



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bruno Manuel Ferreira de Sousa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Biomarcadores do fluído cerebrospinal no diagnóstico da doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Olga Simões, da Dra. Cláudia Silvestre e do Professor Doutor Ricardo Ferreira, apresentados à faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Bruno Manuel Ferreira de Sousa

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Biomarcadores do fluído cerebrospinal no diagnóstico da doença de Alzheimer” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Olga Simões, da Dra. Cláudia Silvestre e do Professor Doutor Ricardo Ferreira, apresentados à faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação de provas públicas de Mestrado Integrado e Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020

Declaração de autoria:

Eu, Bruno Manuel Ferreira de Sousa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015243484, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de estágio e Monografia intitulada “Biomarcadores do fluido cerebrospinal no diagnóstico da doença de Alzheimer” apresentados à faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro, que este Documento é um trabalho original e 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, 16 de outubro de 2020.

A handwritten signature in blue ink that reads "Bruno Manuel Ferreira de Sousa". The signature is written in a cursive style and is underlined.

(Bruno Manuel Ferreira de Sousa)

Agradecimentos

À Dra. Olga Simões pela ajuda, gentileza e apoio constantes durante o meu estágio.

À Dra. Cláudia Silvestre e aos restantes membros da Farmácia de Celas pelo infinito espírito de equipa, sentido de responsabilidade e, acima de tudo, por todos os conhecimentos transmitidos.

Ao Professor Doutor Ricardo Ferreira pela orientação e disponibilidade durante a realização desta monografia.

À Phartuna – Tuna de Farmácia de Coimbra por todas as incríveis experiências e desafios proporcionados durante estes 5 anos. A minha segunda família.

Ao Santana e ao Espincho, eternos companheiros.

Aos restantes 4 membros do mais abrasado grupo de jogos de tabuleiro.

Aos melhores colegas de casa.

Aos meus mais fiéis amigos e colegas, por todas as incríveis memórias que, tal como eles, nunca serão esquecidas.

Ao meu Pilar.

Aos meus pais por todo o apoio.

A todos vós o meu mais sincero obrigado!

Índice

CAPÍTULO I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM DISTRIBUIÇÃO GROSSISTA DE MEDICAMENTOS

ABREVIATURAS	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. ANÁLISE SWOT	9
2.1 PONTOS FORTES (STRENGTHS)	9
2.1.1 Farmacêutico como diretor técnico	9
2.1.2 Sistema de Gestão de Qualidade	9
2.1.3 Relação com as farmácias	10
2.1.4 Dimensão da empresa	11
2.2 PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)	11
2.2.1 Objetificação do medicamento.....	11
2.2.2 Baixa necessidade e aplicabilidade de conhecimentos científicos.....	12
2.3 OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)	12
2.3.1 Aplicação dos conhecimentos das boas práticas de distribuição	12
2.3.2 Extrapolação de conhecimentos para farmácia comunitária	12
2.3.3 Nova regulação de dispositivos médicos e dispositivos médicos <i>in vitro</i>	12
2.4 AMEAÇAS (THREATS)	13
2.4.1 Necessidade de farmacêuticos	13
2.4.2 Formação em logística, gestão e recursos humanos	13
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	14
BIBLIOGRAFIA	15

CAPÍTULO II - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA .. 16

ABREVIATURAS

1. INTRODUÇÃO	18
2. ANÁLISE SWOT	19
2.1 PONTOS FORTES (STRENGTHS)	19
2.1.1 Plano de estágio	19
2.1.2 Localização	20
2.1.3 Filosofia <i>Kaizen</i>	20
2.1.4 Prestação de serviços	21
2.1.5 Preparação de Medicamentos Manipulados.....	21
2.2 PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)	22
2.2.1 Restrições derivadas da COVID-19	22

2.2.2 Falta de formação em algumas áreas específicas	22
2.3 OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)	23
2.3.1 Novo Módulo de Atendimento.....	23
2.3.2 <i>Marketing</i> : Uma nova realidade.....	23
2.4 AMEAÇAS (THREATS)	24
2.4.1 Medicamentos Esgotados.....	24
2.4.2 Produtos disponíveis fora da farmácia	24
3. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
BIBLIOGRAFIA	26
CAPÍTULO III – MONOGRAFIA “BIOMARCADORES DO FLUÍDO CÉREBROESPINAL NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER”	
ABREVIATURAS	28
RESUMO	29
ABSTRACT	30
1. PREÂMBULO	31
2. DOENÇA DE ALZHEIMER	32
2.1 Mecanismos moleculares da doença	32
2.2 Fisiopatologia/Neuropatologia	33
2.3 Diagnóstico	39
2.4 Principais biomarcadores como critérios de diagnóstico	39
2.5 Líquido Cefalorraquidiano	40
2.5.1 Beta Amilóide	41
2.5.2 Proteínas tau.....	42
2.6 Sensibilidade e especificidade dos biomarcadores no LCR	43
3. MÉTODOS ANALÍTICOS USADOS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	43
Ressonância Magnética	44
Tomografia por emissão de positrões (PET)	46
PERSPETIVAS FUTURAS	47
CONCLUSÃO	48
BIBLIOGRAFIA	50

CAPÍTULO I

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM DISTRIBUIÇÃO GROSSISTA DE MEDICAMENTOS



ABREVIATURAS

- BPD** Boas práticas de distribuição
- DT** Diretor técnico
- GAP** Gabinete de apoio personalizado
- SGQ** Sistema de gestão da qualidade

I. INTRODUÇÃO

Atualmente, com a enorme evolução do mercado farmacêutico, um importante elo entre as farmácias comunitárias e hospitalares e a indústria, é a distribuidora grossista. As farmácias comunitárias necessitam de diversos produtos de saúde e medicamentos em tempo útil e as cooperativas farmacêuticas como a PLURAL – Cooperativa Farmacêutica, CRL, referida ao longo do relatório apenas como Plural, foram criadas para responder a esta necessidade.

A Plural é o resultado da fusão de três cooperativas da região centro, Cofarbel, CRL e Farcentro, CRL na Farbeira, CRL no ano de 2006. É uma empresa com mais de 40 anos de história que apresenta sede em Coimbra e tem mais armazéns distribuídos pelo território nacional, em Faro, Montijo, Covilhã, Maia e Caldas da Rainha. A missão desta é armazenar e distribuir produtos de saúde e medicamentos nas melhores condições, no menor tempo.

Sendo uma distribuidora grossista uma das possibilidades profissionais de um farmacêutico, escolhi realizar o meu primeiro estágio curricular na Plural, uma vez que, a partir desta conseguia adquirir conhecimentos na área da distribuição e perceber ainda toda a logística envolvida desde a indústria à farmácia.

O presente relatório de estágio foi desenvolvido através de uma análise SWOT, salientando os pontos fortes (S - *Strenghts*), pontos fracos (W - *Weaknesses*), oportunidades (O - *Opportunities*) e ameaças (T - *Threats*) do estágio em farmácia comunitária realizado de 13 de janeiro até 6 de março.

Tabela I – Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">- Farmacêutico como diretor técnico.- Sistema de gestão de qualidade.- Relação com as farmácias.- Dimensão da empresa.	<ul style="list-style-type: none">- Objetificação do medicamento.- Baixa necessidade e aplicabilidade de conhecimentos científicos.
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">- Aplicação dos conhecimentos das boas práticas de distribuição.- Extrapolação de conhecimentos para farmácia comunitária.- Nova regulação de dispositivos médicos e dispositivos médicos <i>in vitro</i>.	<ul style="list-style-type: none">- Necessidade de farmacêuticos.- Formação em logística, gestão e recursos humanos.

2. ANÁLISE SWOT

2.1 PONTOS FORTES (STRENGTHS)

2.1.1 Farmacêutico como diretor técnico

Um armazém de distribuição por grosso, como a Plural, é obrigado a ter um diretor técnico (DT) que seja farmacêutico¹, uma incontestável exigência uma vez que um armazém grossista dispõe em armazenamento milhões de embalagens de medicamentos. O farmacêutico é o mestre do medicamento e, como tal, sabe e compreende todas as imposições colocadas aos mesmos na forma como são armazenados. No primeiro contacto com a empresa, foi-me logo demonstrado como estas condições impostas, tanto pelos titulares de autorização de introdução no mercado como pelo INFARMED, I.P, eram respeitadas. Existia controlo da humidade, temperatura e luz em pontos estratégicos, eram também separados produtos químicos não compatíveis entre si e as substâncias controladas eram separadas e guardadas num armário fechado.

Um DT numa empresa de distribuição é encarregue de inúmeras funções relativas ao medicamento, mas não sendo possível estar em todo o lado ao mesmo tempo, este delega funções que outros trabalhadores realizam sob a supervisão e responsabilidade do DT e, acima de tudo, ao abrigo das Boas Práticas de Distribuição (BPD). Como farmacêutico, o DT sabe e compreende igualmente as BPD, fazendo também parte do seu trabalho transmitir esses conhecimentos aos operadores logísticos e aos restantes trabalhadores de outros departamentos, através de formações.

Ao distribuidor por grosso é também exigido que mantenha um sistema de gestão de qualidade (SGQ)¹ e é tarefa do DT manter este sistema para que todas as atividades, fases críticas do processo e responsabilidades estejam claramente descritas.

Todas estas funções permitem ao DT estar ligado a toda a equipa, empresa, clientes e autoridades reguladoras, demonstrando assim toda a responsabilidade e importância de um farmacêutico numa empresa de distribuição grossista.

2.1.2 Sistema de Gestão de Qualidade

O SGQ é um género de manual que descreve a organização, as tarefas e as responsabilidades dos seus colaboradores e da empresa, com vista a melhorar o seu desempenho geral e ainda criar sistemas de melhoria contínua. A obediência a este manual é imposta a todos os trabalhadores.

Durante o meu estágio, foi-me proposto o desafio de atualizar certos documentos do SGQ. No princípio, todos os meus conhecimentos sobre um SGQ ou sobre as normas ISO 9001 que o regiam eram mínimos, causando-me algum desconforto em iniciar esta tarefa, mas rapidamente a DT explicou como funcionavam, dando-me ainda acesso a diversos documentos que me auxiliaram neste processo de interiorização de novos conhecimentos. Com a progressão do meu trabalho, também evoluiu o meu conhecimento e rapidamente me apercebi das suas vantagens.

Uma norma certificada como a ISO 9001, utilizada pela Plural, ajuda na planificação de todas as suas atividades e processos, e ainda assegura que estes sejam providos dos recursos necessários, tanto materiais como humanos. Garante também que todos os fatores de risco dos processos sejam identificados e retificados, criando assim um sistema de melhoria contínua. Esta norma afeta não só as atividades internas da empresa, mas também as atividades com os seus fornecedores e clientes.

Esta tarefa permitiu-me consolidar certos conhecimentos previamente adquiridos e ainda alcançar outros relativos à empresa e à importância da realização de um SGQ para a contínua obtenção de melhores resultados.

2.1.3 Relação com as farmácias

Os clientes são cruciais a qualquer empresa e, por isso, é sempre necessário desenvolver uma relação forte e saudável para que possamos saber e atender as necessidades dos mesmos. Na Plural, satisfazer as necessidades dos seus clientes é máxima prioridade e uma das estratégias para promover essa premissa é o desenvolvimento da proximidade e familiaridade com as farmácias comunitárias.

Durante o meu estágio apercebi-me que as farmácias e a Plural estão constantemente em contacto através do gabinete de atendimento personalizado (GAP), do gabinete de reclamações e devoluções e também através do motorista que se desloca às farmácias para entregar os produtos. Estes três são fulcrais no desenvolvimento de relações mais intimistas entre as farmácias e o seu distribuidor.

As farmácias estão sempre em contacto com GAP para pedir informações sobre a disponibilidade no mercado de certos medicamentos, esclarecimento de dúvidas e requisição de medicamentos. O gabinete de reclamações e devoluções, tal como o nome indica, permite às farmácias devolver medicamentos ou produtos com curtos prazos de validade, danificados e até mesmo produtos de baixa rotação nas farmácias, de uma forma rápida e simples. Em relação às entregas, esta é a ocasião em que as farmácias mais vezes se encontram cara a cara

com um membro da empresa e o comportamento deste, subconscientemente, transparece a empresa. No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de estar presente e de trabalhar nos dois gabinetes, e ainda de acompanhar uma rota de entregas, onde foi claro e admirável o tipo de relação de confiança que era estabelecida com os clientes.

2.1.4 Dimensão da empresa

A Plural é uma empresa de distribuição de medicamentos que, apesar da sua sede se situar na região centro, mais especificamente em Eiras, a sua área de atuação é bem mais extensa a nível nacional, albergando armazéns em Faro, Montijo, Covilhã, Caldas da Rainha e Maia.

Ao realizar o meu estágio na sede da empresa, apercebi-me rapidamente da enorme vantagem que isso acarretava. Pude perceber a dimensão da empresa, a quantidade de trabalhadores que acolhe, os vários cargos e a imensa logística da empresa e das suas rotas de distribuição.

2.2 PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)

2.2.1 Objetificação do medicamento

Nesta segunda fase da cadeia do medicamento, a distribuição farmacêutica, o medicamento perde um pouco o seu propósito e torna-se simplesmente um objeto com determinadas características de armazenamento e distribuição.

Como estagiário, a trabalhar diretamente com o medicamento no armazém, as tarefas que podia realizar eram limitadas. O meu contributo era resumido aos abastecimentos de canais de máquinas automatizadas, enchimento de baques com o auxílio de um aparelho de radiofrequência, realização de inventários, verificação de validades e triagem de produtos aceites pelo departamento de reclamações.

Todas as tarefas descritas acima são de grande importância e responsabilidade, mas rapidamente se tornaram monótonas. Esta monotonia, aliada ao facto de grande parte das vezes o medicamento ser só mais um número no aparelho de radiofrequência, faz com que a percepção deste durante o estágio se tornasse completamente diferente da realidade que acompanhamos durante os cinco anos de curso.

2.2.2 Baixa necessidade e aplicabilidade de conhecimentos científicos

É exigido aos distribuidores grossistas, pelo INFARMED, I.P., que o DT seja farmacêutico, já que é o profissional que apresenta mais conhecimentos acerca do medicamento. Acompanhando a DT ao longo do meu estágio, apercebi-me que apesar do farmacêutico ser a pessoa mais indicada para este cargo, o mesmo não exige a aplicação dos seus conhecimentos científicos no dia-a-dia, fazendo com que este se tenha de adaptar a uma nova realidade profissional, que passa mais pela gestão.

