores heterozigóticos desta mutação, em média, ocorre uma redução de 28% nos níveis plasmáticos de A β 40 e A β 42, sugerindo que uma pequena diminuição na produção de A β ao longo da vida pode ter efeitos protetores notáveis contra a DA de início tardio (Hampel *et al.*, 2021).

A BACE1 tem sido amplamente objeto de estudo no contexto da amiloidose cerebral e comprovou estar diretamente implicada na produção de A β com base em dados de vários modelos de ratinhos knockout (KO). A BACE1 tem sido um alvo farmacológico importante, com vários compostos inibidores testados em ensaios clínicos que mostraram reduzir verdadeiramente as concentrações de A β nos humanos.

Apesar das descobertas iniciais de que os ratinhos BACE1 *-/-* não apresentavam anomalias perceptíveis, estudos subsequentes revelaram que estes compreendiam fenótipos cognitivos e neuroquímicos complexos, como a hipomielinização e défice sináptico. Devido à inibição da BACE1, ocorre a diminuição do processamento doutros substratos desta enzima que se encontram associados à função sináptica, como a neuregulina 1 (NRG1), o homólogo próximo da molécula de adesão de células neuronais L1 (CHL1) ou a proteína 6 relacionada com as convulsões (SEZ6). Os défices na proteólise destes substratos podem contribuir para os fenótipos dos ratinhos BACE1 *-/-*, uma vez que são conhecidos por terem funções neuronais importantes (Barão *et al.*, 2016; Resende *et al.*, 2020).

A NRG1 ao interagir com a família dos recetores do fator de crescimento epidérmico activa cascatas de sinalização de extrema importância para o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) e plasticidade sináptica. A SEZ6 é fundamental para a ramificação dendrítica, a função sináptica normal e a coordenação motora. A CHL1 é uma molécula de adesão celular que intervém na orientação axonal e, por isso, pode influenciar a formação de sinapses (Hampel *et al.*, 2021).

No entanto, vários dos fenótipos nos animais KO resultam de défices devido à inibição do BACE1 durante o desenvolvimento e, por conseguinte, podem ser menos relevantes para o indivíduo adulto. De facto, os ratinhos em que o gene BACE1 foi eliminado em todo o corpo do adulto em grande parte não tinha o fenótipo neurológico observado na linha germinativa BACE1 KO, embora os ratinhos adultos condicionais BACE1 KO ainda apresentassem desorganização axonal na via das fibras musgosas do hipocampo (Ou-Yang *et al.*, 2018).

A supressão sequencial e aumentada de BACE1 em ratinhos adultos inverte a deposição de amiloide, reduz o hipometabolismo energético e a distrofia neurítica e melhora as funções sinápticas, o que faz com que a inibição de BACE1 seja uma estratégia terapêutica promissora até porque muitos dos fenótipos existentes nos ratinhos foram encontrados em animais BACE1 KO, o que constitui uma intervenção mais grave do que a inibição farmacológica (Ou-Yang *et al.*, 2018).

Para além do mais, uma inibição parcial da atividade do BACE1 poderá ser suficiente para precaver a patologia semelhante à DA. De facto, em ratinhos PDAPP, uma redução de 50% da expressão do gene BACE1 é suficiente para proteger contra a deposição de A β e a disfunção sináptica sem prejudicar a função cerebral (McConlogue *et al.*, 2007).

Assim, pensa-se que um ajustamento cuidadoso da dosagem de um potencial inibidor da BACE1 poderá ajudar a diminuir a produção de A β e a melhorar as funções cognitivas de pessoas com DA, minimizando, simultaneamente, os efeitos adversos baseados no mecanismo (Resende *et al.*, 2020; Hampel *et al.*, 2021).

Em ensaios clínicos randomizados em humanos, todos os inibidores da BACE1 investigados foram interrompidos por futilidade ou razões de segurança, temos como exemplo, os inibidores LY2886721 e LY3202626, Verubecestat, Lanabacestat, Atabecestat, Umibecestate. Apenas, o Elenbecestat, permaneceu em testes clínicos até setembro de 2019, quando os patrocinadores do estudo anunciaram a interrupção dos ensaios clínicos após terem sido revistos os dados provisórios de segurança (Long e Holtzman, 2019; Hampel *et al.*, 2021). Em suma, parece que o agravamento da função cognitiva e perda de peso são os possíveis efeitos adversos dos inibidores da BACE1 que foram mais frequentemente observados nos ensaios clínicos.

