



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Potencial dos Mediadores Inflamatórios como
Biomarcadores na Doença de Alzheimer**
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Andreia Filipa Marinho Gonçalves

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Ciências Farmacêuticas

(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professora Doutora Graça Baltazar

Coorientador: Professora Doutora Olga Lourenço

Covilhã, janeiro de 2019

Agradecimentos

À Covilhã! Pela tão boa surpresa em que se tornou. Esta pequena cidade que nos sabe receber tão bem e que deixa tanto para recordar. À Universidade da Beira Interior, Faculdade de Ciências da Saúde e todos os profissionais por me terem permitido evoluir no conhecimento, tornar-me na profissional que desejei e crescer a nível pessoal com todas as novas experiências que surgiram. À Professora Graça Baltazar por ter sido incansável, por ter feito todos os possíveis para me ajudar nesta reta final e por me fazer ver que somos sempre capazes de melhorar de alguma forma e atingir o que queremos. Um muito sincero “Obrigada” por toda a ajuda!

A toda a equipa da Farmácia Albarelos. Quero sinceramente agradecer por todo o conhecimento transmitido e por me prepararem tão bem nesta fase. Um especial “obrigada” à Dra. Anabela pelo excelente exemplo que foi e continua a ser, à Ana pela ajuda e pela amizade, ao Sr. António e Sr. João pela paciência e por me encorajarem sempre.

A todos os meus colegas de curso por me acompanharem e um agradecimento especial às minhas colegas de casa. Com vocês convivi 24 sob 24 horas e nunca pensei que me sentiria tão à vontade, foram a família que eu escolhi e não podia estar mais agradecida por todos os momentos fantásticos que me proporcionaram. Sara, a pessoa fantástica, sempre disposta a ajudar e com um sorriso contagiante. Fazes a vida parecer tão simples e esse teu positivismo fez-me tão bem ao longo destes anos. Filipa, esse meu pequeno grande génio. Tenho muito a agradecer-te por todas as conversas sábias e toda a ajuda que me deste, és o meu exemplo de uma mulher forte. E por fim, Marta! Não há palavras. Deste-me muito mais do que algum dia serei capaz de retribuir. Foste o meu pilar e é um orgulho ver aquilo em que nos tornámos, sempre lado a lado, como espero que continue a ser. Amigas como tu eu quero ter por perto toda a vida. Não tenho como te agradecer por tudo.

Durante 5 anos foram bastantes os quilómetros que nos separavam, mas com amizades sinceras e verdadeiras não há distância que abale. Por isso, aos meus, um Obrigada! Tatiana, é mais uma etapa que tenho o prazer de festejar contigo do meu lado, espero que continuemos a somar vitórias sempre juntas. João Carvalho, o meu impulsionador, aquela pessoa que me faz querer sempre mais e melhor para mim, muito obrigada por esse estímulo. João Peixoto, o irmão que eu escolhi, que me suporta sempre nas fases mais complicadas e me compreende como ninguém, obrigada pela paciência e por seres sempre o primeiro a acreditar que sou capaz.

Aos meus pais, Paula e José! Sem eles não chegaria até aqui, não seria o que sou nem teria tudo o que conquistei até hoje. Obrigada pela educação e valores que me transmitiram. São o meu exemplo de felicidade e graças a vocês sei sempre que estou no caminho certo.

Ao meu avô e em especial, à minha avó. Ela que, onde quer que esteja, está certamente radiante por me ver chegar aqui. Obrigada “Vó”!

Obrigada a todos que fizeram parte deste caminho. Continuamos em frente!

Resumo

Este documento encontra-se dividido em dois capítulos. O primeiro, um trabalho na vertente de investigação, intitulado como “Potencial dos Mediadores inflamatórios como biomarcadores na Doença de Alzheimer”. O segundo capítulo, dirigido às atividades realizadas no estágio curricular em Farmácia Comunitária.

As doenças neurodegenerativas são patologias progressivas e cada vez mais comuns na população, sendo a doença de Alzheimer a forma de demência mais frequente. Este capítulo descreve uma pesquisa e revisão bibliográfica sobre a doença de Alzheimer. Explicam-se alguns dos vários mecanismos desta patologia, dando um maior ênfase ao processo inflamatório. São ainda referidos alguns dos mediadores inflamatórios mais comumente estudados e é essencialmente feita uma análise dos estudos existentes sobre este tema com o objetivo de perceber o potencial dos mediadores inflamatórios como biomarcadores da doença de Alzheimer, como ferramentas no auxílio do diagnóstico ou no acompanhamento clínico. Para isto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed e selecionados apenas artigos originais que comparam amostras biológicas de doentes de Alzheimer, de indivíduos saudáveis e indivíduos com outro tipo de demência para ser feita a comparação relativamente aos níveis de mediadores inflamatórios nos diferentes grupos.