2.3 OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)

2.3.1 Aplicação dos conhecimentos das boas práticas de distribuição

Durante a minha passagem pela Plural, foi-me oferecida a oportunidade de trabalhar, em conjunto com a DT, numa formação de BPD. O meu objetivo era recolher o máximo de informação sobre este tema e sintetizá-lo da melhor forma possível, com a linguagem adequada, para que pudesse ser incluído numa formação para os trabalhadores que nunca a receberam, desde chefes de departamento até trabalhadores de logística.

Com este desafio, pude consolidar conhecimentos adquiridos sobre as BPD e ainda colocar esses conhecimentos à prova de forma prática.

2.3.2 Extrapolação de conhecimentos para farmácia comunitária

Ao exercer o meu estágio numa distribuidora grossista tive a vantagem de estar em contacto direto com diversos produtos de saúde e medicamentos, o que possibilitou um aumento de conhecimento nesse domínio. Sendo este o meu primeiro estágio curricular, pude perceber a importância destes distribuidores perante as farmácias comunitárias, facilitando o seu trabalho, visto que conseguem adquirir diversos produtos de forma rápida e eficaz.

Neste estágio, tive a regalia de observar o funcionamento das entradas e saídas de encomendas, como são tratadas as reclamações e devoluções e ainda como armazenar e gerir *stocks* corretamente. A participação direta nestas atividades traduziu-se em vantagens, uma vez que grande parte dos procedimentos são similares aos das farmácias comunitárias.

2.3.3 Nova regulação de dispositivos médicos e dispositivos médicos *in vitro*

Um outro desafio proposto pela DT foi a realização de uma pequena formação sobre a nova regulação de dispositivos médicos e dispositivos médicos *in vitro* que entrou em vigor em maio de 2017, com um período de transição que terminava em maio de 2020 para os dispositivos médicos² e em maio de 2022 para os dispositivos médico *in vitro*³.

Com esta tarefa pude adquirir e consolidar conhecimentos sobre estes regulamentos e o que traziam de novo para a área de distribuição grossista.

2.4 AMEAÇAS (THREATS)

2.4.1 Necessidade de farmacêuticos

Sendo a Plural uma distribuidora farmacêutica e sendo também uma das possibilidades para realizar um estágio curricular, seria de esperar que este fosse um local onde um farmacêutico tivesse diversas oportunidades dentro da empresa. No entanto, concluí rapidamente que nas distribuidoras grossistas, a necessidade de um farmacêutico é restringida em termos de número. Os farmacêuticos ocupam o cargo de DT, como é imposto pelo INFARMED, sendo apenas necessário um por cada armazém. No caso da Plural, o diretor geral, é igualmente farmacêutico.

Esta falta de farmacêuticos pode ser uma ameaça quer para nós, quer para o setor da distribuição grossista, uma vez que o farmacêutico é o especialista do medicamento e poderia auxiliar este setor de diversas formas, como naquelas relacionados com o mercado farmacêutico.

2.4.2 Formação em logística, gestão e recursos humanos

Com o tempo que passei com a DT e assimilando todo o seu trabalho, rapidamente me apercebi da necessidade desta em perceber e aplicar conhecimentos relacionados com gestão, logística e recursos humanos. Numa distribuidora grossista, é necessário ter já alguns conhecimentos dentro dessas áreas, uma vez que vamos estar constantemente a gerir produtos, equipamentos e acima de tudo, pessoas.

Tendo como objetivo final a valorização do farmacêutico e a importância de conhecimentos ligados à gestão na indústria farmacêutica, na distribuição grossista, e nas farmácias comunitárias, seria uma mais-valia poder obter esses conhecimentos durante o curso, como por exemplo através de uma disciplina opcional.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como farmacêutico, as saídas profissionais são vastas, e realizar o estágio numa distribuidora grossista como a Plural foi uma excelente oportunidade para entender um pouco mais aquilo que um farmacêutico pode fazer no seu futuro profissional e experienciar diretamente mais uma etapa pela qual o medicamento passa.

Esta é uma área onde a quantidade de farmacêuticos necessários é mínima, mas mesmo assim continua a ser uma na qual podemos consolidar conhecimentos e colocá-los em prática. Foi com enorme entusiasmo que trabalhei diretamente com o medicamento em todas as fases do seu percurso, dentro do armazém, na atualização do SGQ e nas formações de BPD, dispositivos médicos e dispositivos médicos *in vitro*. Tudo isto permitiu-me consolidar conhecimentos e ainda adquirir novos, que certamente me elevam como profissional.

Neste estágio, apercebi-me que a nossa aplicação e extensão de conhecimentos é muito diversa e complexa. Numa empresa de distribuição grossista, um DT é responsável inúmeras tarefas que lhe permitem assegurar a conformidade e qualidade do medicamento, ainda que não diretamente. Notei também a importância de possuir uma educação que não passe só pela transmissão de conhecimentos, mas também pelo ensino que incida na busca proativa de aprendizagem, para que nos seja possível adaptar a qualquer circunstância e valorizar aquilo que de certa forma nos define como farmacêuticos.

BIBLIOGRAFIA

1. GOVERNO DE PORTUGAL - **Deliberação nº 047/CD/2015**. Diário da República. 2015) I–30.
2. PARLAMENTO EUROPEU - **Regulamento (UE) 2017/745 Do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017**. Jornal Oficial da União Europeia. 2013:2 (2017) 175.
3. PARLAMENTO EUROPEU - **Regulamento (UE) 2017/746 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 relativo aos dispositivos médicos para diagnóstico in vitro**. Jornal Oficial da União Europeia. 2013:2 (2017) 176–332.

CAPÍTULO II

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA



farmáciadecelas

ABREVIATURAS

FC Farmácia de Celas

MNSRM Medicamentos não sujeitos a receita médica

PIM Preparação individualizada da medicação

I. INTRODUÇÃO

O estágio curricular em farmácia comunitária integra-se no plano de estudos do quinto ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Para muitos de nós, este é o contacto inaugural da realidade de uma farmácia comunitária. Esta experiência nem sempre corresponde às nossas expectativas pessoais ou até mesmo da sociedade. Apesar de todas as valências que um farmacêutico adquire e as inúmeras possibilidades em que pode prosseguir na sua vida profissional, ainda existem muitos membros da comunidade que pensam que um farmacêutico possui o papel de simples vendedor, sendo cada vez mais necessário mostrar a sua qualidade, profissionalismo, responsabilidade e ética¹.

O ano atípico de 2020 proporcionou, de forma menos afortunada, situações e experiências que me preparam para situações menos prováveis, mas possíveis, demonstrando que devemos sempre procurar evoluir para nos conseguirmos adaptar, sempre da melhor forma, a todas as realidades possíveis que o futuro nos possa trazer.

O meu estágio curricular foi realizado na Farmácia de Celas (FC), sob a orientação da Diretora Técnica, Dra. Cláudia Silvestre, que juntamente com a restante equipa, foram parte fulcral na minha integração e desenvolvimento rumo à excelência e profissionalismo que já é intrínseca deste grupo de trabalho. O presente relatório de estágio foi desenvolvido através de uma análise SWOT, salientando os pontos fortes (S - *Strenghts*), pontos fracos (W - *Weaknesses*), oportunidades (O - *Opportunities*) e ameaças (T - *Threats*) do estágio em farmácia comunitária realizado de 5 de maio até 31 de agosto.

Tabela I – Análise SWOT

Pontos Fortes	Pontos Fracos
<ul style="list-style-type: none">- Plano de Estágio.- Localização.- Filosofia Kaizen.- Prestação de serviços.- Preparação de Manipulados.	<ul style="list-style-type: none">- Restrições derivadas ao COVID-19.- Falta de formação em algumas áreas específicas.

Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">- Novo módulo de atendimento.- <i>Marketing</i>: Uma nova realidade.	<ul style="list-style-type: none">- Medicamentos esgotados.- Produtos disponíveis fora da farmácia.

2. ANÁLISE SWOT

2.1 PONTOS FORTES (STRENGTHS)

2.1.1 Plano de estágio

O estágio curricular foi o meu primeiro verdadeiro contacto com a realidade de um farmacêutico comunitário. A abordagem inicial, bem como todo o plano de estágio, foram fulcrais para criar excelentes condições de integração. O “Manual de Acolhimento” redigido pela FC foi perfeito para expor toda a organização e funcionamento da farmácia de uma forma sintetizada e eficaz.

Fui logo apresentado a toda a equipa da FC, constituída por cinco elementos: Dra. Cláudia Silvestre (proprietária e Diretora Técnica), Dra. Catarina Moreira (Farmacêutica Adjunta Substituta), Dra. Rita Teixeira (Farmacêutica), Cristina Melo (Técnica de Farmácia) e Isabel Marques (Auxiliar de Limpeza). Rapidamente deu para perceber que toda a equipa se rege pelos mesmos valores, rigor, competência e qualidade, sempre focada em tornar-se uma referência em todos os serviços que possui.

O meu plano de estágio foi estruturado de modo a que cada etapa constituísse uma base indispensável à seguinte. Primeiramente, como já eram conhecidas as funcionalidades básicas do sistema informático Sifarma 2000[®], as tarefas abrangiam tudo o que nos fizesse familiarizar com os produtos existentes na farmácia, desde receção de encomendas e arrumação destas, a tarefas relacionadas com a logística interna da farmácia.

Após este período de *backoffice*, os atendimentos começaram a ser o próximo objetivo. Devido à pandemia vivida atualmente, esta fase, que por norma se inicia com a visualização de atendimentos, teve de ser reestruturada. Iniciei esta fase com o aprofundamento das funcionalidades do Sifarma 2000[®] e ainda do Novo Módulo de Atendimento. Em momentos mais oportunos, eram-nos também instruídas orientações sobre como proceder em relação a medicamentos sujeitos a receita médica e ainda diretrizes sobre produtos de saúde e bem-estar e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), como e quando os aconselhar. Quando o panorama começou a melhorar, comecei a assistir a atendimentos e, sempre que possível, a realizar alguns sempre com alguém responsável por perto. Com o decorrer das semanas, comecei por fim a realizar atendimentos sozinho, sempre seguro de que em caso de necessidade estaria por perto um elemento com mais experiência que me auxiliasse.

Atender sozinho ao balcão exige uma enorme responsabilidade, profissionalismo e confiança. Foram estes atributos que foram sendo inculcados em mim durante todo o percurso, desde as funções de *backoffice* até a um atendimento independente.

2.1.2 Localização

Em 1957, foi fundada a Farmácia Montes Claros localizada, na altura, na Rua António José de Almeida. Com o passar do tempo, a mesma foi renomeada e realocada. Hoje, é conhecida como FC e encontra-se na Estrada Coselhas, uma localização beneficiada pelo estacionamento frontal e lateral e ainda por se encontrar junto às vias de acesso ao Hospital CHUC, Hospital Pediátrico, Hospital da Luz e CUF.

A sua localização moldou a Farmácia de uma forma dinâmica, tornando-a adaptada a clientes habituais e de passagem. Os utentes de passagem, de saída de um dos hospitais próximos, provenientes de vários pontos do país, apoiaram a minha formação por apresentarem situações diversas, permitindo-me ampliar o meu conhecimento em áreas distintas. Os utentes habituais, contribuíram também na minha evolução. Com eles, mostrou-se sempre mais fácil, dependendo das situações, aconselhar e descrever certos produtos, como MNSRM e produtos de saúde e bem-estar.

Esta dualidade de utentes, derivada principalmente da sua localização, foi deveras importante na minha formação, permitindo-me desenvolver conhecimento, capacidades comunicativas e sociais e ainda ampliar a minha experiência.

2.1.3 Filosofia Kaizen

De origem japonesa, esta filosofia, que começou por ser implementada em várias empresas japonesas depois da Segunda Guerra mundial, encontra-se atualmente por todo o mundo, nas mais diversas áreas, como nas farmácias. Esta metodologia reflete-se em práticas que recaem na melhoria contínua de procedimentos diários, ampliando a produtividade e reduzindo e/ou eliminando os desperdícios aumentando assim a rentabilidade.

Devido a toda a situação atípica que estamos a atravessar, apesar de me terem dado uma breve explicação sobre a metodologia *Kaizen* e de a ver em prática em vários procedimentos, não tive a oportunidade de assistir a uma reunião, durante as minhas primeiras semanas de estágio. Quando tive essa oportunidade, percebi ainda melhor todo o funcionamento da mesma na FC. Reuniões de curta duração, orientadas por um placar *Kaizen* devidamente organizado, em que é feito um pequeno relatório oral sobre o ponto de situação das tarefas de cada elemento da equipa, alertas gerais, discussão de estratégias, objetivos e

atribuição de novas tarefas. Isto permite uma distinta organização interna onde a comunicação se torna chave para o crescimento da farmácia.

2.1.4 Prestação de serviços

A FC oferece aos seus utentes um conjunto de serviços que se focam na melhoria da sua qualidade de vida. Exemplos destes serviços são entregas ao domicílio, consultas de podologia, fotodepilação, consultas de nutrição, preparação individualizada da medicação (PIM), administração de vacinas, medição da tensão arterial e parâmetros bioquímicos como glicémia, colesterol e triglicéridos.

Apesar de alguns destes serviços se encontrarem suspensos quando comecei o meu estágio, gostaria de destacar outros que auxiliaram bastante os membros da comunidade. Um destes serviços foi as entregas ao domicílio. Uma vez que muitos utentes se encontram integrados dentro de grupos de risco para a COVID-19, e para estes a insegurança e o medo continuam sempre presentes no dia-a-dia, as entregas da FC disponibilizavam um serviço que permitia que estes utentes não se expusessem a riscos desnecessários. Um outro serviço é o de PIM, que consiste na preparação quinzenal da medicação, através de *blisters* característicos, agrupando os medicamentos em função do momento do dia que devem ser administrados. Este apresentou uma mais-valia para todos os utentes que com esta adversidade tiveram dificuldades em ser acompanhados na toma dos seus medicamentos, traduzindo-se numa melhoria da sua qualidade de vida.