Para aprimorar os ensaios clínicos de inibidores da BACE1 de próxima geração, é fundamental o entendimento dos principais fatores biológicos e farmacológicos que podem explicar as altas taxas de insucesso das tentativas anteriores (Long e Holtzman, 2019; Hampel *et al.*, 2021). Neste sentido, Resende *et al.* (2020) desenvolveram novos inibidores da BACE1 que poderão colmatar algumas limitações dos compostos anteriores. Com essa finalidade, os autores citados avaliaram-nos, através de um ensaio *in vitro* sem células, utilizando o kit de ensaio de atividade BACE1 (CS0010 Sigma). Assim, foram desenvolvidas várias sequências peptídicas relacionadas com o substrato APP que foram conjugadas com o transportador TAT que permite a penetração da membrana celular e da barreira hematoencefálica. Para além disso, a fim de aumentar a estabilidade proteolítica, todos os peptídeos quiméricos foram

projetados também com D-aminoácidos resistentes às proteases na forma retroinversa (RI) para uma melhor reprodução da estrutura do peptídeo natural e com a vantagem de serem menos imunogénicos. Deste modo, espera-se que os peptídeos quiméricos possam atuar como inibidores seletivos da clivagem da APP sem interferir no processamento de outros substratos da BACE1. De seguida, Resende *et al.* (2020) usaram um sistema *in vitro* de células que expressam a APP695 humana com a mutação Sueca (células N2A-APP_{swe}). Este sistema permitiu selecionar o peptídeo quimérico mais promissor, o PEP5 (peptídeo quimérico incluindo a variante artificial da APP mutante (APP_{swe})), uma vez que ocorreu uma % de inibição da actividade da BACE1 de $88,38 \pm 3,67$, sendo superior aos outros peptídeos. Juntamente, foi selecionado o PEP 6 (forma D-RI do PEP 5) de forma a conseguir perceber-se a atividade biológica deste tipo de peptídeo. Ambos os peptídeos demonstraram inibir a atividade da BACE1, uma vez que ocorreu uma diminuição da produção endógena de A β 40 e A β 42. Seguidamente, foi avaliada a eficácia destes compostos *in vivo* utilizando ratinhos 3xTg-AD (triplo transgénico da DA) com 4 meses de idade, através de uma única administração intraperitoneal (ip) do PEP5 e PEP6 (1,25 mg/kg) ou de solução salina (controlo). Verificou-se que os peptídeos quiméricos testados diminuíram os níveis A β 40 e A β 42 no cérebro e no plasma dos ratinhos. Consequentemente, para avaliar o efeito do tratamento a longo prazo, os ratinhos 3 x Tg-AD de 4 meses de idade, foram injetados por via ip com 1,25 mg/kg de PEP5 ou PEP6 e com o controlo, durante 4 a 6 meses. Observou-se que os peptídeos quiméricos testados diminuíram a deposição de A β insolúvel no cérebro dos ratinhos e, também se verificou que não houve variações do peso corporal e do consumo alimentar destes animais. É uma vantagem em relação aos outros inibidores testados, pois era um dos efeitos adversos mais comum. Outra característica dos novos inibidores da BACE é o facto de conseguirem inibir a clivagem da APP sem afetar a proteólise de outros substratos desta enzima, como CHLI e SEZ6. Em suma, este estudo resultou na descoberta de inovadores e seletivos inibidores da BACE1 para prevenção e protelação da progressão da DA, incluindo o primeiro relato de um péptideo D-RI inibidor da BACE1 com atividade funcional (Resende *et al.*, 2020).

5.2 Inibidores da γ -secretase (GSIs)

A γ -secretase é uma aspartil protease intramembranar composta por quatro subunidades essenciais: Presenilina (PSEN), Nicastrina (NCT), *anterior pharynx-defective 1* (Aph-1) e *presenilin enhancer 2* (PEN2). A PSEN1 ou PSEN2, constitui a subunidade catalítica do complexo γ -secretase (Voytyuk *et al.*, 2018).

Os aspartatos da PSEN (PS1 e PS2) do domínio transmembranar são necessários para a endoproteólise da mesma que vai originar os fragmentos N-terminal (NTF) e C-terminal (CTF). Ambos os fragmentos permanecem associados como um heterodímero estável e são necessários para a atividade catalítica. A NCT e Aph-I são responsáveis pelo reconhecimento do substrato, tráfego e formação do complexo γ -secretase. A PEN2 facilita a proteólise de PSEN em PSEN-NTF e PSEN-CTF para ativar a γ -secretase (Luo e Li, 2022; Hur, 2022).