Conclui-se que existem mediadores inflamatórios que são regularmente detetados em altas concentrações nos doentes de Alzheimer (MCP-1, IL-6, IL-8, CAMs, VEGF) e outros que apresentam muita divergência nos resultados dos estudos publicados (TNF- α , YKL-40). Há ainda muitas dúvidas sobre se estes mediadores inflamatórios podem ou não ser utilizados como biomarcadores na doença e são, portanto, necessários mais estudos neste âmbito e em amostras biológicas cuja recolha não envolva um processo demasiado invasivo (por exemplo, recolha de plasma ao invés de LCR) para facilitar o acompanhamento patológico.

No segundo capítulo, estão descritas as atividades no âmbito do estágio curricular em Farmácia Comunitária, realizado de 22 de janeiro a 1 de junho de 2018 na Farmácia Albarelos, em Fafe. Este período de aprendizagem foi essencial para o contacto direto com doentes, diversas patologias e respetivas formas de tratamento, melhorar a minha confiança na função de aconselhamento como futura profissional de saúde e aprender a boa gestão de um estabelecimento de saúde como a farmácia comunitária. Experiência enriquecedora que permitiu aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo dos restantes anos de curso, que me permitiu ter a consciência do papel fundamental do Farmacêutico na sociedade e foi imprescindível na adaptação para o mercado de trabalho.

Palavras-chave

Doença de Alzheimer; Mediadores Inflamatórios; Biomarcadores; Farmácia Comunitária

Abstract

This document is divided into two chapters. The first one, reflects a research work entitled "Potential of inflammatory mediators as biomarkers of Alzheimer's Disease". The second chapter, is dedicated to the activities carried out in the internship in Community Pharmacy. Neurodegenerative diseases are progressive and increasingly frequent pathologies among the population, with Alzheimer's disease being the most frequent form of dementia. This first chapter is based on a research and a bibliographic review on Alzheimer's disease. Some of the pathological mechanisms are explained, giving a greater emphasis to the inflammatory process. Several inflammatory mediators are mentioned and is essentially done a selection of studies, to understand the potential of these inflammatory mediators to be used as biomarkers of Alzheimer's disease, in the diagnosis, differentiation between pathologies and in the clinical follow-up. For this, a bibliographic research was performed in the PubMed database from which only original articles were selected that compare biological samples from Alzheimer patients, from healthy individuals and individuals with another type of dementia, to confront the levels of inflammatory mediators in the different groups. Analysis of the existing data indicates that there are inflammatory biomarkers that are regularly detected in high concentrations in Alzheimer's patients (MCP-1, IL-6, IL-8, CAMs, VEGF) and others that show a lot of divergence in the existing data (TNF- α , YKL-40). There is still much doubt as to whether these inflammatory mediators may or may not be used as biomarkers in the disease and therefore, further studies are needed in this field and in biological samples whose collection is less invasive (e.g. collection of plasma instead of CSF) to facilitate pathological monitoring.

In the second chapter, are described the activities within the scope of the curricular internship in Community Pharmacy, held from January 22 to June 1, 2018 at the Albarellos Pharmacy, at Fafe city. This learning period was essential for direct contact with patients, various diseases and their treatment, improving my confidence in the role of counseling as a future health professional, and learning how to manage a health institution such as the community pharmacy. Rewarding experience that allowed me to apply all the knowledge acquired during the remaining years of the course, allowed me to be aware of the fundamental role of the Pharmacist in society and was essential to my adaptation to the job market.

Keywords

Alzheimer's disease; Inflammatory mediators; Biomarkers; Community pharmacy

Índice

Capítulo 1 - Potencial dos Mediadores inflamatórios como biomarcadores na Doença de Alzheimer	1
1 Introdução	1
2 Métodos.....	2
3 Doença de Alzheimer.....	4
3.1 Patofisiologia	5
3.1.1 Microglia e processo inflamatório na DA	6
3.2 Sintomatologia e Tratamento	10
4 Mediadores inflamatórios na DA.....	11
4.1 Citocinas	11
4.1.1 IL-1	14
4.1.2 IL-6	15
4.1.3 IL-8	15
4.1.4 IL-15.....	15
4.1.5 TNF- α	15
4.1.6 IFN- γ	15
4.1.7 MCP-1 (CCL2)	16
4.1.8 MIP-1 (CCL3)	16
4.2 YKL-40	16
4.3 Moléculas de Adesão Celular (CAMs)	16
4.4 Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)	17
5 Mediadores avaliados no Tecido cerebral	25
6 Mediadores avaliados no Líquido Céfalo-raquidiano.....	25
7 Mediadores avaliados no Plasma	26
8 Relação entre os mediadores inflamatórios e os biomarcadores da DA.....	30
9 Mediadores inflamatórios como biomarcadores da DA	30
10 Conclusão	31
11 Referências bibliográficas - Capítulo 1	34
Capítulo 2 - Farmácia comunitária	40
1 Introdução	40
2 Organização do espaço físico	41
2.1 Espaço exterior	41
2.2 Espaço interior	41
2.2.1 Zona de atendimento ao público	41
2.2.2 Zona de armazenamento	42
2.2.3 Laboratório	43
2.2.4 Zona de receção de encomendas	43
2.2.5 Escritório.....	43