2.1.5 Preparação de Medicamentos Manipulados

A preparação de medicamentos manipulados é mais um serviço presente na FC, cujo propósito é dar resposta a uma terapêutica individualizada do doente quando as indústrias farmacêuticas não apresentam uma solução já disponível no mercado. Com a evolução destas indústrias, cada vez menos se recorre a este serviço, uma vez que estas foram desenvolvendo novas formas e formulações farmacêuticas para tentar satisfazer o maior número de necessidades.

As preparações mais comuns na FC são as preparações de uso pediátrico e veterinário. Durante o meu estágio foi-me dada a oportunidade de participar na preparação destes medicamentos, destacando uma solução oral de Propranolol a 5%. A iniciação à preparação foi realizada com os cálculos relativos a esta preparação, seguida da confirmação dos mesmos pela farmacêutica responsável. Seguidamente foi necessário o preenchimento de uma ficha de preparação onde constam informações como o nome do utente e do médico que prescreveu, as matérias-primas a utilizar e os respetivos lotes e validades, as condições de armazenamento,

validade e também o cálculo do preço. Posteriormente, iniciei a preparação sempre com supervisão da responsável. Por último foi necessário dar baixa das matérias-primas utilizadas e elaborar o rótulo.

2.2 PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)

2.2.1 Restrições derivadas da COVID-19

A situação pandémica que vivemos impôs diversas reservas aos atendimentos e aos serviços fornecidos pelas farmácias, afetando diretamente o meu estágio. Quando o iniciei em maio, o estado de emergência já estava terminado, mas ainda nos encontrávamos sob a imposição de diversas regras e restrições.

O açambarcamento por parte dos utentes durante os meses de fevereiro e março, que fez com que estes não precisassem de renovar a sua medicação dentro dos meses que se seguiriam, a diminuição do número de balcões de atendimento, a restrição do número de pessoas dentro da farmácia, são exemplos de situações que diminuiriam significativamente o fluxo de utentes na farmácia, diminuindo também o número de diferentes atendimentos e aconselhamentos que poderia ter realizado.

Em relação aos serviços, a medição de parâmetros bioquímicos e a administração de vacinas não foram muito solicitados por parte dos utentes. Tive a oportunidade de ver a medição de parâmetros bioquímicos e realizar pelo menos uma medição da pressão arterial. Infelizmente não foi possível visualizar a administração de uma vacina.

Realço que o ponto fraco não foi não ter passado por diversas situações diferentes, mas apenas estas não terem sido em número suficiente para que conseguisse consolidar todo o conhecimento adquirido.

2.2.2 Falta de formação em algumas áreas específicas

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é um curso muito abrangente. No entanto, apesar de sairmos com bases em diversas áreas, a nível de farmácia de oficina existem domínios nos quais saímos um pouco com défice de conhecimento.

Na área dos medicamentos veterinários, assim com na de dermofarmácia e cosmética, apesar de ser uma temática já abordada no nosso curso, os conteúdos não se adequaram muito à realidade, causando alguma dificuldade nos primeiros tempos em que contactamos com o mundo profissional. De salientar que área da dermofarmácia e cosmética tem evoluído

dentro da nossa faculdade, o que é benéfico tendo em conta a sua importância no mundo atual.

Este ano, estas lacunas a nível de formação associaram-se à diminuição do número de formações complementares disponíveis.

2.3 OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)

2.3.1 Novo Módulo de Atendimento

É conhecido que o sistema informático utilizado pelas farmácias é o Sifarma 2000®, mas quando iniciei o meu estágio na FC apercebi-me logo que eles utilizavam um outro sistema, o Novo Módulo de Atendimento.

Esta foi seguramente uma grande oportunidade, não só por poder utilizar uma ferramenta que certamente se encontrará em todas as farmácias no futuro, mas também, por conseguir utilizar os dois sistemas em simultâneo, utilizando os pontos fortes de cada um para realizar um atendimento de qualidade.

2.3.2 Marketing: Uma nova realidade

Nos dias de hoje é clara a necessidade de qualquer espaço, incluindo as farmácias, se adaptarem à nova realidade digital. A FC rapidamente se apercebeu disso e desenvolveu diversas estratégias nas quais tive o entusiasmo de participar.

Ao longo da minha passagem pela farmácia, vários desafios foram sendo lançados com o objetivo de dinamizar as redes sociais da farmácia.

Posto isto, fui trabalhando em alguns cartazes e textos, de carácter informativo e comercial. Para a aplicação direta recorri ao *software* utilizado pela farmácia, mais precisamente o Novo Módulo de Atendimento, que apresenta nas suas funcionalidades a capacidade para desenvolver uma *newsletter*. A desenvolvida pela FC tem como intuito a divulgação de serviços e campanhas da farmácia, promoções e ainda conteúdos de carácter informativo.

Estes tipos de desafios propostos pela farmácia obrigaram-me a desenvolver um conjunto de *soft skills*, no qual dou destaque à criatividade, que certamente me trarão vantagens no futuro.

2.4 AMEAÇAS (THREATS)

2.4.1 Medicamentos Esgotados

Medicamentos esgotados nas farmácias é uma realidade com a qual já me tinha deparado no meu estágio de verão. Este ano, com a enorme afluência às farmácias nos primeiros meses, e tendo em conta todas as indústrias que foram afetadas a nível de produção e distribuição, acreditava que esta situação poderia ter piorado imenso. Quando iniciei o meu estágio, esta questão encontrava-se mais controlada que o esperado, estando alguns medicamentos esgotados, mas sendo possível arranjar uma solução.

Esta problemática afeta diretamente o utente, pois vê-se impossibilitado de adquirir a sua medicação e, por vezes, mesmo existindo uma outra solução, uma substituição do medicamento atual por um genérico disponível no mercado, este nem sempre é aceite pelo mesmo. Esta questão afeta também farmácias como a FC que, para além dos utentes regulares, também recebe muitos ocasionais derivado a sua proximidade aos hospitais. Estes facilmente, pela falta do medicamento, saem da farmácia, impedindo esta de cumprir o seu principal objetivo, auxiliar o utente. Isto afeta diretamente a farmácia a nível económico e também indiretamente, pois estes utentes podem sair da farmácia com uma ideia errada em relação a uma das maiores bases da mesma, um atendimento de qualidade.

2.4.2 Produtos disponíveis fora da farmácia

O incremento significativo dos chamados “espaços de saúde”, por norma localizados nas grandes superfícies comerciais, e das lojas *online*, apresentam uma forte ameaça as farmácias. Estas, derivado a um elevado número de vendas a nível nacional e algumas até a nível mundial, tornam-se competidores ferozes a nível económico.

Quando se trata de produtos de saúde, bem-estar e MNSRM, a facilidade em obter produtos à distância de um clique, sem a devida ponderação, é desmedida. Isto obrigou a uma resposta por parte da FC, dinamizando o seu *marketing* digital, a forma como cede os seus produtos, como as entregas ao domicílio, e ainda enaltecer aquilo pela qual é mais conhecida, um atendimento e aconselhamento de qualidade.

Com o aumento exponencial deste tipo de espaços e do comércio *online* é imprescindível dar ênfase à realidade de que a obtenção de produtos numa farmácia não está só relacionada com a compra do produto, mas também com um aconselhamento profissional e qualificado que permitirá a sua correta utilização aliada à obtenção de melhores resultados.

Este tipo de aconselhamento é muito difícil de obter nestes “espaços de saúde”, muito menos em plataformas digitais.

3. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante todo o nosso curso, vamos obtendo todos os conhecimentos necessários para nos tornarmos bons profissionais, mas só quando realizamos o nosso estágio profissional é que somos verdadeiramente colocados à prova para que os possamos pôr em prática da forma mais correta e profissional. Este ano, sinto que fui ainda mais posto à prova. Toda esta pandemia revelou com clareza a importância e o valor de um farmacêutico comunitário. Eu, como futuro farmacêutico, não poderia estar abaixo destes padrões, sendo obrigado a melhorar a cada dia, em prol da comunidade.

Durante estes 4 meses de estágio, os meus conhecimentos e a interligação que fazia entre eles eram constantemente postos à prova, e após o seu término, consigo perceber a minha evolução a nível profissional e pessoal em diversas áreas.

Penso que todos nós somos afetados pelas pessoas e pelo ambiente que nos rodeia e, numa observação final, sinto-me lisonjeado em ter realizado o meu estágio na FC, por toda a equipa e por todo o profissionalismo que me permitiu evoluir, exigindo sempre o melhor de mim. Aproveito assim para agradecer a toda a equipa por todas as bases, princípios e orientações, transmitidas ao longo do meu estágio, que certamente me farão chegar longe na minha carreira profissional.

BIBLIOGRAFIA

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. 1998) 1-9.

CAPÍTULO III

MONOGRAFIA

**“BIOMARCADORES DO FLUÍDO CÉREBROESPINAL NO
DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER”**

ABREVIATURAS

ADRDA	<i>Alzheimer's Disease and Related Disorders Association</i>
APOE4	Apoproteína E4
Aβ	β -amilóide
COX-2	Cicloxigenase-2
DA	Doença de Alzheimer
DAOD	Doença de Alzheimer e outras demências
DCL	Défice cognitivo ligeiro
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
eRM	RM estrutural
FAD	<i>Familiar Alzheimer's Disease</i>
FDG	Fluorodesoxiglicose
fRM	RM funcional
IL-1β	Interleucina-1 β
iNOS	Óxido nítrico sintase
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
NFL	Neurofilamentos de cadeia leve
NIA-AA	<i>National Institute on Aging and Alzheimer's Association</i>
NINCDS	<i>American National Institute of Neurological and Communicative Disorders</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	Termografia por emissão de positrões
PPA	Proteína precursora de amilóide
PSENI	Presenilina 1
PSEN2	Presenilina 2
p-Tau	Tau fosforilada
RM	Ressonância magnética
RMP	Rede de modo padrão
RNS	Espécies reativas de nitrogénio
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SAD	<i>Sporadic alzheimer's disease</i>
SNC	Sistema nervoso central
TNF-α	Necrose tumoral alfa
t-Tau	Tau total

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa irreversível bastante complexa onde, mesmo nos dias de hoje, a sua etiologia ainda não está bem definida. Com o aumento da esperança média de vida e com a inexistência de uma cura ou um tratamento que retarde a sua progressão, prevê-se que esta doença se torne cada vez mais prevalente.

Tendo em conta as características da doença, que influenciam fortemente a qualidade de vida dos doentes, e o seu impacto socioeconómico, diversos estudos e esforços têm sido desenvolvidos de modo a obter diagnósticos capazes de reconhecer a doença ainda no seu estado precoce.

O líquido cefalorraquidiano tem um papel importante na doença de Alzheimer, uma vez que apresenta uma interação direta com o fluído intersticial e, ao recolher produtos do metabolismo cerebral, auxilia no diagnóstico e no decorrer da sua evolução.

Nesta monografia são analisados vários mecanismos da doença de Alzheimer, biomarcadores e métodos imagiológicos que permitem auxiliar o diagnóstico e acompanhar a progressão da mesma.

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer, biomarcadores, líquido cefalorraquidiano, métodos, tau, beta-amilóide.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a very complex irreversible neurodegenerative disease where, even today, its etiology is still not well-defined. With the increase in average life expectancy and the lack of a cure or treatment that slows down its progression, this disease is expected to become increasingly prevalent.

Bearing in mind the characteristics of the disease that strongly influence the quality of life of patients and its socioeconomic impact, several studies and efforts have been carried out in order to develop diagnoses capable of recognizing the disease at an early stage.

The cerebrospinal fluid carries out a significant role in this diagnosis since it has a direct interaction with the interstitial fluid, collecting products of the brain metabolism, therefore helping the diagnosis and the evolution of Alzheimer's disease.

In this monograph, various mechanisms of Alzheimer's disease, biomarkers, and imaging methods are analysed which help to diagnose and watch its progression.

Keywords: Alzheimer's disease, biomarkers, cerebrospinal fluid, methods, tau, beta-amyloid.

I. PREÂMBULO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma forma de doença cerebral, um distúrbio neurodegenerativo progressivo, crónico, que se pensa ter início cerca de 20 anos antes dos sintomas, com alterações cerebrais impercetíveis ao indivíduo, afetando regiões do cérebro envolvidas na memória e aprendizagem, como o córtex cerebral e o hipocampo^{1,2}. A progressão desta doença varia consideravelmente entre os indivíduos, e mesmo já tendo sido descrita pela primeira vez há muitos anos^{3,4}, a sua origem e a sua patogénese primária ainda não foram totalmente compreendidas.

A DA é a causa mais comum de demência em todo o mundo e em caso de dúvida em relação às diferenças entre estas duas designações é importante perceber que a demência é um termo geral para um grupo particular de sintomas. Os sintomas característicos da demência passam pela memória, pensamento, linguagem e até realização de atividades quotidianas. A demência pode ter várias causas e a DA é a mais comum.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou que existam cerca de 50 milhões de pessoas com demência em todo o mundo, número que se prevê que aumente para os 82 milhões em 2030 e para os 152 milhões em 2050. Dentro destes números de casos, 60% a 70% derivam da DA⁵. Em Portugal, a *Alzheimer Europe* aponta para que existam mais de 194 mil pessoas com demência e que os casos continuem a aumentar atingindo os 322 mil casos até 2037⁶.

A DA é afetada por componentes genéticos e também ambientais e requer biomarcadores e métodos confiáveis e exatos que permitam fazer um diagnóstico precoce competente para que ações preventivas possam ser postas em prática. A DA ainda não tem cura nem existem fármacos que impeçam a progressão desta, apenas é possível atenuar a componente sintomatológica⁷.

O objetivo deste trabalho consiste em explicar os mecanismos fisiopatológicos atualmente descritos para a DA, assim como demonstrar a importância dos biomarcadores e métodos de análise imagiológica que permitam não só um preciso diagnóstico da DA como uma monitorização da progressão desta doença neurodegenerativa.

2. DOENÇA DE ALZHEIMER

2.1 Mecanismos moleculares da doença

A DA pode dividir-se em dois subtipos: a *Familiar Alzheimer's Disease* (FAD) que é conhecida como a forma familiar ou forma genética autossômica dominante e a *Sporadic Alzheimer's disease* (SAD) também conhecida como forma não hereditária ou esporádica. Embora se identifique a FAD como de início precoce e a SAD como de início tardio, as duas são clinicamente indistinguíveis⁸. O percurso destes dois subtipos é ilustrado pela Figura 1.