Após a clivagem da APP pela BACE1, o complexo da γ -secretase liga-se ao fragmento CTF β e cliva no sítio ϵ presente no domínio transmembranar libertando-se o fragmento AICD solúvel e o A β 48. O complexo γ -secretase vai clivar o A β 48 ao longo da extremidade, através de sucessivas clivagens no local γ do tipo carboxipeptidase, produzindo peptídeos sequencialmente mais curtos até ocorrer a libertação de peptídeo A β (geralmente com 38, 40 e 42 aminoácidos) (Figura 4) (Luo e Li, 2022).

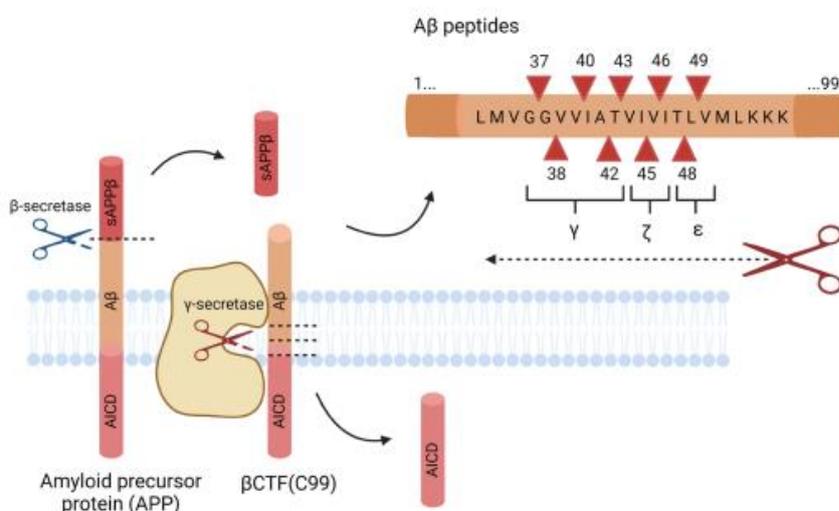


Figura 4 - Processamento da APP pela γ -secretase (retirado de Luo e Li, 2022).

A forma A β 42 é a mais propensa a agregar devido ao aumento da sua hidrofobicidade, exercida pelo seu terminal Carboxílico mais extenso (Song *et al.*, 2022).

Os monómeros de A β vão se agregar na forma de oligómeros e de protofibrilas e seguidamente em fibrilas com conformação em folha β , que são detetáveis no cérebro com DA (Figura 5) (Long e Holtzman, 2019; Voytyuk *et al.*, 2018).

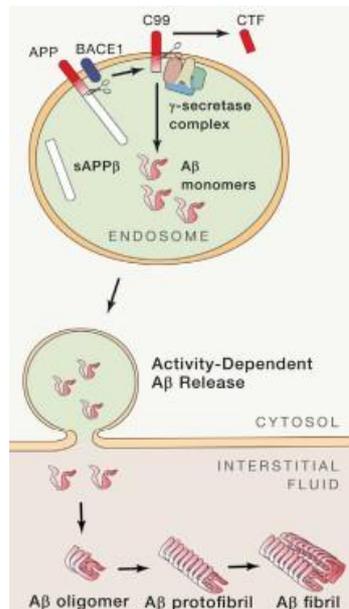


Figura 5 - Mecanismo de produção de Aβ (retirado de Long e Holtzman, 2019.)

O Avagacestat e o Semagacestat, são dois inibidores da γ -secretase, que foram testados clinicamente como terapias para a DA, e cada um deles falhou devido à falta de eficácia ou agravamento da cognição combinada com efeitos colaterais adversos limitantes da dose, como por exemplo, aparecimento do cancro da pele. Isto pode dever-se ao facto da γ -secretase atuar em diferentes substratos e clivar várias proteínas para além da APP, como por exemplo, o recetor Notch 1. Este é fundamental para o controlo da comunicação e diferenciação celular (Long e Holtzman, 2019; Yiannopoulou e Papageorgiou, 2020).

5.3 Moduladores γ -secretase (GSMs)

Desde a descoberta das enzimas responsáveis pela produção de Aβ, a sua inibição/modulação tem sido proposta como uma estratégia terapêutica lógica na DA. No entanto, a γ -secretase revelou-se, desde o início, muito problemática do ponto de vista da segurança, porque catalisa a proteólise de Aβ, mas também catalisa a proteólise de mais de 50 proteínas membranares, incluindo o Notch-1, APLP1/2, CD44, alcadeínas α , β , γ , recetores de LDL, entre outras (Wong *et al.*, 2020).