2.2.6	Gabinetes de atendimento ao público.....	43
2.2.7	Zona de recolher noturno.....	44
2.2.8	Copa.....	44
2.2.9	Instalações sanitárias.....	44
3	Recursos Humanos.....	44
4	Recursos informáticos.....	45
5	Gestão de stocks.....	45
6	Elaboração de encomendas.....	46
6.1	Encomendas diárias.....	46
6.2	Encomendas instantâneas.....	46
6.3	Encomendas de reforço de stock.....	46
6.4	Encomendas manuais.....	46
6.5	Encomendas Via Verde.....	46
7	Receção de encomendas.....	47
8	Marcação de preços.....	48
9	Prazos de validade.....	48
10	Devoluções/Quebras.....	48
11	Controlo de temperaturas e humidade.....	49
12	Matérias-primas e Reagentes.....	49
13	Produtos existentes na farmácia.....	49
13.1	Medicamentos sujeitos a receita médica.....	49
13.2	Medicamentos não sujeitos a receita médica.....	50
13.3	Produtos cosméticos e de higiene corporal.....	50
13.4	Preparações officinais e magistrais.....	50
13.5	Medicamento homeopático.....	50
13.6	Produtos de alimentação especial e dietética.....	51
13.7	Produtos fitoterapêuticos.....	51
13.8	Medicamentos de uso veterinário.....	51
13.9	Dispositivos médicos.....	51
13.10	Produtos de puericultura.....	52
14	Dispensa de medicamentos.....	52
14.1	Medicamentos sujeitos a receita médica.....	52
14.2	Medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes.....	55
14.3	Medicamentos manipulados.....	56
15	Medicamentos não sujeitos a receita médica.....	59
16	Receituário.....	60
17	Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.....	61
17.1	Pressão arterial.....	61
17.2	Glicémia.....	62
17.3	Colesterol e Triglicéridos.....	63

17.4	Ácido úrico	64
17.5	PSA	65
17.6	Teste de gravidez e infecção urinária	65
17.7	Peso, altura e IMC	66
18	Atividades de Promoção da Saúde	66
19	Serviços Diferenciados	66
20	VALORMED.....	67
21	Conclusão	68
22	Referências bibliográficas - Capítulo 2	69
Anexos		71
Anexo 1.		71
Anexo 2		72
Anexo 3		73
Anexo 4		74
Anexo 5		75

Lista de Figuras

Figura 1. Diagrama do processo de seleção dos artigos.....	3
Figura 2. Mecanismo patológico da ativação crónica da microglia na DA.....	8
Figura 3. Recrutamento dos leucócitos para o local de inflamação.....	9
Figura 4. Papel das quimiocinas e dos seus recetores na doença de Alzheimer.....	14

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Resumo da pesquisa realizada na base de dados PubMed.....	2
Tabela 2 - Citocinas com ação pró-inflamatória.....	12
Tabela 3 - Citocinas com ação anti-inflamatória.....	12
Tabela 4 - Famílias das quimiocinas.....	13
Tabela 5 - Resumo de estudos realizados no âmbito da pesquisa de biomarcadores inflamatórios na Doença de Alzheimer.....	18
Tabela 6 - Tabela resumo dos resultados dos estudos analisados.....	29
Tabela 7 - Valores de tensão arterial e classificação.....	63
Tabela 8 - Valores de referência da glicémia.....	63
Tabela 9 - Valores de referência do Colesterol Total e Triglicerídeos.....	64
Tabela 10 - Níveis de referência de ácido úrico no sangue.....	65
Tabela 11 - Valores considerados normais de PSA no sangue.....	66
Tabela 12 - Valores de referência do IMC.....	67

Lista de Acrónimos

Capítulo 1 - Potencial dos Mediadores inflamatórios como biomarcadores na Doença de Alzheimer

ACT	Antiquimiotripsina alfa-1
AINE's	Anti-inflamatórios não esteroides
APP	Péptido precursor da amiloide
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
C1q	Componente do complemento 1q
C5	Componente do complemento 5
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
COX	Enzima cicloxigenase
CRP	Proteína C reativa
CSF/LCR	Líquido cefalorraquidiano
DA	Doença de Alzheimer
DV	Demência vascular
G-CSF	Fator estimulante de colónias de granulócitos
GDNF	Fator neurotrófico derivado das células da glia
GM-CSF	Fator estimulante de colónias de granulócitos-macrófagos
ICAM	<i>Intercellular Adhesion Molecule 1</i>
IFN- γ	Interferão gama
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
IP-10	Proteína 10 induzida por interferão gamma
MCP	Proteína quimiotática de monócitos
MIP	Proteína Inflamatória de macrófagos
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
NF-kB	Fator nuclear kB

NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINDS-AIREN	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences</i>
NKC	Células “natural killer”
p-tau	Proteína Tau fosforilada
ROS	Espécies reativas de oxigénio
sIL-6R	Recetor solúvel da interleucina 6
SNC	Sistema Nervoso Central
sTNFR1/2	Recetor solúvel do fator de necrose tumoral 1/2
TGF	Fator de transformação do crescimento
TNF- α	Fator de necrose tumoral - α
t-tau	Proteína Tau total
VCAM	<i>Vascular cell adhesion protein 1</i>
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
YKL-40	Glicoproteína (peso molecular 40kDa) semelhante à quitinase-3

Capítulo 2 - Farmácia comunitária

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
CTT	Correios de Portugal
DCI	Denominação Comum Internacional
FA	Farmácia Albarelos
FIFO	“First in, First out”
HBP	Hiperplasia benigna da próstata
HDL	Lipoproteína de alto peso molecular
IMC	Índice de Massa Corporal
INEM	Instituto Nacional de Emergência Médica
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
LDL	Lipoproteína de baixo peso molecular
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
PSA	Antigénio específico da próstata
PVP	Preço de venda ao público
SNS	Serviço Nacional de Saúde
VLDL	Lipoproteína de muito baixo peso molecular

Capítulo 1 - Potencial dos Mediadores inflamatórios como biomarcadores na Doença de Alzheimer

1 Introdução

Com o contínuo avanço da medicina a esperança média de vida tem vindo a aumentar sendo que agora a população vive em média 80 a 90 anos. Em paralelo com este aumento da longevidade tem vindo também a aumentar a prevalência das doenças neurodegenerativas, que se caracterizam por serem progressivas e irreversíveis.

Dentro das patologias neurodegenerativas com maior incidência destaca-se a doença de Alzheimer (DA), caracterizada por ser uma doença crónica, progressiva, que afeta a memória, orientação, linguagem e que pode ser também acompanhada de alterações de comportamento.

Cada vez mais evidências sugerem que a patogenicidade da DA não se limita a alterações neuronais, envolvendo também vários mecanismos imunológicos. Os dados existentes mostram que amostras cerebrais de doentes com DA e outras doenças neurodegenerativas são caracterizadas por inflamação crónica. Na DA os agregados patológicos de placas de proteína beta-amiloide e tranças neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada são reconhecidos por certas células da glia como material estranho, levando à produção de substâncias reguladoras de um processo imunológico, como as citocinas¹. O estudo de marcadores das reações inflamatórias que se desencadeiam poderá esclarecer se estes podem ser usados como indicadores da formação dos agregados proteicos na DA e se eventualmente podem ser detetados mais precocemente.

Embora se saiba que a inflamação desempenha um papel significativo na patogenicidade da DA, não há atualmente nenhum biomarcador inflamatório identificado nos fluidos corporais validado para o diagnóstico e/ou para monitorizar a progressão da doença¹. Deste modo, um maior conhecimento sobre os mecanismos que regulam o processo neuroinflamatório pode abrir caminho para o estabelecimento de marcadores inflamatórios e também de novas terapias úteis para deter o desenvolvimento de DA ou pelo menos retardar o avanço da patologia.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão dos dados existentes sobre os mecanismos inflamatórios associados à DA, analisar estudos que tenham sido feitos com o objetivo de detetar mediadores inflamatórios nas amostras biológicas de doentes com DA e perceber se há consenso entre os estudos e se estes mediadores inflamatórios apresentam potencial para poderem ser utilizados como biomarcadores da patologia.

2 Métodos

Para recolha de informação sobre a DA, sua epidemiologia, sintomatologia, mecanismos patológicos envolvidos e o processo inflamatório presente na doença, foi feita uma pesquisa que incluiu artigos originais e de revisão. Esta pesquisa bibliográfica, realizada em setembro de 2018, recorreu às bases de dados PubMed e Google Académico. Os termos de pesquisa usados foram: “alzheimer”, “epidemiology”, “pathophysiology”, “neuroinflammation”, “inflammatory markers”, “cytokines”, “chemokines”, “CSF”, “plasma”, “postmortem brain tissue”.

Para perceber os mediadores inflamatórios presentes na DA e a sua utilidade como biomarcadores da patologia foi recolhida informação a partir de uma pesquisa restrita a artigos originais feita através da PubMed, também em setembro de 2018. A tabela seguinte resume os passos de investigação efetuados através da pesquisa avançada da PubMed.

Tabela 1 - Resumo da pesquisa realizada na base de dados PubMed

	Termos e filtros de pesquisa	Resultados
1º	“alzheimer”	100823
2º	“neuroinflammation”	15231
3º	“inflammation”	627165
4º	“markers”	450951
5º	“mediators”	114850
6º	“(neuroinflammation) OR inflammation”	635631
7º	“(markers) OR mediators”	557243
8º	“((alzheimer) AND ((neuroinflammation) OR inflammation)) AND ((markers) OR mediators)”	948
9º	“((alzheimer) AND ((neuroinflammation) OR inflammation)) AND ((markers) OR mediators) NOT REVIEW”	626
10º	“((alzheimer) AND ((neuroinflammation) OR inflammation)) AND ((markers) OR mediators) NOT REVIEW Filters: Humans”	363

Outro método usado na pesquisa de artigos originais foi a utilização dos termos MeSH na mesma base de dados: “Alzheimer Disease” [Mesh] AND “Inflammation Mediators” [Mesh] AND “Inflammation” [Mesh]. A pesquisa foi filtrada de forma a serem selecionados apenas artigos em inglês e de estudos realizados apenas em humanos, obtendo-se um total de 98 artigos.