A FAD inicia-se antes dos 65 anos de idade e é o subtipo da DA que menos população afeta, representando apenas cerca de 1% a 5% de todos os casos da doença. A causa desta doença é conhecida e é atribuída a mutações genéticas na proteína precursora amilóide (PPA), proteína da qual deriva o péptido β -amilóide ($A\beta$), e nas proteínas Presenilina 1 (PSEN 1) e Presenilina 2 (PSEN2), proteínas que influenciam a clivagem da PPA em $A\beta$. Quando as mutações ocorrem nestas últimas duas, o $A\beta$ produzido tem características que propiciam a sua agregação, quando a mutação ocorre na PPA, o $A\beta$ pode ser sobreproduzido⁹.

A SAD inicia-se depois dos 65 anos e já pode relacionar-se com 95% a 99% de todos os casos de DA. O desenvolvimento da SAD está relacionado com a expressão da apoproteína E4 (APOE4), que desempenha funções no transporte de moléculas hidrofóbicas como lípidos e colesterol¹⁰. Este subtipo também pode ser provocado por alterações de natureza epigenética onde a sequência do ácido desoxirribonucleico não é afetada, como fatores ambientais e stress¹¹.

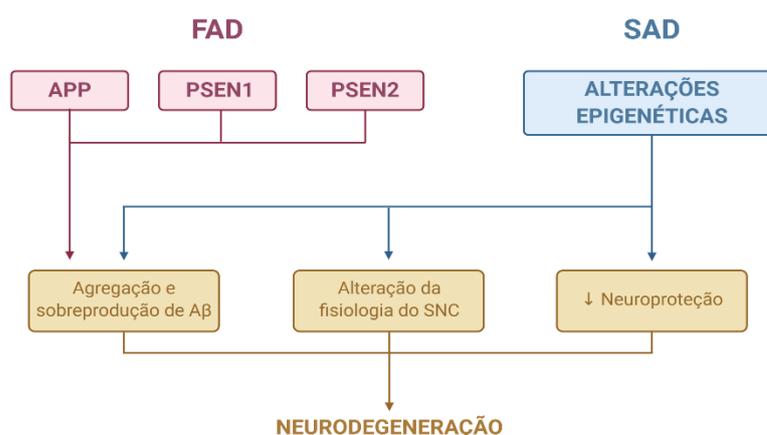


Figura 1 - Ilustração esquemática das alterações e consequências na FAD e SAD. Imagem adaptada de ¹²

Apesar destas diferenças, ambos os subtipos de DA são comparáveis nos perfis de biomarcadores.

A DA pode também evoluir de outra condição médica, como o déficit cognitivo ligeiro (DCL). O DCL, tal como o nome indica, é definido pela perda das capacidades cognitivas numa dimensão superior à esperada em relação à idade e pode ser a indicação mais precoce do desenvolvimento de demência. Estes indivíduos têm uma maior probabilidade de desenvolver a DA, mas nem todas as pessoas com DCL a desenvolvem¹³.

2.2 Fisiopatologia/Neuropatologia

Um cérebro adulto contém cerca de 86 mil milhões de neurónios, cada um com longas ramificações e extensões permitindo assim a conexão entre estes. Estas conexões, chamadas sinapses, permitem que sinais químicos fluam rapidamente pelas redes neuronais, criando assim a base celular de memórias, sensações, emoções, pensamentos, movimentos e capacidades².

O cérebro de uma pessoa com DA vai progressivamente sofrendo uma deterioração associada à morte de neurónios em regiões relevantes, revelando alterações macro e microscópicas.

A nível macroscópico destaca-se a degeneração no hipocampo e no córtex cerebral e ainda uma acumulação de LCR, que tem como consequência uma hipertrofia ventricular por compensação, ao longo do desenvolvimento da patologia, como demonstra a **Figura 2**^{15;16}.

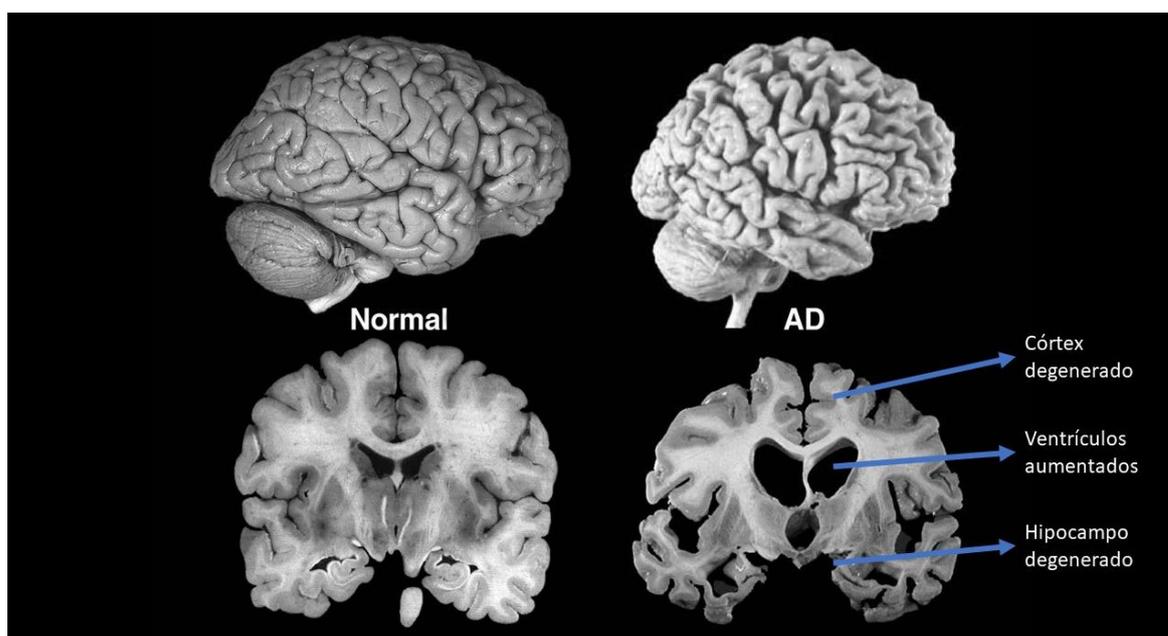


Figura 2 - Representação das alterações significativas no cérebro DA: degeneração do córtex, aumento dos ventrículos e degeneração do hipocampo.

Microscopicamente a DA, como demonstrado na **Figura 3**, é caracterizada pela acumulação de fragmentos insolúveis da proteína A β e pela agregação de microtúbulos de proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau) em emaranhados neurofibrilares¹⁷. A deposição e acumulação de placas β -amilóide a nível extracelular iniciam-se previamente às alterações neurofibrilares e a sua maioria tem origem nos lobos frontal e temporal do neocórtex e também em estruturas do sistema límbico. Contrariamente, os emaranhados neurofibrilares e a degeneração neuronal têm origem nos lobos temporais mediais e no hipocampo, progredindo depois para outras áreas do neocórtex¹,

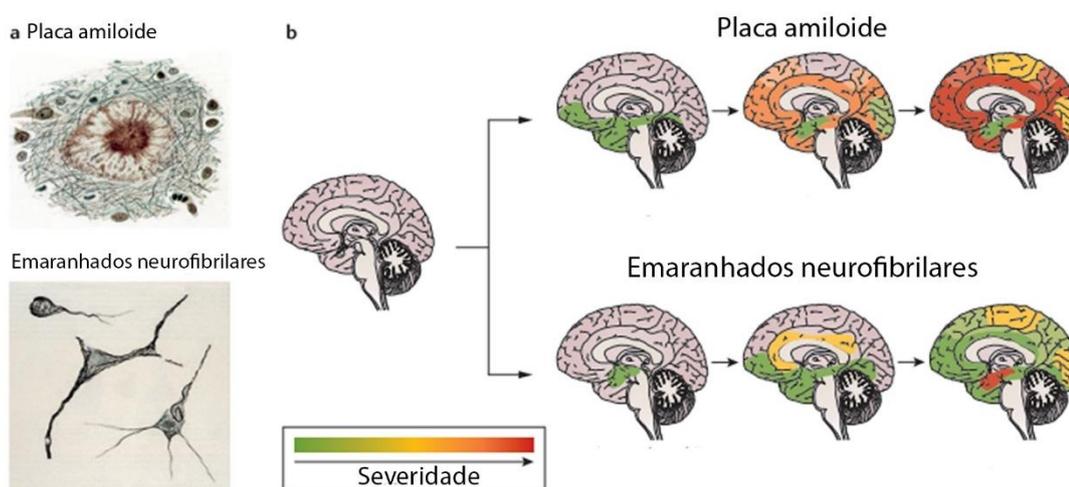


Figura 3 - Representação da evolução patológica da Doença de Alzheimer. Imagem adaptada de ¹

A acumulação de fragmentos de proteína A β ocorre na parte externa dos neurónios e pode contribuir para o dano causado a estes e até mesmo a morte dos mesmos, afetando assim a comunicação entre neurónios nas sinapses. A acumulação da forma anormal da proteína tau em emaranhados neurofibrilares, ocorre na parte interna dos neurónios, bloqueando o transporte de nutrientes e outras moléculas essenciais para o interior dos neurónios².

As alterações cerebrais acima descritas não são as únicas ligadas à DA, existindo outras que incluem inflamação e atrofia, que serão explicadas de seguida e representadas na **Figura 4**.

No sistema nervoso central (SNC) existem células, chamadas células da glia que incluem microglíocitos e astrócitos, e que têm, entre outras, função de suporte e nutrição dos neurónios. Estes têm também um papel importante na elucidação da via de sinalização inflamatória envolvida na neurodegeneração^{18;19}.

Os microgliócitos são células do sistema imunológico existentes no cérebro, representando cerca de 10% de todas as células no SNC, e são também as primeiras células do sistema imune a serem ativadas durante uma reação inflamatória.

A resposta inflamatória mediada pelos microgliócitos apresentam funções benéficas e ao mesmo tempo prejudiciais. Quando ativados, os microgliócitos sofrem alterações morfológicas e produzem mediadores inflamatórios, como citocinas, cicloxigenase-2 (COX-2) e radicais livres que podem causar danos celulares²⁰. Por outro lado, produzem também fatores neuroprotetores, como fatores neurotróficos. Esta dualidade sugere que estas células imunes adotem diferentes fenótipos funcionais com base no ambiente circundante¹⁹.

Os microgliócitos interagem com A β e com PPA resultando na remoção e degradação de A β do cérebro. Quando a função da microglia se encontra alterada, existe então um aumento da acumulação de A β no cérebro, potenciando a progressão da DA. Existe também um aumento de mediadores inflamatórios como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), óxido nítrico sintase indutível (iNOS), interleucina-1 β (IL-1 β) e IL-6, representados na **Figura 4**, da qual resulta uma resposta inflamatória agravada e perda neuronal, piorando o processo neurodegenerativo da DA¹⁹.

Os astrócitos são o subtipo de célula da glia mais abundante no SNC, tendo também como função a regulação da neuroinflamação²¹. Num SNC saudável apresentam funções como regulação do *stress* oxidativo, transmissão de neurotransmissores, remodelação sináptica, homeostasia e secreção de fatores de crescimento²².

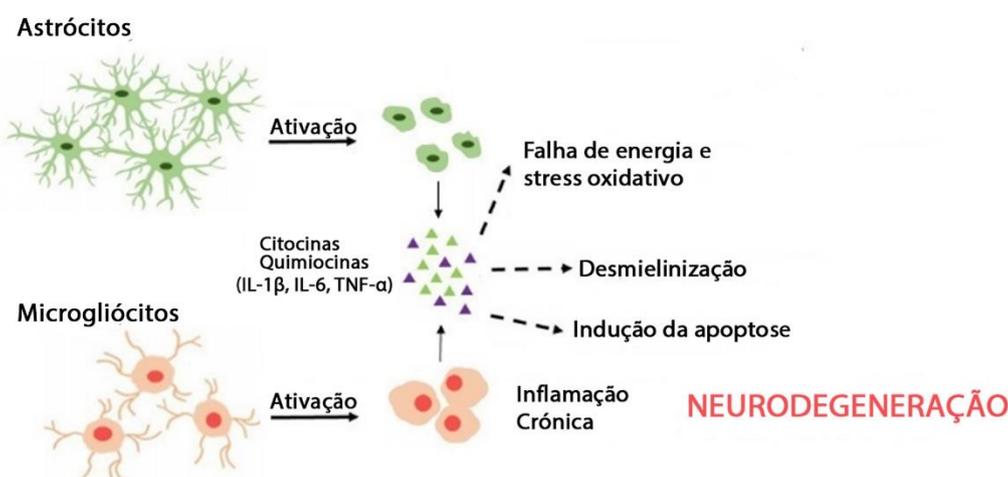


Figura 4 - Ilustração dos efeitos prejudiciais da inflamação mediada por células da glia. A ativação destas células, pela acumulação de A β ou por dano, leva a secreção de quimiocinas e citocinas que desencadeiam uma cascata de eventos que eventualmente levam à neurodegeneração. Imagem adaptada de ¹⁹

Os astrócitos ativados, tal como os microglíocitos, dependendo do ambiente envolvente, podem ter efeitos benéficos ou prejudiciais. Estes são principalmente neuroprotetores, mas também secretam várias quimiocinas e citocinas pró inflamatórias. Os astrócitos podem suprimir ou aumentar as funções das células T e interagir com os microglíocitos ativando-os e habilitando a secreção de mediadores inflamatórios¹⁹.

Na DA, quando ativados por $A\beta$, secretam mediadores inflamatórios como IL-6 e TNF- α , representados na **Figura 4**, que promovem a neurodegeneração²³. Os astrócitos também participam na remoção de $A\beta$, mas sob certas condições inflamatórias, como a presença de IL-1 β , também são capazes de produzir $A\beta$ ²⁴.

A **Figura 5** ilustra esquematicamente o conjunto de modificações existentes no nosso cérebro após o aparecimento da DA.