Os inibidores da γ -secretase impedem a formação de qualquer péptido Aβ ao impedirem o metabolismo da proteína APP, enquanto os moduladores desta mesma enzima alteraram o local onde a γ -secretase cliva a proteína APP. Em comparação com os GSIs, os GSMs diminuem a síntese das formas mais longas e mais tóxicas de Aβ (Aβ₄₂), tanto *in vivo* como *in vitro*, e promovem um aumento das formas mais curtas e menos tóxicas de Aβ (Aβ₃₈). Por outro lado, não há aumento da APP CTF e não há alteração da proteólise do Notch-1

(Campón Sánchez, 2017). A corroborar, Nie *et al.*, (2020) referem que os GSMs têm muitas características únicas, que incluem: reduzir a produção de A β 42; promover a produção de formas mais curtas de espécies A β (A β 38 ou A β 37); não ter efeito significativo na quantidade total de A β produzida ou na acumulação de β CTF e não ter efeito inibitório na clivagem de Notch e na clivagem de outros substratos da γ -secretase. A diminuição do processamento destes substratos, que são necessários para a sobrevivência neuronal, levou a um questionamento considerável da utilidade dos GSIs como terapia para a DA. Os GSMs mudam o processamento da APP sem intervir noutros substratos, devendo-se ao facto de conseguirem modular a atividade da clivagem no local e fazendo com que ocorra a dissociação lenta do fragmento CTF β e haja a formação de fragmentos A β mais curtos.

Os primeiros GSMs foram descobertos ao verificar que o ibuprofeno reduz os níveis de A β 42 através da modulação da atividade da γ -secretase, isto fez com que se descobrisse o R-flurbiprofeno (tarenflurbil), uma molécula com atividade GSM, mas sem efeitos inibitórios na atividade da ciclooxigenase. Apesar de esta molécula ser promissora, acabou por falhar na fase 3 de um ensaio clínico por não demonstrar melhorias na cognição e devido à redução da concentração de A β 42 no SNC não ter sido significativa. Existem outros GSMs promissores que ainda podem ser uma solução viável e que estão a ser desenvolvidos de forma a poderem ser testados em ensaios clínicos num futuro próximo (Long e Holtzman, 2019).

5.4 Imunização ativa e passiva dirigida à patologia amiloide

Recentemente emergiram estratégias de imunoterapia para a DA, permitindo que a imunidade seja obtida através de imunização ativa ou passiva. A imunização ativa envolve a administração de vacinas com antígenos específicos ou componentes antigénicos específicos que irão estimular o sistema imunitário a produzir diferentes anticorpos (anticorpos policlonais) com várias especificidades. A imunidade passiva envolve a introdução de anticorpos monoclonais exógenos: mAbs (Cruz e Oliveira, 2022).

Nas últimas décadas, a imunoterapia tem sido muito discutida como estratégia terapêutica para a DA, com a investigação científica a centrar-se na procura de terapias modificadoras da doença (DMT), utilizando principalmente mAbs, muitos deles já em desenvolvimento clínico (Gklinos *et al.*, 2021). A imunidade passiva tem ganho mais atenção desde então, enquanto para as estratégias de imunidade ativa existem ainda alguns desafios a enfrentar, tais como a produção de anticorpos com especificidades contra o A β e a possibilidade de produção de auto-anticorpos em idosos, resultando numa resposta autoimune (Abeyasinghe *et al.*, 2020). No entanto, a imunidade passiva também apresenta alguns

desafios: quando são administrados anticorpos com especificidade antigénica, a imunidade fornecida é temporária e para doses elevadas são descritos eventos ARIA (*amyloid related imaging abnormalities*), como no caso do Gantenerumab (Klein *et al.*, 2019). Por isso, serão necessárias reiteradas administrações e os custos de produção serão elevados (Gklinos *et al.*, 2021).

Apesar de todos estes desafios, em junho de 2021, a FDA aprovou o Aducanumab, um anticorpo monoclonal que se liga seletivamente a agregados solúveis de oligómeros e a conformações de fibrilas insolúveis de placas A β no cérebro, para doentes com DA numa fase inicial com base na sua capacidade de reduzir as placas amiloides cerebrais, existindo já dois outros anticorpos que também contribuem para a redução de placas amiloides, o lecanemab e o donanemab, os quais produziram recentemente resultados clínicos encorajadores (Imbimbo *et al.*, 2023). O Lecanemab (Leqembi[®]), em janeiro de 2023, foi aprovado pela FDA, através da *Accelerated Approval Pathway*, uma vez que este anticorpo reduziu os indicadores de patologia amiloide quando administrado numa fase inicial e diminuiu ligeiramente o declínio cognitivo e da capacidade funcional durante as avaliações cognitivas (Hoy, 2023). O Donanemab está em processo de aprovação (Constantino, 2023).