Da totalidade dos artigos disponíveis de ambas as pesquisas, foram lidos todos os títulos, 59 resumos e 29 artigos na totalidade para eleger os estudos relevantes ao objetivo do presente trabalho. O diagrama da figura 1 resume o processo de seleção dos artigos.

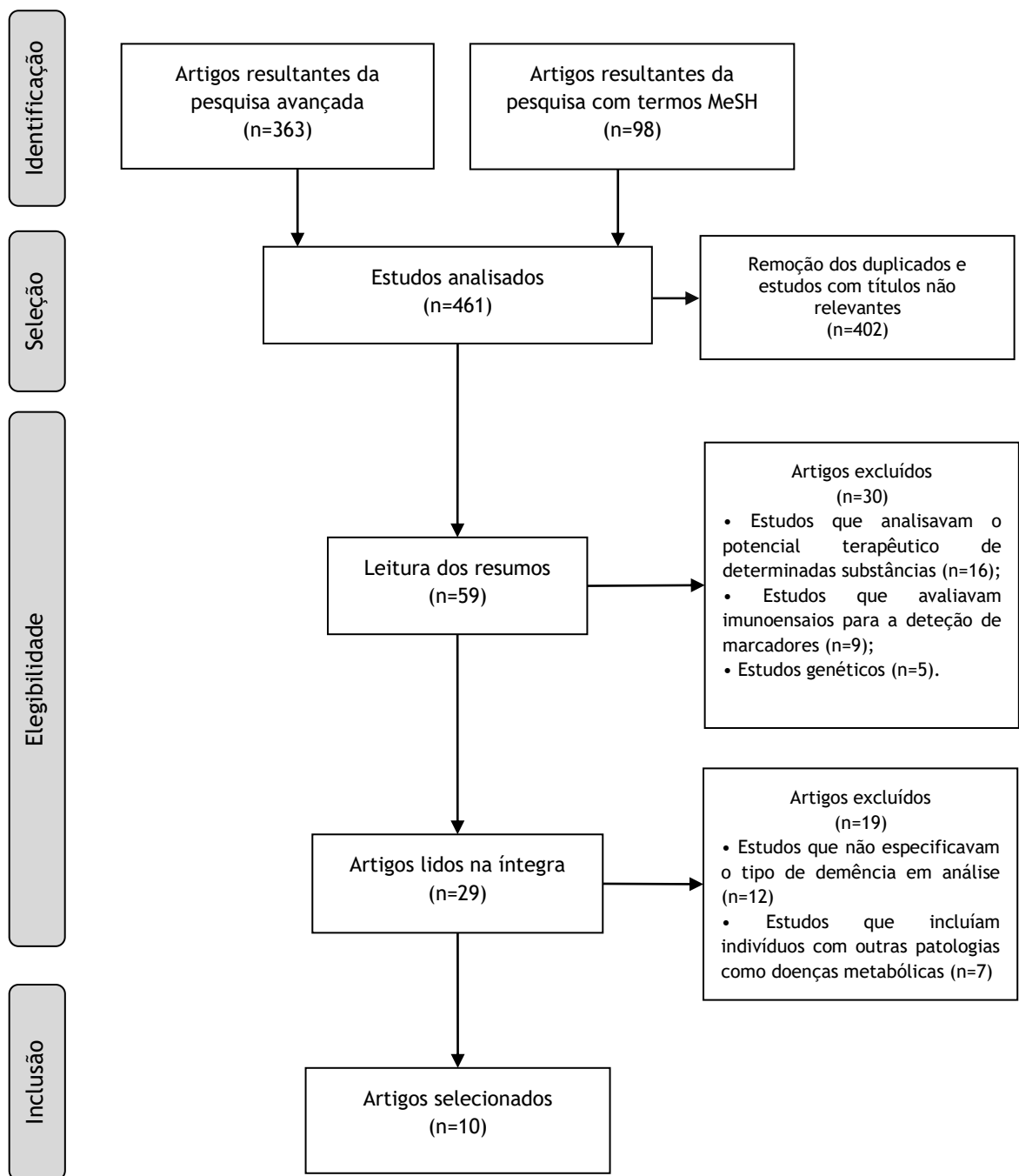


Figura 1. Diagrama do processo de seleção dos artigos.