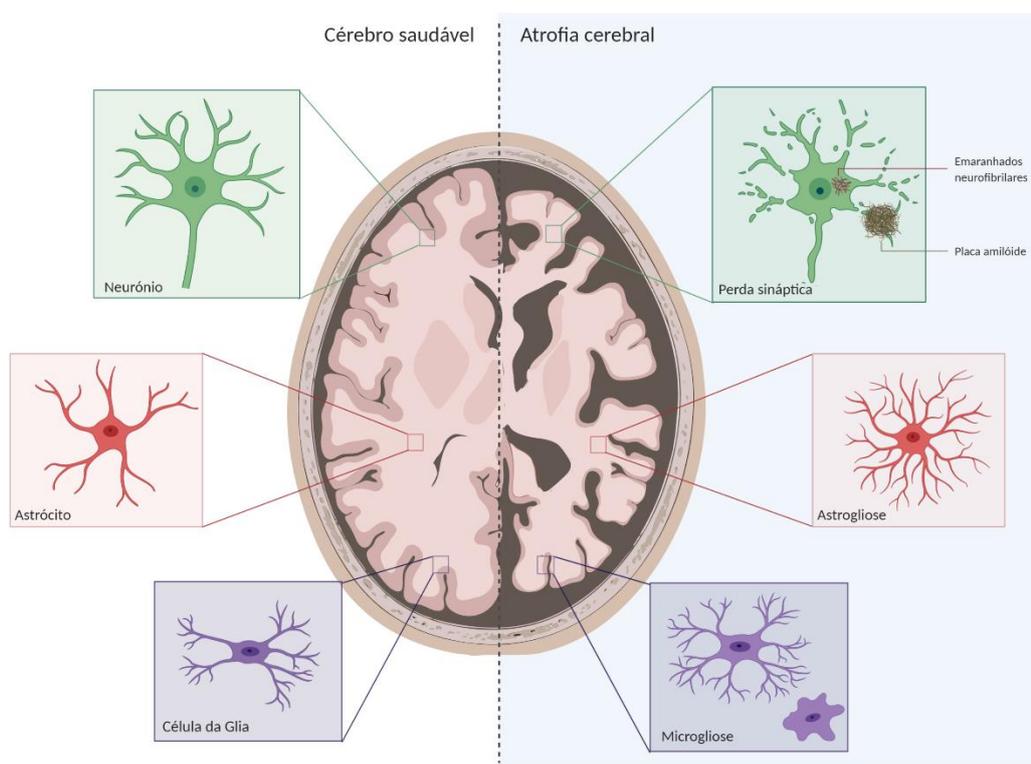


Figura 5 - Ilustração das principais características que definem a Doença de Alzheimer. A nível macroscópico, observamos a atrofia cerebral relacionada com a perda de neurónios e sinapses. A nível microscópico, observámos a deposição de placas amilóides, emaranhados neurofibrilares, microglioses e astrogliose. Imagem adaptada de ²⁵.

Uma outra alteração característica da DA é a diminuição de metabolização da glicose a nível cerebral. O cérebro tem como maior fonte de energia a glicose, que é metabolizada em ATP através da via glicolítica, do ciclo de Krebs e também pelo transporte de eletrões em cadeia. A DA é caracterizada também por danos oxidativos durante a progressão da doença,

caracterizados pelo desequilíbrio entre as defesas antioxidantes e a produção de radicais livres, como as espécies reativas de oxigênio (ROS) e as espécies reativas de nitrogênio (RNS)²⁶. Estes vão afetar enzimas importantes da glicólise, ciclo de Krebs e síntese de ATP representadas na **Figura 6**²⁶.

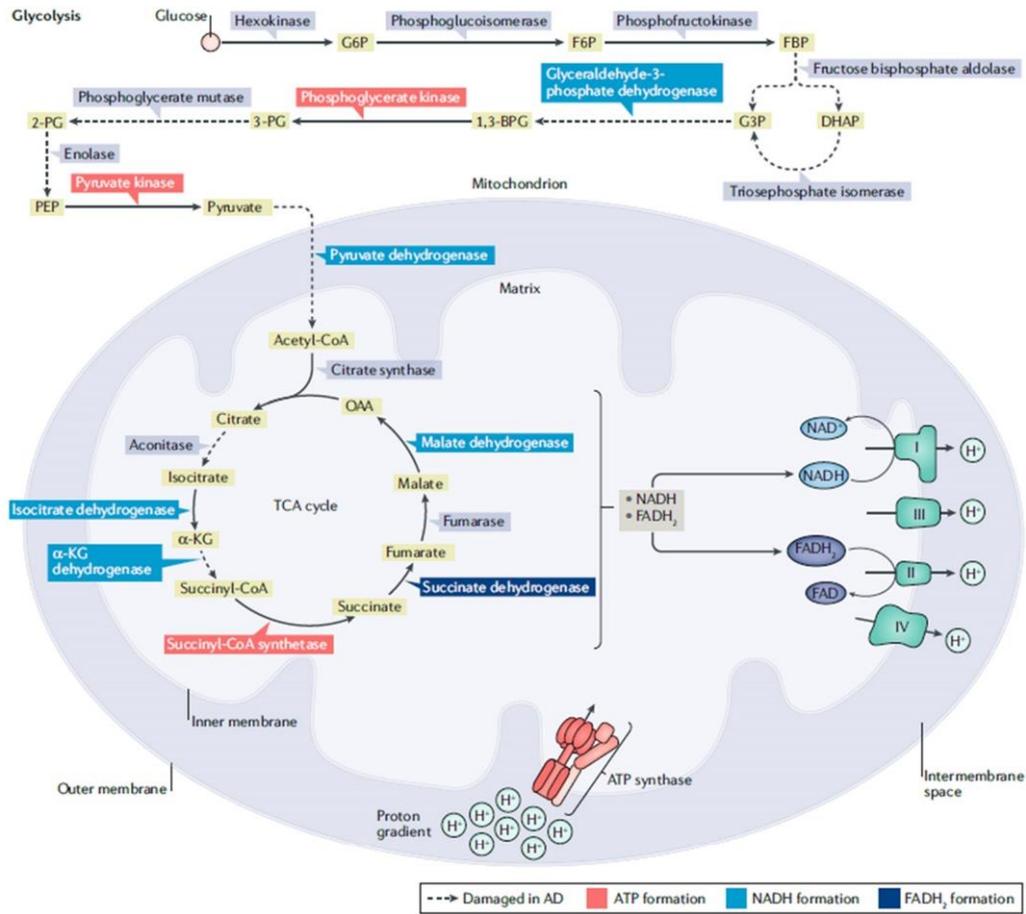


Figura 6 - Schematic diagrams of the biochemistry of glucose catabolism and ATP synthesis and their oxidative dysfunction in AD and aMci brains. Imagem retirada com autorização de ²⁶. (Legenda em inglês por motivos de direito de autor)

A proteômica redox é uma técnica que permite identificar proteínas específicas modificadas por oxidação ou nitroação. Nas zonas afetadas do tecido cerebral de um doente com DA, esta técnica revelou modificações oxidativas nas enzimas aldolase, triosefosfato isomerase, gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase, fosfoglicerato mutase I e α-enolase da via glicolítica, na enzima aconitase no ciclo de Krebs e na síntese de ATP pelas mitocôndrias, ajudando a explicar assim a diminuição do metabolismo da glicose e a diminuição de ATP. Com esta diminuição, os processos que requerem ATP para a normal função cognitiva são também prejudicados tendo como consequência a disfunção sináptica e a morte neuronal²⁶.

Uma possibilidade é que esta alteração seja derivada a pequenos oligómeros de A β 42 solubilizados na membrana, promovendo danos oxidativos, como a peroxidação lipídica. Isto leva à produção de aldeídos reativos que se ligam a proteínas cerebrais alterando a sua conformação e atividade no cérebro²⁶.

Resumindo, existem diversas hipóteses que tentam explicar o mecanismo fisiopatológico da DA. A hipótese mais aceita é a da cascata β -amilóide, que refere que o começo da DA está relacionada com a deposição de A β , formando placas senis e também associada à formação de emaranhados neurofibrilares. As outras hipóteses discutem aquilo que pode ser o fenómeno inicial que despoleta a cascata de eventos que resulta na formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares. Este fenómeno inicial pode ser uma disfunção no metabolismo de A β , a hiperfosforilação da proteína tau ou dano oxidativo²⁷.

De uma forma genérica, o aparecimento da DA pode ser sintetizada pela **Figura 7**.

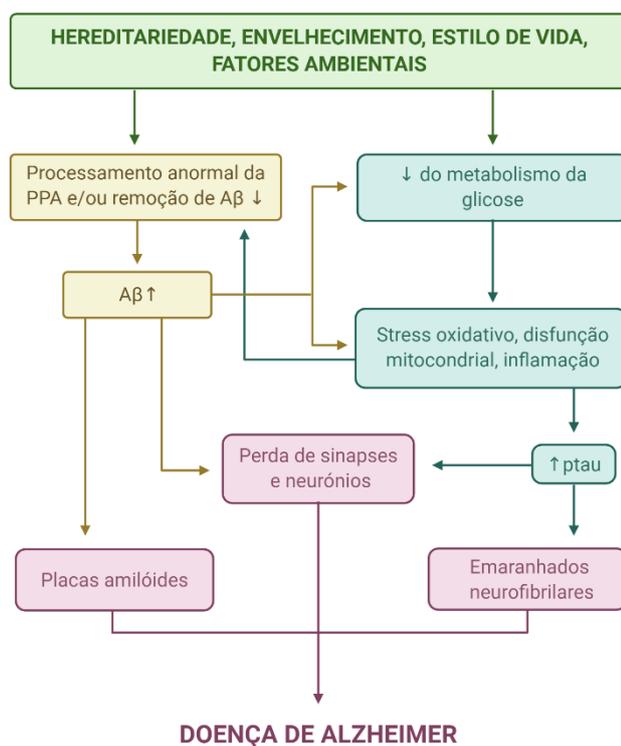


Figura 7 - Diagrama ilustrativo de múltiplas cascatas patogénicas na Doença de Alzheimer. Imagem adaptada de ¹⁴

2.3 Diagnóstico

Os primeiros critérios de diagnóstico da DA foram propostos em 1984 pelo *American National Institute of Neurological and Communicative Disorders (NINCDS)* e pela *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*²⁸ e revistos em 2011²⁹.

Em 2018, o *National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA)* atualizou os critérios de diagnóstico da DA que passaram de uma definição clínica para uma biológica. Anteriormente, eram diferenciadas três categorias: estágio inicial (leve), estágio intermédio (moderado) e estágio tardio (severo). Agora a DA é vista como um contínuo que pode ser identificado através de biomarcadores e descobertas neuropatológicas. O NIA-AA agrupou biomarcadores da DA em três categorias: depósitos β -amilóide (A), agregados de tau fosforilada (T) e neurodegeneração (N) criando a classificação ATN, definindo o contínuo como um dos seguintes perfis: A+ T- N-, A+ T+ N-, A+ T+ N+ ou A+ T- N+ independentemente dos sintomas clínicos. Estes perfis são traçados através da análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e do estudo de imagens usando termografia por emissão de positrões (PET)^{30;31}.

2.4 Principais biomarcadores como critérios de diagnóstico

De acordo com a *European Medicines Agency (EMA)* um biomarcador é definido como uma molécula biológica encontrada no sangue, tecidos e outros fluídos corporais que pode ser utilizada para acompanhar processos e doenças em humanos e animais. Um biomarcador ideal é considerado específico, sensível, preditivo, robusto, simples, preciso, barato e idealmente derivado de fontes biológicas padrão, como o soro e urina. Relativamente à DA um biomarcador ideal apresenta uma sensibilidade e especificidade acima dos 80%³¹.

A seleção, detecção e visualização apropriada dos biomarcadores auxiliam no diagnóstico da DA e previnem a existência de um número significativo de diagnósticos falsos positivos que podem ocorrer pela utilização exclusiva das *guidelines*³².

No diagnóstico do contínuo da DA é necessária a análise de biomarcadores no LCR, como temos vindo a falar, mas também é crucial a utilização de metodologias imagiológicas de nível estrutural e funcional.

Diversos métodos de diagnóstico têm sido estudados, sendo os mais comuns a seguir apresentados³²:

- análise estrutural através de imagem utilizando ressonância magnética (RM);

- análise funcional através de tomografia por emissão de positrões utilizando como radionuclídeos a fluorodesoxiglicose (FDG-PET);
- estudo do LCR.

2.5 Líquido Cefalorraquidiano

O LCR foi descrito em 1988 como equivalente de um hemograma completo no SNC numa apropriada analogia³³, e é nele que encontramos determinados biomarcadores para a DA.

O cérebro é um órgão que se encontra isolado anatomicamente da circulação sistémica através de várias interfaces entre os fluidos sistémicos e o tecido cerebral, o que permite controlar o microambiente do mesmo. Uma parte deste controlo deve-se à formação, circulação e absorção do LCR nessas interfaces³³.

O LCR é produzido na sua maior parte na barreira hematoencefálica sanguínea a partir do sangue arterial pelos plexos coróides, uma unidade vascular de capilares, localizada nos ventrículos. Depois de produzido, o LCR circula dentro do espaço subaracnoídeo sendo depois removido nas vilosidades aracnóides que funcionam como uma válvula de um sentido³⁴.

No cérebro, a função excretora, normalmente associada ao sistema linfático em outros órgãos, é inexistente, sendo então esta função exercida pelo LCR. Este recebe produtos do metabolismo cerebral e sinapses e também remove proteínas e células³³.

Derivado às particularidades do LCR, à sua proximidade do SNC e à sua interação direta com o fluído intersticial, onde o cérebro está imerso, este contém biomarcadores que refletem com maior precisão uma patologia em curso no cérebro. O lado mais negativo do LCR é a sua colheita uma vez que esta é mais invasiva comparativamente a uma colheita de sangue ou urina, mas é um procedimento bem tolerado e com poucos efeitos secundários³⁵. Para realizar a colheita é necessário fazer uma punção lombar entre a L3 – L5 com uma agulha atraumática e recolher pelo menos 12 mL para um tubo de polipropeno³⁶.

Depois de recolhido, é necessário analisar o LCR em busca dos biomarcadores relevantes para a DA, sendo estes A β e tau.

Na DA, a proteína total A β não é significativamente diferente dos valores controlo, mas o A β 42 encontra-se em menor quantidade no LCR uma vez que está tendencialmente depositado nas placas e não se encontra na forma difusível. A t-tau e p-tau estão aumentadas, refletindo a morte neuronal, libertando assim esta proteína intracelular para o espaço extracelular.

2.5.1 Beta Amilóide

O péptido β -amilóide foi isolado pela primeira vez como o principal componente dos depósitos amilóides encontrados no cérebro dos pacientes com a DA e Síndrome de *Down*³⁷, sendo atualmente utilizado como um biomarcador da DA, encontrado no LCR.