Imbimbo *et al.* (2023) conjecturam que os anticorpos monoclonais que visam as protofibrilas, fibrilas ou placas A β podem melhorar o desempenho cognitivo no início da DA, aumentando os níveis de A β solúvel libertados através da destabilização de agregados de A β existentes.

Um estudo clínico demonstrou que os efeitos adversos do aducanumab em monoterapia são os seguintes: cefaleias, confusão, delírio, alteração do estado mental, desorientação, tonturas, anomalias da visão e náuseas - sendo a cefaleia a mais comum (13%). Também podem ocorrer reações de hipersensibilidade quando o aducanumab é administrado por perfusão (Padda e Parmar, 2023).

Não se limitando a tratar os sintomas da doença, as imunoterapias passivas são os medicamentos mais recentes que visam e influenciam a progressão da doença, o que poderá melhorar a vida de milhões de doentes de Alzheimer.

6. Combinação de inibidores das secretases com um anticorpo anti-A β

As abordagens terapêuticas para a prevenção ou redução da patologia amiloide são atualmente um dos principais objetivos da investigação sobre a DA. Entre os agentes

explorados em ensaios clínicos encontram-se os anticorpos anti-peptídeo A β e os inibidores das secretases (Jacobsen *et al.*, 2014). Neste âmbito, os mesmos autores realizaram um estudo com ratinhos transgênicos APPLondon que receberam tratamento com o anticorpo anti-A β gantenerumab e o inibidor BACE RO5508887, quer como tratamento em regime de monoterapia quer em regime combinado. O tratamento teve como objetivo avaliar a eficácia na progressão amiloide. O tratamento combinado com ambos o composto aumentou significativamente o efeito anti amiloide. O efeito do tratamento combinado foi mais pronunciado na redução da carga e do número de placas amiloides, o que sugere uma inibição efetiva da formação de novas placas. Além disso, foi observado um aumento significativo da eliminação de placas amiloides pré-existentes quando o gantenerumab foi coadministrado com RO5508887 em comparação com os mono-tratamentos. Estes resultados demonstram que a combinação destes dois agentes direcionados a diferentes etapas da cascata amilóide aumenta significativamente a atividade redutora da amilóide.

Os mesmos autores concluem que estes dados apoiam a intervenção precoce e a utilização do tratamento combinado como uma opção para futuros ensaios clínicos, de forma, a aumentar o benefício terapêutico esperado do tratamento antiamilóide na DA.

7. Conclusão

A DA é a forma mais comum de demência e pode contribuir para um número significativo dos casos. Em todo o mundo, cerca de 50 milhões de pessoas sofrem de demência e prevê-se que esse número mais do que triplique até 2050, à medida que a população envelhece. Esta doença leva à deterioração cognitiva e perda de memória, resultando na incapacidade dos doentes de realizar as atividades diárias mais simples, exigindo um prestador de cuidados.

Atualmente existem quatro medicamentos aprovados pela FDA que atuam sobre os sintomas da DA: donepezilo, rivastigmina, galantamina e memantina. Estes fármacos não têm a capacidade de alterar a progressão da doença, apenas aliviam temporariamente os sintomas e melhoram a função cognitiva dos doentes (Abeyasinghe *et al.*, 2020). No entanto, estas abordagens farmacológicas não são suficientes para o tratamento da DA, sendo necessário dispor de terapêuticas capazes de modificar o decurso da doença e de atuar diretamente nas alterações patológicas. Com este objetivo, a investigação clínica tem-se centrado no desenvolvimento de DMTs para atrasar a progressão da DA.

A maior parte dos ensaios com fármacos direcionados para A β falharam. Por esse motivo, Zhang *et al.*, (2023) referem que a aprendizagem com estes fracassos será benéfica para a conceção de melhores abordagens terapêuticas. São necessários biomarcadores para identificar doentes com DA pré-clínica, para que um tratamento como a terapêutica baseada em mecanismos moleculares de doença possa prevenir ou atrasar a progressão da mesma. Referem que a terapêutica que vise diferentes mecanismos e patologias deverá ser direcionada por biomarcadores e personalizada para a pessoa com DA. Esperam que estas soluções possam abrir caminho para a exploração e desenvolvimento de uma terapêutica mais refinada baseada em A β para a DA.