Foram incluídos estudos com doentes cujo diagnóstico de DA foi realizado através de critérios padrão bem definidos, os critérios de Alzheimer NINCDS-ADRDA (“National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke” e “Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association”). Quanto aos grupos controlo, nalguns estudos estes eram constituídos por indivíduos saudáveis sem qualquer outra patologia neurológica ou inflamatória que afetasse os dados; enquanto que noutros estudos, foram incluídos indivíduos com ligeira perda cognitiva ou outro tipo de demência, de forma a tentar perceber se os biomarcadores inflamatórios detetados diferenciavam os estágios de demência e as diferentes patologias. Foram selecionados também artigos cujo estudo incluía os mediadores inflamatórios mais comuns, como as citocinas/quimiocinas.

Na análise dos estudos originais, muitos destes foram imediatamente eliminados através da leitura dos títulos pelo facto de não se tratarem de estudos em humanos, mas sim em animais ou culturas celulares, por avaliarem a utilidade do exercício físico em doentes de Alzheimer, por se encontrarem repetidos em ambas as pesquisas ou corresponderem a artigos de revisão. Foram selecionados 59 artigos para leitura dos resumos e, nesta fase, 16 foram eliminados por se tratarem de estudos em que era analisado o potencial terapêutico de determinadas substâncias, muitas vezes, AINE’s e também extratos de plantas. Foram eliminados 9 estudos que avaliavam determinados imunoensaios e a sua utilidade na deteção de marcadores inflamatórios e 5 estudos genéticos que avaliavam a presença e/ou ausência de determinados genes e a sua relação com a patologia. 29 artigos foram lidos na íntegra e destes, 12 foram eliminados pelo facto de não especificarem o tipo de demência. A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência, no entanto, dada a diversidade das demências, era essencial o conhecimento do tipo de demência em estudo. Ainda nesta fase de análise, foram também eliminados 7 estudos que incluíram indivíduos com outras patologias como doenças metabólicas, para que a possível medicação realizada por estes não afetasse os dados.

Com estes critérios foram selecionados 8 artigos dos 363 da pesquisa avançada e 2 artigos dos 98 da pesquisa com os termos MeSH. Os restantes, foram obtidos através de referências encontradas nos primeiros 10, resultando, no final, em 18 artigos.

3 Doença de Alzheimer

A DA é uma das principais causas de demência⁽²⁾ e uma das patologias mais comuns, com uma prevalência de 46,8 milhões de pessoas afetadas no mundo, prevendo-se que este número aumente para 131,5 milhões em 2050³.

3.1 Patofisiologia

Apesar do mecanismo fisiológico que leva à patologia ainda não ser totalmente compreendido, sabe-se que existe um déficit colinérgico e dois grandes intervenientes: as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares de proteína tau hiperfosforilada.

O déficit colinérgico resulta de uma degeneração dos neurónios presentes no *nucleo basalis*⁴. Pensa-se que a degeneração destes neurónios esteja relacionada com alterações ao processamento do péptido precursor da amiloide (APP) presente na membrana celular dos neurónios. Este péptido é sujeito a clivagem por secretases (α , β e γ). Por ação de duas enzimas, γ -secretase e β -secretase, forma-se um fragmento não solúvel designado proteína β -amiloide (AB), que se acumula no exterior dos neurónios formando as placas. Estas acumulam-se no espaço extracelular, entre os neurónios, e comprometem a transmissão nervosa^{5,6}.

Os recetores de NMDA, ativados pelo aminoácido excitatório glutamato, são recetores ionotrópicos, permitem o influxo de cálcio e participam na formação de memória e aprendizagem⁷. As placas de AB são capazes de se ligar a estes recetores e induzir a sua ativação o que resulta numa acumulação excessiva de cálcio intracelular e o que conduz à apoptose celular^(7,8) e conseqüente perda neuronal. Em paralelo ocorre um segundo mecanismo desencadeado por alterações na proteína tau. O citoesqueleto neuronal é formado por microtúbulos de tubulina os quais são estabilizados pela proteína tau. Esta proteína, que é regulada por fosforilação, encontra-se hiperfosforilada na DA. A forma hiperfosforilada tem baixa afinidade pelos microtúbulos e desliga-se deles, deixando de os estabilizar. Como consequência ocorre despolimerização dos microtúbulos. Uma vez que o transporte de componentes neuronais através dos axónios e dendrites é feito ao longo dos microtúbulos, a despolimerização destes compromete o transporte e logo a manutenção da estrutura neuronal, em particular dos terminais nervosos, acabando por resultar na morte neuronal^{9,10}.

A DA envolve não só o déficit colinérgico, a deposição extracelular das placas de AB e a hiperfosforilação da proteína tau, mas também neuroinflamação crónica¹¹. A acumulação e agregação de placas de AB leva à ativação dos astrócitos e da microglia ao longo do parênquima, que respondem de forma a tentar eliminar estes agregados¹².

A desregulação das cascatas inflamatórias é considerada como um componente patológico na DA onde a inflamação contínua leva a efeitos citotóxicos que podem resultar no dano neuronal e acelerar o processo neurodegenerativo¹³. Desta forma, o estudo de biomarcadores inflamatórios que permitam o diagnóstico precoce da DA tem sido foco de numerosos projetos de investigação. Alguns estudos têm demonstrado uma correlação positiva entre os marcadores da DA presentes no líquido cefalorraquidiano na DA e marcadores inflamatórios

como a interleucina 6 (IL-6), proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e ainda a anti-quimiotripsina alfa 1 (ACT)¹⁴.