Vários estudos sugerem que o desencadeamento da DA está relacionado com a síntese e/ou *clearance* anormal do péptido β -amilóide neurotóxico. O péptido β -amilóide deriva da PPA, por clivagens sequenciais de β - e γ -secretase. A última clivagem pela γ -secretase ocorre no domínio transmembranar da PPA que liberta diferentes espécies do péptido β -amilóide com diferentes comprimentos, entres os 37 e 43 aminoácidos, incluindo os péptidos A β 40, A β 42 e A β 43. Os dois primeiros são gerados em maior quantidade e são os constituintes maioritários das placas β -amilóide. Os dois últimos são os mais patogénicos, mas o A β 43 é produzido em menor quantidade. O péptido A β 42 é o mais neurotóxico, é mais hidrofóbico potenciando assim a sua capacidade de agregação. A síntese de A β pode ser prevenida pela clivagem do PPA pela α -secretase, uma vez que esta vai clivar entre a região A β como demonstrado na figura abaixo³⁸.

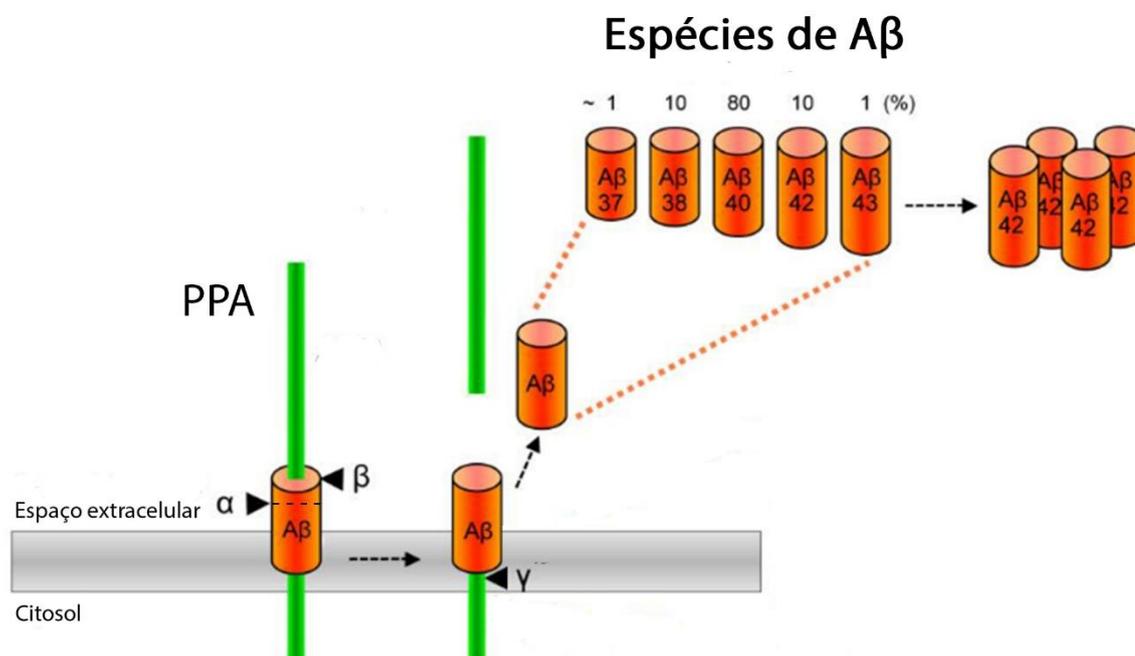


Figura 8 - Representação do processamento de A β e síntese das diferentes espécies. Imagem adaptada de ³⁸

O péptido β -amilóide mostrou ser um biomarcador muito importante no diagnóstico precoce da DA, uma vez que é possível detetar a sua anormalidade no LCR logo nos primeiros estádios da DA. A irregularidade nos valores do A β 42 é detetada antes mesmo da neurodegeneração ocorrer e antes de ser detetada no PET³⁹.

2.5.2 Proteínas tau

Tau (*tubulin-associated unit*) é uma proteína altamente solúvel essencial para o adequado funcionamento do neurónio. Esta intervém na montagem e estabilização dos microtúbulos e, alterações na sua conformação ou na quantidade podem afetar a sua função estabilizante e alguns processos onde esta possa estar envolvida⁴⁰. Em 1983, foi descoberto que a proteína tau podia ser fosforilada em diversos sítios por várias proteínas quinases⁴¹, levando a mais estudos que revelaram que a tau é uma fosfoproteína e que a fosforilação da mesma regulava negativamente a sua função de estabilização e montagem dos microtúbulos^{42;43}. A acumulação da tau pode então ser explicada por inúmeras modificações pós-tradução, como a fosforilação já referida e o truncamento, que tornam a tau numa proteína patológica uma vez que aumentam a capacidade de esta se ligar em oligómeros considerados neurotóxicos⁴⁰. A imagem abaixo ilustra os passos que levam à formação de oligómeros tau e, posteriormente, de emaranhados neurofibrilares

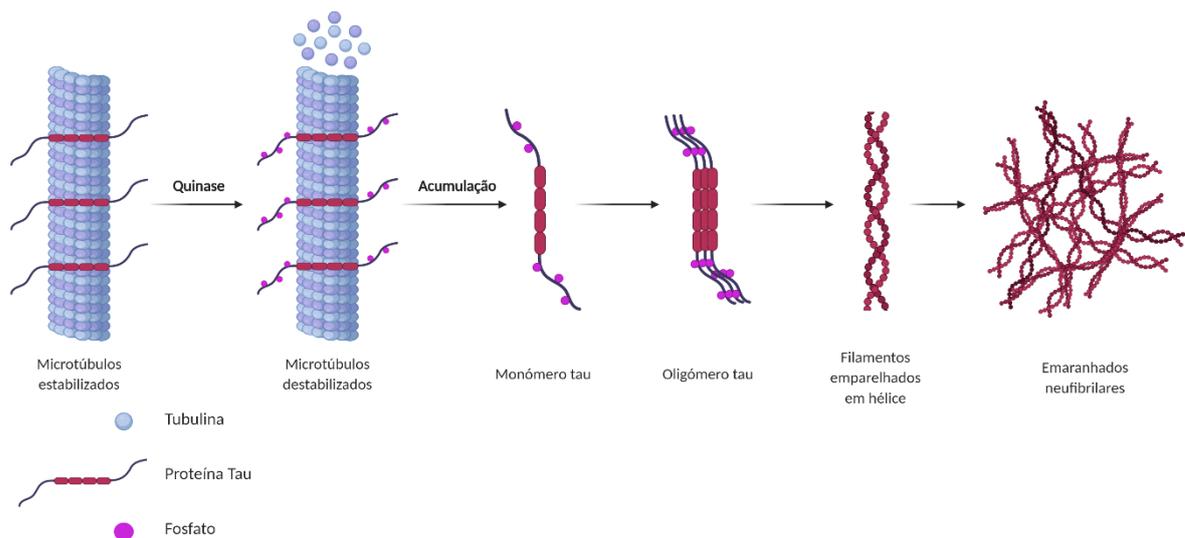


Figura 9 - Representação da formação de emaranhados neurofibrilares. A estabilização da proteína tau nos microtúbulos é controlada pelas quinases. A hiperfosforilação irregular das proteínas tau resulta num aumento da despolimerização do microtúbulo que leva à síntese de oligómeros tau. Posteriormente, dois protómeros unem-se como filamentos helicoidais emparelhados, que depois se agregam e, por fim, levam à formação de emaranhados neurofibrilares. Imagem adaptada de ⁴⁰

A Tau secretada pelos neurónios é libertada para o fluido intersticial, passando depois para o LCR e para o sangue, onde é decomposta e eliminada do corpo.

2.6 Sensibilidade e especificidade dos biomarcadores no LCR

O LCR é considerado o meio ideal para a avaliação de biomarcadores em pacientes com DA, uma vez que este se encontra em contacto direto com o fluído intersticial refletindo assim mudanças fisiopatológicas na DA. Na análise do LCR, subsistem três biomarcadores constantemente estudados e validados, o A β 42, a tau fosforilada e o total da proteína tau³¹.

A este respeito, uma meta-análise mostrou uma média de sensibilidade e especificidade de, respetivamente, 80% e 82% para a análise de A β 42 no LCR, de 82% e 90% para o total de proteína tau (t-tau) e 80% e 83% para a p-tau, na discriminação de pacientes com a DA de pacientes saudáveis³².

Embora os valores possam variar entre laboratórios, um indivíduo com a DA, comparativamente a um indivíduo saudável, apresenta uma diminuição de 50% na concentração de A β 42, um aumento de 200% na concentração de p-tau e um aumento de 300% de t-tau^{44;45}.

Para além dos biomarcadores anteriormente referidos, a relação A β 42/A β 40 tem emergido como um novo biomarcador. Pondera-se que este *ratio* promissor corrija ou normalize os níveis de A β 42 no LCR em relação à carga amilóide total, representada de forma viável pelo mais abundante péptido no LCR, A β 40. Na discriminação da DA de outras demências, esta relação de péptidos mostrou uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 82%^{31;46;47}.

3. MÉTODOS ANALÍTICOS USADOS NO DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A utilização apropriada e informada dos métodos imagiológicos são uma parte essencial para um correto diagnóstico da DA. Estes podem refletir a estrutura ou o funcionamento do nosso cérebro.

A nível estrutural, um dos métodos mais utilizados para suportar o diagnóstico da DA, pela sua facilidade e baixo custo é a ressonância magnética (RM). Esta técnica de neuroimagem permite um bom contraste entre a matéria branca e cinzenta, possibilitando a avaliação visual, ou então através de técnicas quantitativas, de uma atrofia no hipocampo e no córtex entorrinal nos pacientes com DA, quando comparados com doentes cognitivamente saudáveis^{31;48}.

A imagem funcional pode fornecer mais informação acerca da DA, sendo recomendada quando o exame clínico e a RM não são suficientes para confirmar o diagnóstico. Para realizar

esta análise, utiliza-se a tomografia por emissão de positrões utilizando como radionuclídeos a fluorodesoxiglicose (FDG-PET). Esta vai refletir a atividade cerebral através do ritmo do metabolismo da glucose no cérebro, que por norma é alterado antes das transformações anatómicas do cérebro se tornem detetáveis. Este método, utilizado para distinguir a DA de controlos idosos saudáveis, mostrou ter uma sensibilidade e uma especificidade acima dos 90%^{31,48}.

Como referido, o cérebro de uma pessoa diagnosticada com DA acumula proteínas anormais na forma de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares tendo como consequência a perda de neurónios. Esta perda de neurónios leva a uma inevitável atrofia cerebral que pode ser utilizada como um marcador da neurodegeneração⁴⁹.

As alterações morfológicas do cérebro podem ser avaliadas por uma RM estrutural (eRM) e variações das funções, conexão e metabolismo medidas pela RM funcional (fRM) e FDG-PET, metodologias que serão detalhadas de seguida.

Ressonância Magnética

A RM assenta sobre a excitação dos prótons das moléculas de água presentes no corpo humano por ondas de radiofrequência entre os 40-130 MHz. Os prótons excitados, ao voltar para o estado original, produzem um padrão que é diferenciado pelo tempo de relaxamento longitudinal, tempo de relaxamento transversal e ainda pelo ambiente químico que envolve o próton, obtendo-se assim diferentes padrões. Estes padrões de relaxamento são então transformados em imagem através da transformada de Fourier, que utiliza a intensidade da radiofrequência emitida pelo próton ao voltar ao estado original, para produzir uma imagem em tons de cinza⁵⁰.

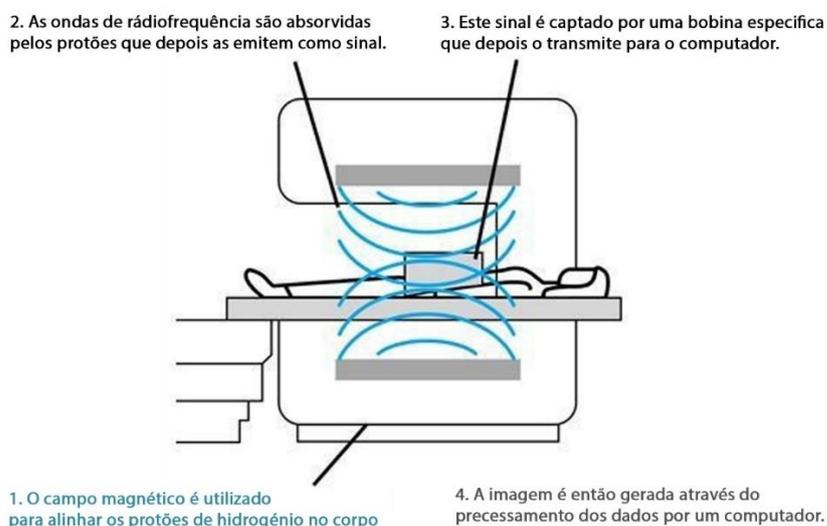


Figura 10 - Representação do funcionamento da RM. Imagem adaptada de ⁵¹

Os marcadores derivados do RM demonstram uma elevada precisão estatística para a DA, mas um valor preditivo baixo para a progressão de DCL para a DA^{52;53;54}.

O eRM é utilizado para avaliar o estágio e a agressividade da neurodegeneração num indivíduo com a DA, demonstrando as mudanças estruturais cerebrais, como a diminuição da espessura da superfície corticóide e variação da densidade em várias zonas⁴⁹. É ainda utilizado para detetar padrões espaciais característicos da atrofia em pacientes com a DA⁵⁵.