Em suma, na minha opinião, uma possível estratégia terapêutica para retardar a progressão da doença é a utilização dos inibidores da BACE1 e inibidores da γ -secretase numa fase inicial da DA, em monoterapia ou combinação, para modular os níveis de A β , e numa fase posterior a utilização gradual dos anticorpos. No entanto, devido à toxicidade e fraca eficácia da terapêutica com inibidores das secretases que é demonstrada em vários ensaios clínicos, tem sido desaconselhado o seu uso para terapêutica combinatória.

8. Bibliografia

- ABEYSINGHE, A. A. D. T.; DESHAPRIYA, R. D. U. S.; UDAWATTE, C. - Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. **Life Sciences**..ISSN 00243205. 256(2020) 117996. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117996.
- APRAHAMIAN, Ivan; MARTINELLI, José Eduardo; YASSUDA, Mônica Sanches - Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**. (2009) 27-35.
- ASSOCIATION ALZHEIMER'S - 2019 Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimer's & dementia**..ISSN 1552-5260. 15:3 (2019) 321-387.
- BARÃO, Soraia *et al.* - BACE1 Physiological Functions May Limit Its Use as Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. **Trends in Neurosciences**..ISSN 0166-2236, 1878-108X. 39:3 (2016) 158-169. doi: 10.1016/j.tins.2016.01.003.
- BORHANI, Niloofar *et al.* - A deep learning approach to predict inter-omics interactions in multi-layer networks. **BMC bioinformatics**.. ISSN 1471-2105. 23:1 (2022) 53. doi: 10.1186/s12859-022-04569-2.
- BRUIJN, Renée FAG De; IKRAM, M. Arfan - Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. **BMC Medicine**.. ISSN 1741-7015. 12:1 (2014) 130. doi: 10.1186/s12916-014-0130-5.
- CAMPÓN SÁNCHEZ, Pablo - Regulación de la Gamma-Secretasa en la enfermedad de Alzheimer. **Cuadernos del Tomás**.. ISSN 1889-5328. 9 (2017) 97-105.
- CARVALHO, Pedro Silva - **Demências e falhas de memória**, atual. 27 mai. 2020. [Consult. 4 abr. 2023]. Disponível em <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/demencias-falhas-de-memoria>.
- CHOI, Jun-Ho; LEE, Jong-Seok - EmbraceNet: A robust deep learning architecture for multimodal classification. **Information Fusion**.. ISSN 1566-2535. 51(2019) 259-270. doi: 10.1016/j.inffus.2019.02.010.
- CONSTANTINO, Annika Kim - **Eli Lilly expects FDA decision on Alzheimer's treatment donanemab by the end of the year**, atual. 17 jul. 2023. [Consult. 5 set. 2023]. Disponível em <https://www.cnbc.com/2023/07/17/alzheimers-eli-lilly-expects-fda-decision-on-donanemab-by-year-end.html>.

- CRUZ, Maria Teresa; OLIVEIRA, Catarina - Anti-Amyloid- β Monoclonal Antibodies: Recent Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**. 13:3 (2022) 17-29.
- CUSULIN, Carlo *et al.* - Gamma secretase modulators and BACE inhibitors reduce A β production without altering gene expression in Alzheimer's disease iPSC-derived neurons and mice. **Molecular and Cellular Neuroscience**.. ISSN 10447431. 100(2019) 103392. doi: 10.1016/j.mcn.2019.103392.
- CZAKÓ, Cecilia *et al.* - Retinal biomarkers for Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment and dementia (VCID): implication for early diagnosis and prognosis. **GeroScience**.. ISSN 2509-2723. 42:6 (2020) 1499-1525. doi: 10.1007/s11357-020-00252-7.
- FOLCH, J. *et al.* - Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: Strategies for combating β -amyloid protein. **Neurologia**.. ISSN 2173-5808. 33:1 (2018) 47-58. doi: 10.1016/j.nrl.2015.03.012.
- GKLINOS, Panagiotis *et al.* - Monoclonal Antibodies as Neurological Therapeutics. **Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)**.. ISSN 1424-8247. 14:2 (2021) 92. doi: 10.3390/ph14020092.
- GOLDBERG, I. *et al.* - Microembolism, silent brain infarcts and dementia. Vascular Dementia 2011. **Journal of the Neurological Sciences**.. ISSN 0022-510X. 322:1 (2012) 250-253. doi: 10.1016/j.jns.2012.02.021.
- HAMPEL, Harald *et al.* - The β -Secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. **Biological Psychiatry**.. ISSN 00063223. 89:8 (2021) 745-756. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.02.001.
- HIPPIUS, Hanns; NEUNDÖRFER, Gabriele - The discovery of Alzheimer's disease. **Dialogues in Clinical Neuroscience**.. ISSN null. 5:1 (2003) 101-108. doi: 10.31887/DCNS.2003.5.1/hhippius.
- HOY, Sheridan M. - Lecanemab: First Approval. **Drugs**.. ISSN 1179-1950. 83:4 (2023) 359-365. doi: 10.1007/s40265-023-01851-2.
- HUR, Ji-Yeun - γ -Secretase in Alzheimer's disease. **Experimental & Molecular Medicine**.. ISSN 2092-6413. 54:4 (2022) 433-446. doi: 10.1038/s12276-022-00754-8.
- IADECOLA, Costantino - The pathobiology of vascular dementia. **Neuron**.. ISSN 1097-4199. 80:4 (2013) 844-866. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008.