Outro aspeto que confirma a presença e a relevância do processo neuroinflamatório na DA são os resultados de diversos estudos que sugerem que o uso prolongado de AINE's diminui o risco de desenvolvimento da patologia, atrasa o seu aparecimento e diminui a velocidade de progressão da doença¹⁵⁻¹⁷. Para além disso há ainda dados que mostram que o uso de AINE's como ibuprofeno, flurbiprofeno e indometacina reduz a produção de placas de AB¹⁸.

Um exemplo da vantagem dos AINE's nesta patologia é a capacidade de inibição da enzima COX-2 (nimesulida, diclofenac, celecoxib, entre outros), reduzindo a produção de prostaglandinas como a prostaglandina E2 (PGE2). Esta prostaglandina atua em 4 recetores acoplados a proteína G (EP1, EP2, EP3 e EP4) e a sua ação coordenada em dois deles, EP2 e EP4 estimula a produção de proteína AB¹⁹. Ao inibir esta enzima, os AINE's permitem o controlo de produção das placas amiloides.

Outro mecanismo através do qual os AINE's influenciam a DA está associada à sua ação inibitória da enzima γ -secretase. De forma seletiva, conseguem reduzir a formação de placas sem interferir com outros alvos da enzima²⁰. Aparentemente, os AINE's possuem um mecanismo diferente de todos os outros inibidores da γ -secretase sendo moduladores da clivagem realizada por esta²¹.

Através de vários mecanismos os AINE's parecem ajudar a reduzir o risco de desenvolvimento da doença e progressão desta²².

Por outro lado o envelhecimento por si só está associado a alterações significativas do sistema imunológico e caracterizado por um estado crónico de inflamação, sendo portanto de esperar que nos idosos os mediadores inflamatórios estejam presentes em níveis mais elevados²³. Também a barreira hematoencefálica é alterada com o envelhecimento, tornando-se mais permeável, mesmo em idosos saudáveis. Este aumento de permeabilidade permite a acumulação de substâncias neurotóxicas no cérebro, as quais acentuam ainda mais o processo inflamatório²⁴.

Uma vez que o mecanismo de inflamação na DA parece ser um ponto importante na progressão da doença é crucial entender os mecanismos envolvidos neste processo. Para além disso, entender quais os biomarcadores inflamatórios presentes em cada estágio da doença poderá eventualmente permitir um melhor diagnóstico e tratamento da mesma.

3.1.1 Microglia e processo inflamatório na DA

O cérebro é um local que tem o seu próprio sistema imunológico e a microglia é a principal interveniente nos processos de inflamação cerebrais. Ela encontra-se uniformemente

distribuída no cérebro e está envolvida na proteção e remodelação de sinapses para a manutenção da plasticidade dos circuitos neuronais e controlo dos resíduos patogénicos e detritos celulares no cérebro²⁵. Para além disto, a microglia também liberta fatores que suportam a manutenção celular e a formação da memória²⁶.

Os dados existentes sugerem que a microglia está envolvida na DA de duas formas distintas. Por um lado, a microglia liberta mediadores inflamatórios, como por exemplo as citocinas inflamatórias e radicais livres que contribuem para a neurodegeneração⁽²⁷⁾, por outro lado, desempenha também um papel benéfico na geração de anticorpos anti-A β e na estimulação da destruição das placas²⁷. No entanto, a ativação e acumulação progressiva da microglia em torno das placas de A β resulta na neuroinflamação crónica bem como na formação de um ciclo inflamatório entre a acumulação das placas de A β , a ativação microglial e conseqüente morte neuronal (Figura 2)²⁸. Travar este ciclo inflamatório poderá ser uma estratégia importante para limitar a progressão da DA.