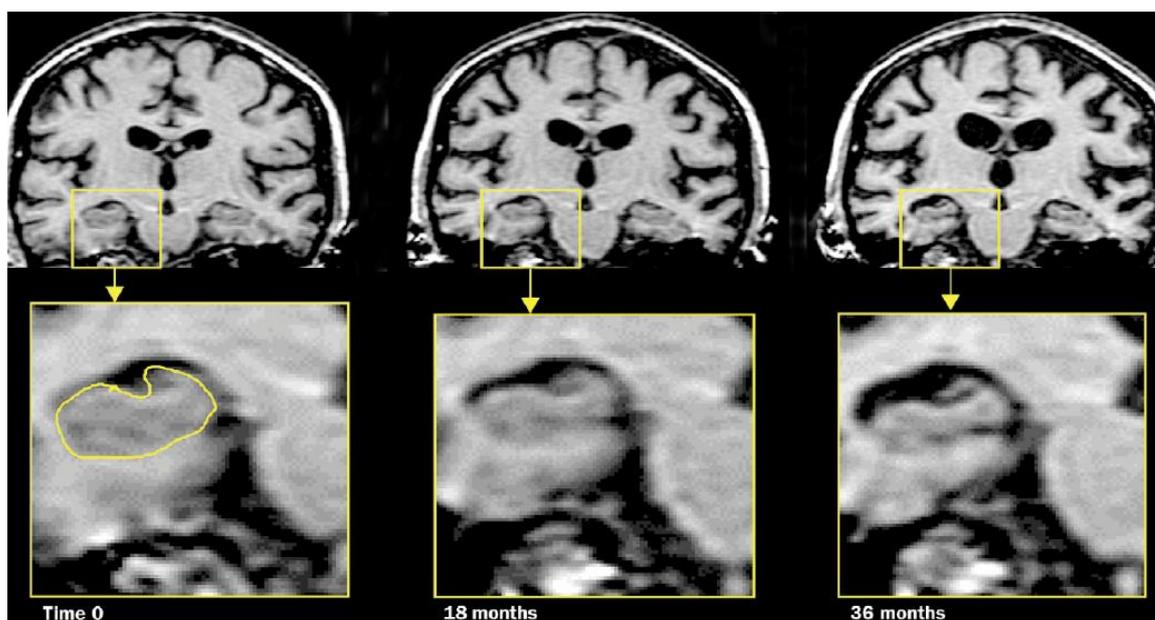


Figura 11 - Imagens geradas por RM de um indivíduo com Doença de Alzheimer. A progressão da atrofia do hipocampo, evidenciada nos quadros amarelos, é bem visível ao longo do tempo. Imagem adaptada de⁵⁶

O fRM é utilizado para averiguar as mudanças na conectividade funcional entre várias regiões do cérebro - mudanças características do processo neurodegenerativo da DA. Ele mede a atividade cerebral, quantificando o nível de oxigénio presente no sangue, através da concentração de desoxihemoglobina. Estas medições são feitas enquanto o paciente se encontra em repouso⁵⁰.

Durante o estado de repouso, existem flutuações espontâneas e espacialmente coerentes, dependentes do nível de oxigénio no sangue, que constituem padrões regionais envolvidos em funções como a atenção, sensações e processamento. Na DA realça-se a rede de modo padrão (RMP), também conhecida por rede de “tarefa negativa”, dado que a sua atividade aumenta na ausência de uma tarefa. A DA compromete a atividade e a conectividade funcional de alvos cerebrais primários, como a RMP, sendo possível analisar estas alterações através do fRM⁴⁹.

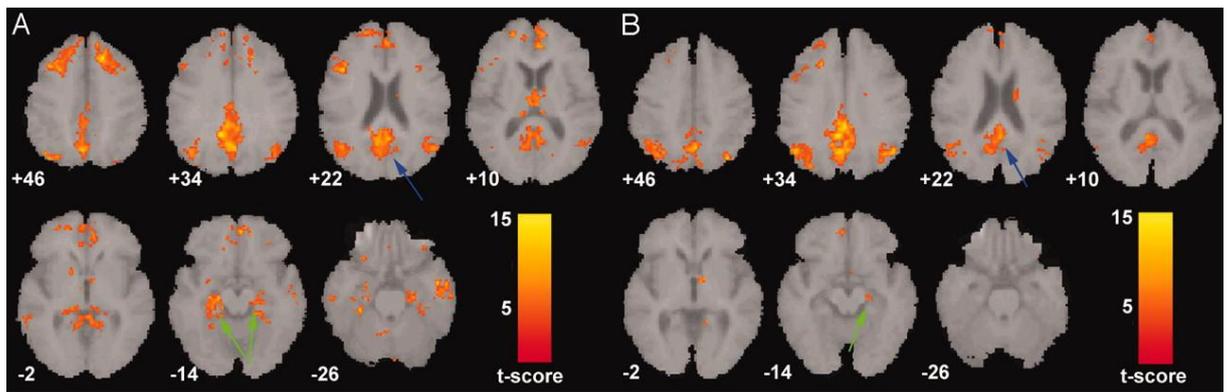


Figura 12 - RMP em idosos saudáveis e indivíduos com DA. Imagens axiais expõem a RMP para os grupos de idosos saudáveis (A) e AD (B). O hipocampo e o córtex entorrinal subjacente (setas verdes) foram detetados bilateralmente em idosos saudáveis (A), mas apenas no hemisfério direito no grupo DA (B). Imagem retirada de ⁵⁷

Tomografia por emissão de positrões (PET)

A PET é uma técnica que avalia quantitativamente a função fisiológica tendo em conta o fluxo sanguíneo, metabolismo de substâncias e neurotransmissores, permitindo acompanhar a evolução da doença ou respostas fisiológicas a um estímulo específico⁵⁸.

O mecanismo de funcionamento do PET baseia-se na captação de substâncias biológicas, na ordem dos picomolar, marcadas com um emissor de positrões como o carbono-11, nitrogénio-13, oxigénio-15 ou o flúor-18. Este último é utilizado na forma de FDG⁵⁰.

Os padrões característicos do metabolismo da glicose no cérebro levam a um padrão de captação da FDG que ajudam na diferenciação da DA de outras formas de demência, uma vez que se observa uma diminuição do metabolismo tempo-parietal e do hipocampo nestes indivíduos, em contraste com pacientes com outras formas de demência^{49;50;59}.

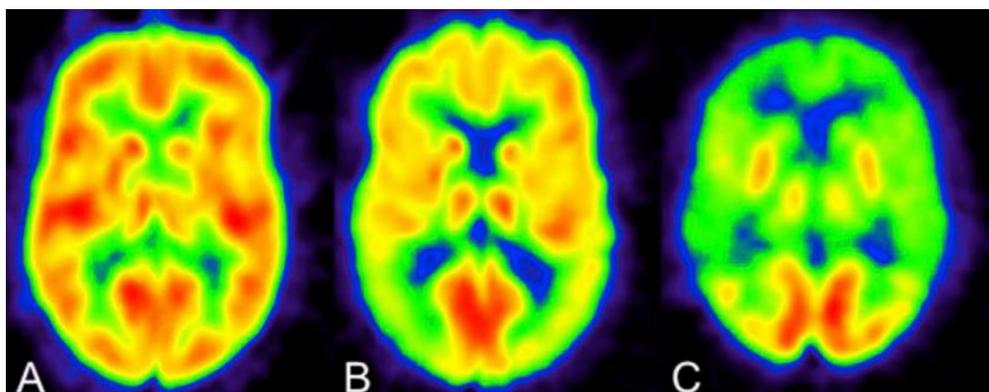


Figura 13 - Representação de FDG-PET A) de um indivíduo cognitivamente normal; (B) de um indivíduo suspeito de DA precoce; (C) e de um indivíduo com DA avançada. Imagem adaptada de ²⁷

PERSPETIVAS FUTURAS

Nos últimos anos, os principais biomarcadores do LCR para DA - t-tau, p-tau, A β 42 e a relação A β 42/ A β 40 - foram avaliados em centenas de estudos revelando uma alta precisão no diagnóstico de demência da DA e para a DA prodrômica. Durante a evolução do estudo destes biomarcadores, estes já sofreram padronização e já se realizam ensaios em instrumentos totalmente automatizados, o que levou a um excelente desempenho analítico com uma baixa variação intra e interlaboratorial⁶⁰.

Apesar dos biomarcadores da DA mostrarem uma elevada precisão no diagnóstico desta mesma doença, ainda existe uma incessante procura de um que seja menos invasivo, mais barato, eficaz desde cedo e, além disso, específico para a DA. Diversas moléculas presentes em diversos biofluidos têm mostrado um enorme potencial. É de destacar os neurofilamentos de cadeia leve (NFL) presentes no LCR e plasma sanguíneo, a lactoferrina na saliva e também o A β , p-tau e no plasma sanguíneo²⁷.

A saliva tem sido muito utilizada para testes nas áreas de endocrinologia, medicina legal e toxicologia, uma das principais razões é a sua fácil e não invasiva obtenção. Para a DA, ela também demonstra um bom potencial, uma vez que é possível a identificação de A β e tau. Na saliva também é possível a identificação de lactoferrina, um péptido que modula a resposta imune e a inflamação.

A lactoferrina foi posta à prova em dois estudos onde, num deles, este péptido classificou admiravelmente todos os indivíduos saudáveis e indivíduos com DA com uma elevada correspondência aos biomarcadores do LCR já validados, e no segundo, prever com elevada precisão, 77%, a conversão para DA em indivíduos aparentemente saudáveis⁶¹. Mas apesar dos resultados promissores, os biomarcadores salivares necessitam de normalização, uma vez que são bastante influenciados pelo ritmo cardíaco, fluxo e tempo desde a recolha da amostra²⁷. Assim sendo, a lactoferrina pode ajudar a diagnosticar, de um modo simples e eficaz, casos de DA na população em geral.

Os neurofilamentos, quando presentes no LCR e no sangue, são um sinal de lesão neuronal uma vez que estes são proteínas citoesqueléticas dos neurónios. Estudos demonstraram que o nível plasmático de NFL aumentou significativamente no grupo com DA, comparativamente a outras demências, indicando também a sua elevada especificidade para a DA⁶².

É notório também nos dias de hoje o potencial dos métodos de aprendizagem automática, tornando esta linha de investigação promissora e provavelmente sujeita a atenção durante esta nova década. Estes métodos de aprendizagem automática têm a capacidade de procurar diferentes padrões de neurodegeneração em imagens de diversos estádios da DA, obtendo assim assinaturas distintas desta doença, podendo integrar métodos imagiológicos e fazer previsões individualmente⁴⁹.

CONCLUSÃO

A DA é um tipo de demência responsável por uma deterioração global, progressiva e irreversível de diversas funções cognitivas (memória, atenção, concentração, linguagem, pensamento, entre outras). Esta tem como consequências alterações no comportamento, na personalidade e na capacidade funcional da pessoa, dificultando a realização das suas atividades de vida diária. Nas últimas décadas a comunidade científica tem procurado respostas no que respeita aos mecanismos moleculares que estão subjacentes a esta patologia, tendo sido identificados alguns dos mais prováveis como a hipótese da cascata β -amilóide, da disfunção no metabolismo de $A\beta$, da hiperfosforilação da proteína tau e do dano oxidativo, mencionados neste documento. No entanto, apesar de todos os esforços ainda há ainda muitas interrogações acerca desta doença e a procura por respostas continua.

Ao mesmo tempo, tem-se investido bastante nas últimas décadas no sentido de identificar os principais biomarcadores para esta doença, sendo que as proteínas t-tau, p-tau e $A\beta_{42}$ foram avaliados em centenas de estudos, tendo sido padronizados e demonstrando resultados muito consistentes em relação ao seu diagnóstico e pré-diagnóstico para a DA, com um excelente desempenho analítico em ensaios com instrumentos totalmente automatizados e com baixa variação de resultados intra e interlaboratorial. Da mesma forma, os métodos imagiológicos referidos neste documento, como RM, PET e FDG-PET, têm um importante papel no auxílio da identificação do processo patológico da doença, uma vez que expõem alterações características no cérebro de doentes com DA, mas nenhum método é suficiente sozinho, sendo necessário utilizá-los em combinação para uma melhor classificação da DA e previsão de conversão para DA. Assim sendo, é necessário utilizar e analisar toda a informação obtida através do estudo dos biomarcadores, métodos imagiológicos, testes cognitivos e testes genéticos para continuar a melhorar a precisão com que classificamos a DA.

É também importante reforçar que, tal como já foi referido neste documento, se prevê que o número de pessoas diagnosticadas com DA aumente cada vez mais com o passar dos anos. Então, como farmacêuticos, e dada a relação próxima que temos com os nossos doentes, devemos sempre acompanhar os avanços científicos das principais doenças, para que, numa doença como a DA, onde o diagnóstico precoce é muito importante, possamos transmitir o nosso conhecimento em relação às medidas preventivas e sintomas da DA, ao mesmo tempo que aconselhamos sobre as terapêuticas medicamentosas disponíveis e seus riscos e benefícios.

BIBLIOGRAFIA

1. MASTERS, COLIN L.; BATEMAN, RANDALL; BLENNOW, KAJ; ROWE, CHRISTOPHER C.; SPERLING, REISA A.; CUMMINGS, JEFFREY L. - **Alzheimer's disease**. Nature Reviews Disease Primers. 1:(2015) 1–18.
2. 2020 Alzheimer's disease facts and figures - Alzheimer's and Dementia. 16:3 (2020) 391–460.
3. ROTH, M.; TOMLINSON, B. E.; BLESSED, G. - **Aspects of Psychiatry in the Elderly: The Relationship between Quantitative Measures of Dementia and of Degenerative Changes in the Cerebral Grey Matter of Elderly Subjects**. Journal of the Royal Society of Medicine. 60:3 (1967) 254–258.
4. STELZMANN, RAINULF A.; NORMAN SCHNITZLEIN, H.; REED MURTAGH, F. - **An english translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde"**. Clinical Anatomy. 8:6 (1995) 429–431.
5. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Dementia** [Consult. 1 jul. 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
6. ALZHEIMER EUROPE - **Dementia in Europe Yearbook 2019 Estimating the prevalence of dementia in Europe**. European Union's Health Programme (2014–2020). (2020) 74–75.
7. GLEERUP, HELENA SOPHIA; HASSELBALCH, STEEN GREGERS; SIMONSEN, ANJA HVIID - **Biomarkers for Alzheimer's disease in saliva: A systematic review**. Disease Markers. (2019).
8. REYNOLDSA, ROBERT; CROWEA, DEVON G.; FEMANDESB, MICHAEL - **Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers**. Biochem Pharmacol. 88:4 (2014) 640–651.
9. BAGYINSZKY, EVA; YOUN, YOUNG CHUL; KIM, SANGYUN - **The genetics of Alzheimer's disease**. Dove Press - Clinical Interventions in Aging. 19:110 (2014) 83–90.
10. KAUR, DARSHPREET; SHARMA, VIVEK; DESHMUKH, RAHUL - **Activation of microglia and astrocytes: a roadway to neuroinflammation and Alzheimer's disease**. Inflammopharmacology. 27:4 (2019) 663–677.
11. ZHU, YI-PING; FENG, YA; LIU, TE; WU, YUN-CHENG - **Epigenetic Modification and Its Role in Alzheimer's Disease**. Integrative Medicine International. 2:1–2 (2015) 63–