- IMBIMBO, Bruno P. *et al.* - Role of monomeric amyloid- β in cognitive performance in Alzheimer's disease: Insights from clinical trials with secretase inhibitors and monoclonal antibodies. **Pharmacological Research**.. ISSN 1096-1186. 187(2023) 106631. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106631.
- JACK JR., Clifford R. *et al.* - NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia**.. ISSN 1552-5279. 14:4 (2018) 535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- JACOBSEN, Helmut *et al.* - Combined treatment with a BACE inhibitor and anti-A β antibody gantenerumab enhances amyloid reduction in APPLondon mice. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience**.. ISSN 1529-2401. 34:35 (2014) 11621-11630. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1405-14.2014.
- JAGUST, William - Untangling vascular dementia. **The Lancet**. United Kingdom.. ISSN 1474-547X. 358:9299 (2001) 2097-2098. doi: 10.1016/S0140-6736(01)07230-0.
- KLEIN, Gregory *et al.* - Gantenerumab reduces amyloid- β plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: a PET substudy interim analysis. **Alzheimer's Research & Therapy**.. ISSN 1758-9193. 11:1 (2019) 101. doi: 10.1186/s13195-019-0559-z.
- KNOPMAN, David S. *et al.* - Alzheimer disease. **Nature Reviews Disease Primers**.. ISSN 2056-676X. 7:1 (2021) 33. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y.
- KUMAR, Anil *et al.* - Alzheimer Disease. Em **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 [Consult. 5 set. 2023]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>.
- LONG, Justin M.; HOLTZMAN, David M. - Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. **Cell**.. ISSN 00928674. 179:2 (2019) 312-339. doi: 10.1016/j.cell.2019.09.001.
- LUO, Joanna E.; LI, Yue-Ming - Turning the tide on Alzheimer's disease: modulation of γ -secretase. **Cell & Bioscience**.. ISSN 2045-3701. 12:1 (2022) 2. doi: 10.1186/s13578-021-00738-7.
- MACCIONI, Ricardo B. *et al.* - Alzheimer's Disease in the Perspective of Neuroimmunology. **The Open Neurology Journal**.. ISSN 1874-205X. 12:2018) 50–56. doi: 10.2174/1874205X01812010050.

- MASTERS, Colin L. *et al.* - Alzheimer's disease. **Nature Reviews Disease Primers**.. ISSN 2056-676X. 1:1 (2015) 15056. doi: 10.1038/nrdp.2015.56.
- MCCONLOGUE, Lisa *et al.* - Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. **The Journal of Biological Chemistry**.. ISSN 0021-9258. 282:36 (2007) 26326-26334. doi: 10.1074/jbc.M611687200.
- MCKHANN, Guy M. *et al.* - The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**.. ISSN 1552-5279. 7:3 (2011) 263-269. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
- MEGHADADI, Amir H. *et al.* - Resting state EEG biomarkers of cognitive decline associated with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **PloS One**.. ISSN 1932-6203. 16:2 (2021) e0244180. doi: 10.1371/journal.pone.0244180.
- MÜLLER, Thomas - Rivastigmine in the treatment of patients with Alzheimer's disease. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**.. ISSN 1176-6328. 3:2 (2007) 211-218. doi: 10.2147/ndt.2007.3.2.211.
- NICOLAS, Gaël *et al.* - Somatic variants in autosomal dominant genes are a rare cause of sporadic Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association**.. ISSN 1552-5279. 14:12 (2018) 1632-1639. doi: 10.1016/j.jalz.2018.06.3056.
- NIE, Pengju; VARTAK, Abhishek; LI, Yue-Ming - γ -Secretase inhibitors and modulators: Mechanistic insights into the function and regulation of γ -Secretase. **Seminars in Cell & Developmental Biology**.. ISSN 1096-3634. 105(2020) 43-53. doi: 10.1016/j.semcdb.2020.03.002.
- NITZSCHE, Bárbara Oliveira; MORAES, Helena Providelli De; JÚNIOR, Almir Ribeiro Tavares - Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. 25:2 (2015) 237-243. doi: 10.5935/2238-3182.20150043.
- OU-YANG, Ming-Hsuan *et al.* - Axonal organization defects in the hippocampus of adult conditional BACE1 knockout mice. **Science Translational Medicine**.. ISSN 1946-6242. 10:459 (2018) eaao5620. doi: 10.1126/scitranslmed.aao5620.

- PADDA, Inderbir S.; PARMAR, Mayur - Aducanumab. Em **StatPearls** [S.I.]: StatPearls Publishing, 2023 [Consult. 3 set. 2023]. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573062/>.
- RESENDE, Rosa *et al.* - New BACE1 Chimeric Peptide Inhibitors Selectively Prevent A β PP- β Cleavage Decreasing Amyloid- β Production and Accumulation in Alzheimer's Disease Models. **Journal of Alzheimer's Disease**.. ISSN 13872877, 18758908. 76:4 (2020) 1317-1337. doi: 10.3233/JAD-200381.
- SETAKIS, Efrosini *et al.* - Representiveness of subset of the general practice research database (GPRD) linked to other data sources. Em **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**. [S.I.]: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA, 2010
- SHEPPARD, Olivia; COLEMAN, Michael - Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. Em HUANG, XUDONG (Ed.) - **Alzheimer's Disease: Drug Discovery**. Brisbane (AU): Exon Publications, 2020 [Consult. 4 set. 2023]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566126/>. ISBN 978-0-645-00170-9
- SONG, Chuli; ZHANG, Tianyu; ZHANG, Yingjiu - Conformational Essentials Responsible for Neurotoxicity of A β 42 Aggregates Revealed by Antibodies against Oligomeric A β 42. **Molecules (Basel, Switzerland)**.. ISSN 1420-3049. 27:19 (2022) 6751. doi: 10.3390/molecules27196751.
- TALWAR, Puneet *et al.* - Dissecting Complex and Multifactorial Nature of Alzheimer's Disease Pathogenesis: a Clinical, Genomic, and Systems Biology Perspective. **Molecular Neurobiology**.. ISSN 1559-1182. 53:7 (2015) 4833-4864. doi: 10.1007/s12035-015-9390-0.
- TIWARI, Sneham *et al.* - Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. **International Journal of Nanomedicine**. . ISSN 1178-2013. 14 (2019) 5541-5554. doi: 10.2147/IJN.S200490.
- VOYTYUK, Iryna; DE STROOPER, Bart; CHÁVEZ-GUTIÉRREZ, Lucía - Modulation of γ - and β -Secretases as Early Prevention Against Alzheimer's Disease. **Biological Psychiatry**.. ISSN 00063223. 83:4 (2018) 320-327. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.001.
- WONG, Eitan; FROST, Georgia R.; LI, Yue-Ming - γ -Secretase Modulatory Proteins: The Guiding Hand Behind the Running Scissors. **Frontiers in Aging Neuroscience**.. ISSN 1663-4365. 12(2020) 614690. doi: 10.3389/fnagi.2020.614690.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – **Dementia**, atual. 15 mar. 2023. [Consult. 20 mar. 2023]. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.

YIANNOPOULOU, Konstantina G.; PAPAGEORGIOU, Sokratis G. - Current and Future Treatments in Alzheimer Disease: An Update. **Journal of Central Nervous System Disease**.. ISSN 1179-5735, 1179-5735. 12(2020) 117957352090739. doi: 10.1177/1179573520907397.

ZHANG, Yun *et al.* - Amyloid β -based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future. **Signal Transduction and Targeted Therapy**.. ISSN 2059-3635. 8:1 (2023) 1-26. doi: 10.1038/s41392-023-01484-7.

ZILBERZWIGE-TAL, Shai; GAZIT, Ehud - Go with the Flow - Microfluidics Approaches for Amyloid Research. **Chemistry – An Asian Journal**.. ISSN 1861-471X. 13:22 (2018) 3437–3447. doi: 10.1002/asia.201801007.