12. HAMPEL, HARALD; LISTA, SIMONE - **Alzheimer disease: From inherited to sporadic AD-crossing the biomarker bridge**. *Nature Reviews Neurology*. 8:11 (2012) 598–600.
13. **Mild Cognitive Impairment** - [Consult. 1 jul. 2020]. Disponível em https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-dementia/related_conditions/mild-cognitive-impairment
14. CHEN, ZHICHUN; ZHONG, CHUNJIU - **Decoding Alzheimer’s disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies**. *Progress in Neurobiology*. 108(2013) 21–43.
15. WALSH, DOMINIC M.; SELKOE, DENNIS J. - **Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer’s disease**. *Neuron*. 44:1 (2004) 181–193.
16. PERL, DANIEL P. - **Neuropathology of Alzheimer’s disease**. *Mount Sinai Journal of Medicine*. 77:1 (2010) 32–42.
17. RAJAN, KUMAR B.; WILSON, ROBERT S.; WEUVE, JENNIFER; BARNES, LISA L.; EVANS, DENIS A. - **Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia**. *Neurology*. 85:10 (2015) 898–904.
18. WANG, WEN YING; TAN, MENG SHAN; YU, JIN TAI; TAN, LAN - **Role of pro-inflammatory cytokines released from microglia in Alzheimer’s disease**. *Annals of Translational Medicine*. 3:10 (2015) 1–15.
19. FAKHOURY, MARC - **Microglia and astrocytes in Alzheimer’s disease: implications for therapy**. *Current Neuropharmacology*. 16:(2018) 508–518.
20. SOLITO, EGLE; SASTRE, MAGDALENA - **Microglia function in Alzheimer’s disease**. *Frontiers in Pharmacology*. 3 FEB:February (2012) 1–10.
21. BOLÓS, MARTA; LLORENS-MARTÍN, MARIA; JURADO-ARJONA, JERONIMO; HERNÁNDEZ, FELIX; RÁBANO, ALBERTO; AVILA, JESÚS - **Direct Evidence of Internalization of Tau by Microglia in Vitro and in Vivo**. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 50:1 (2016) 77–87.
22. CARSON, MONICA J.; THRASH, J. CAMERON; WALTE, BARBARA - **The cellular response in neuroinflammation: The role of leukocytes, microglia and astrocytes in neuronal death and survival**. *Clin Neurosci Res*. (2006) 237–245.
23. SAJJA, VENKATA S. S. S.; HLAVAC, NORA; VANDEVORD, PAMELA J. - **Role of glia in memory deficits following traumatic brain injury: Biomarkers of glia dysfunction**. *Frontiers in Integrative Neuroscience*. 10:FEB (2016).

24. BLASKO, I.; VEERHUIS, R.; STAMPFER-KOUNTCHEV, M.; SAURWEIN-TEISSL, M.; EIKELBOOM, P.; GRUBECK-LOEBENSTEIN, B. - **Costimulatory effects of interferon- β and interleukin- 1β or tumor necrosis factor α on the synthesis of A β 1-40 and A β 1-42 by human astrocytes.** *Neurobiology of Disease*. 7:6 (2000) 682–689.
25. CONGDON, ERIN E.; SIGURDSSON, EINAR M. - **Tau-targeting therapies for Alzheimer disease.** *Nature Reviews Neurology*. 14:7 (2018) 399–415.
26. BUTTERFIELD, D. ALLAN; HALLIWELL, BARRY - **Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease.** *Nature Reviews Neuroscience*. 20:3 (2019) 148–160.
27. HRUBEŠOVÁ, KATEŘINA; FOUSKOVÁ, MARKÉTA; HABARTOVÁ, LUCIE; FIŠAR, ZDENĚK; JIRÁK, ROMAN; RABOCH, JIŘÍ; SETNIČKA, VLADIMÍR - **Search for biomarkers of Alzheimer's disease: Recent insights, current challenges and future prospects.** *Clinical Biochemistry*. 72:November 2018 (2019) 39–51.
28. MCKHANN, GUY; DRACHMAN, DAVID; FOLSTEIN, MARSHALL; KATZMAN, ROBERT; PRICE, DONALD; STADLAN, EMANUEL M. - **Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group* under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease.** *Neurology*. 34:7 (1984) 939–944.
29. MCKHANN, GUY M.; KNOPMAN, DAVID S.; CHERTKOW, HOWARD; HYMAN, BRADLEY T.; JACK, CLIFFORD R.; KAWAS, CLAUDIA H.; KLUNK, WILLIAM E.; KOROSHETZ, WALTER J.; MANLY, JENNIFER J.; MAYEUX, RICHARD; MOHS, RICHARD C.; MORRIS, JOHN C.; ROSSOR, MARTIN N.; SCHELTENS, PHILIP; CARRILLO, MARIA C.; THIES, BILL; WEINTRAUB, SANDRA; PHELPS, CREIGHTON H. - **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 and Dementia*. 7:3 (2011) 263–269.
30. JACK, CLIFFORD R. *et al.* - **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.** *Alzheimer's and Dementia*. 14:4 (2018) 535–562.
31. KHOURY, RITA; GHOSSOUB, ELIAS - **Biomarkers in Neuropsychiatry Diagnostic biomarkers of Alzheimer ' s disease: A state-of-the-art review.** *Biomarkers in Neuropsychiatry*. 1:November (2019) 100005.
32. BLOUDEK, LISA M.; SPACKMAN, D. ELDON; BLANKENBURG, MICHAEL;

- SULLIVAN, SEAN D. - **Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease.** *Journal of Alzheimer's Disease.* 26:4 (2011) 627–645.
33. VERNAU, WILLIAM; VERNAU, KAREN A.; BAILEY, CLETA SUE - **Cerebro-spinal fluid.** (2008) 769-818
34. TARASOFF-CONWAY, JENNA M.; CARARE, ROXANA O.; OSORIO, RICARDO S.; GLODZIK, LIDIA; BUTLER, TRACY; FIEREMANS, ELS; AXEL, LEON; RUSINEK, HENRY; NICHOLSON, CHARLES; ZLOKOVIC, BERISLAV V.; FRANGIONE, BLAS; BLENNOW, KAJ; MÉNARD, JOËL; ZETTERBERG, HENRIK; WISNIEWSKI, THOMAS; LEON, MONY J. DE - **Clearance systems in the brain - Implications for Alzheimer disease.** *Nature Reviews Neurology.* 11:8 (2015) 457–470.
35. ALCOLEA, DANIEL; MARTÍNEZ-LAGE, PABLO; IZAGIRRE, ANDREA; CLERIGUÉ, MONTSERRAT; CARMONA-IRAGUI, MARÍA; ALVAREZ, ROSA MARÍA; FORTEA, JUAN; BALASA, MIRCEA; MORENAS-RODRÍGUEZ, ESTRELLA; LLADÓ, ALBERT; GRAU, ORIOL; BLENNOW, KAJ; LLEÓ, ALBERTO; MOLINUEVO, JOSÉ L. - **Feasibility of lumbar puncture in the study of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: A multicenter study in Spain.** *Journal of Alzheimer's Disease.* 39:4 (2014) 719–726.
36. TEUNISSEN, C. E. *et al.* - **A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking.** *Multiple Sclerosis.* 16:2 (2010) 129–132.
37. GLENNER, G. AND WONG, W. C. - **Alzheimer's disease and Down's syndrome: sharing of a unique cerebrovascular amyloid fibril protein.** *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 122:3 (1984) 1131–1135.
38. STEINER, HARALD; FUKUMORI, AKIO; TAGAMI, SHINJI; OKOCHI, MASAYASU - **Making the final cut: pathogenic amyloid- β peptide generation by γ -secretase.** *Cell Stress.* 2:11 (2018) 292–310.
39. PALMQVIST, SEBASTIAN; MATTSSON, NIKLAS; HANSSON, OSKAR - **Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography.** *Brain.* 139:4 (2016) 1226–1236.
40. MAMUN, ABDULLAH AL; UDDIN, MD SAHAB; MATHEW, BIJO; ASHRAF, GHULAM MD - **Toxic tau: Structural origins of tau aggregation in Alzheimer's disease.** *Neural Regeneration Research.* 15:8 (2020) 1417–1420.
41. PIERRE, MICHEL; NUNEZ, JACQUES - **Multisite phosphorylation of proteins from rat brain.** 115:1 (1983) 240.

42. JAMESON, LARRY; FREY, TOM; ZEEBERG, BARRY; DALLDORF, FRED; CAPLOW, MICHAEL - **Inhibition of Microtubule Assembly by Phosphorylation of Microtubule-Associated Proteins.** *Biochemistry.* 19:11 (1980) 2472–2479.
43. LINDWALL, G.; COLE, R. D. - **Phosphorylation affects the ability of tau protein to promote microtubule assembly.** *Journal of Biological Chemistry.* 259:8 (1984) 5301–5305.
44. FORLENZA, ORESTES V.; RADANOVIC, MARCIA; TALIB, LEDA L.; APRAHAMIAN, IVAN; DINIZ, BRENO S.; ZETTERBERG, HENRIK; GATTAZ, WAGNER F. - **Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer’s disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia.** *Alzheimer’s and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring.* 1:4 (2015) 455–463.
45. BLENNOW, KAJ; DUBOIS, BRUNO; FAGAN, ANNE M.; LEWCZUK, PIOTR; LEON, MONY J. DE; HAMPEL, HARALD - **Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer’s disease.** *Alzheimer’s and Dementia.* 11:1 (2015) 58–69.
46. HANSSON, OSKAR; LEHMANN, SYLVAIN; OTTO, MARKUS; ZETTERBERG, HENRIK; LEWCZUK, PIOTR - **Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer’s Disease.** *Alzheimer’s Research and Therapy.* 11:1 (2019) 1–15.
47. BISCETTI, LEONARDO; SALVADORI, NICOLA; FAROTTI, LUCIA; CATALDI, SAMUELA; EUSEBI, PAOLO; PACIOTTI, SILVIA; PARNETTI, LUCILLA - **The added value of A β 42/A β 40 in the CSF signature for routine diagnostics of Alzheimer’s disease.** *Clinica Chimica Acta.* 494:March (2019) 71–73.
48. SHEIKH-BAHAEI, NASIM; SAJJADI, SEYED AHMAD; MANAVAKI, ROIDO; GILLARD, JONATHAN HARVEY - **Imaging Biomarkers in Alzheimer’s Disease: A Practical Guide for Clinicians.** *Journal of Alzheimer’s Disease Reports.* 1:1 (2017) 71–88.
49. RATHORE, SAIMA; HABES, MOHAMAD; IFTIKHAR, MUHAMMAD AKSAM; SHACKLETT, AMANDA; DAVATZIKOS, CHRISTOS - **A review on neuroimaging-based classification studies and associated feature extraction methods for Alzheimer’s disease and its prodromal stages.** *NeuroImage.* 155:March (2017) 530–548.
50. TIWARI, VISHVANATH; SOLANKI, VANDANA; TIWARI, MONALISA - **In-vivo and in-vitro techniques used to investigate Alzheimer’s disease.** *Frontiers in Life Science.*

8:4 (2015) 332–347.

51. **Lyme Disease MRI - Lyme Disease - A Patient's Guide** - [Consult. 6 set. 2020]. Disponível em: <https://lymediseaseguide.net/lyme-disease-mri>
52. STOUB, T. R.; BULGAKOVA, M.; LEURGANS, S.; BENNETT, D. A.; FLEISCHMAN, D.; TURNER, D. A.; DETOLEDO-MORRELL, L. - **MRI predictors of risk of incident Alzheimer disease: A longitudinal study**. *Neurology*. 64:9 (2005) 1520–1524.
53. CSERNANSKY, J. G.; WANG, L.; SWANK, J.; MILLER, J. P.; GADO, M.; MCKEEL, D.; MILLER, M. I.; MORRIS, J. C. - **Preclinical detection of Alzheimer's disease: Hippocampal shape and volume predict dementia onset in the elderly**. *NeuroImage*. 25:3 (2005) 783–792.
54. R.J. KILLIANY, PHD; B.T. HYMAN, MD, PHD; T. GOMEZ-ISLA, MD, PHD; M.B. MOSS, PHD; R. KIKINIS, MD; F. JOLESZ, MD; R. TANZI, PHD; K. JONES, PHD; AND M.S. ALBERT, PHD - **MRI measure of the hippocampus in early stages of AD**. (2002) 619–624.
55. MISRA, CHANDAN; FAN, YONG; DAVATZIKOS, CHRISTOS - **Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: Results from ADNI**. *Neuroimage*. 23:1 (2009) 1–20.
56. SCHELTENS, PHILIP; FOX, NICK; BARKHOF, FREDERIK; CARLI, CHARLES DE - **Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: Beyond exclusion**. *Lancet Neurology*. 1:1 (2002) 13–21.
57. GREICIUS, MICHAEL D.; SRIVASTAVA, GAURAV; REISS, ALLAN L.; MENON, VINOD - **Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI**. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 101:13 (2004) 4637–4642.
58. BERGER, ABI - **Positron emission tomography**. *British Medical Journal*. 326:7404 (2003) 1449.
59. OKAMURA, NOBUYUKI; ARAI, HIROYUKI; HIGUCHI, MAKOTO; TASHIRO, MANABU; MATSUI, TOSHIFUMI; HU, XIA SHENG; TAKEDA, ATSUSHI; ITOH, MASATOSHI; SASAKI, HIDETADA - **[18F]FDG-PET study in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease**. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 25:2 (2001) 447–456.
60. BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H. - **Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future**. *Journal of Internal Medicine*. 284:6 (2018) 643–663.

61. CARRO, EVA; BARTOLOMÉ, FERNANDO; BERMEJO-PAREJA, FÉLIX; VILLAREJO-GALENDE, ALBERTO; MOLINA, JOSÉ ANTONIO; ORTIZ, PABLO; CALERO, MIGUEL; RABANO, ALBERTO; CANTERO, JOSÉ LUIS; ORIVE, GORKA - **Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin.** *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. 8:(2017) 131–138.
62. LIN, YUNG SHUAN; LEE, WEI JU; WANG, SHUU JIUN; FUH, JONG LING - **Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease.** *Scientific Reports*. 8:1 (2018) 1–8.