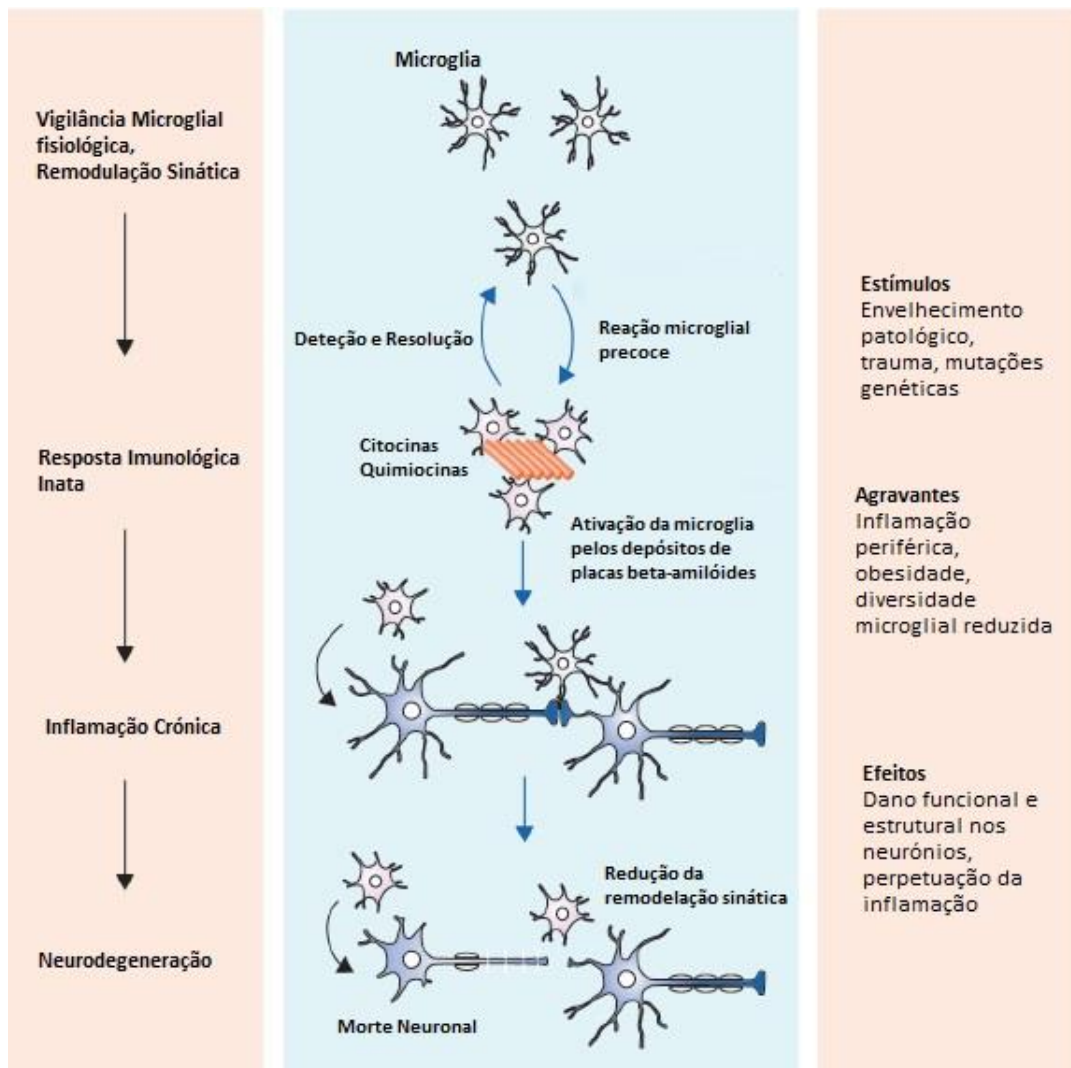


Figura 2. Mecanismo patológico da ativação crónica da microglia na DA. Quando existe a deposição de placas de AB, ocorre alteração da função de vigilância fisiológica da microglia. Numa fase inicial a microglia consegue remodelar o tecido, no entanto, quando é continuamente ativada, esta torna-se reativa e começa a libertar fatores inflamatórios que irão promover a neuroinflamação crónica. Imagem adaptada de Heneka e colaboradores (2015)²⁵.

A microglia apresenta dois estados: repouso e ativada. Num estado de repouso esta apresenta uma morfologia ramificada, sendo responsável pela vigilância imunológica. Após um estímulo imunológico esta é rapidamente ativada⁽²⁹⁾ adquirindo uma morfologia ameboide³⁰. No caso da DA, como a microglia está constantemente a ser ativada, esta torna-se reativa e começa a libertar diversos fatores como radicais livres e mediadores pró-inflamatórios como o TNF α e IL-1 β que em excesso promovem a neurodegeneração³⁰⁻³².

Quando ocorre um processo inflamatório no SNC, são produzidas e libertadas citocinas e quimiocinas que ficam responsáveis por recrutar células imunológicas periféricas. Para que estas células atinjam o SNC, estas citocinas vão também interferir na permeabilidade

vascular, através do rompimento das ligações estabelecidas pelas células endoteliais vasculares, permitindo que as células periféricas consigam atravessar³³. Por este motivo, a DA está também associada a muitas alterações cerebrovasculares³⁴. Diversos estudos têm indicado que a acumulação de Aβ pode resultar em danos vasculares secundários, como microenfartes e pequenas hemorragias³⁵.

Para além das citocinas e quimiocinas (responsáveis pelo processo quimiotático), há também outras moléculas essenciais na chegada das células periféricas ao SNC. Em resposta ao estímulo provocado pelas citocinas, as células endoteliais produzem moléculas de adesão, como as moléculas de adesão intercelular (ICAM), moléculas de adesão celular vascular (VCAM) e muitas outras que, como o próprio nome indica, permitem a adesão dos leucócitos periféricos às células do endotélio vascular, o seu transporte e migração transendotelial, (figura 2)³³.

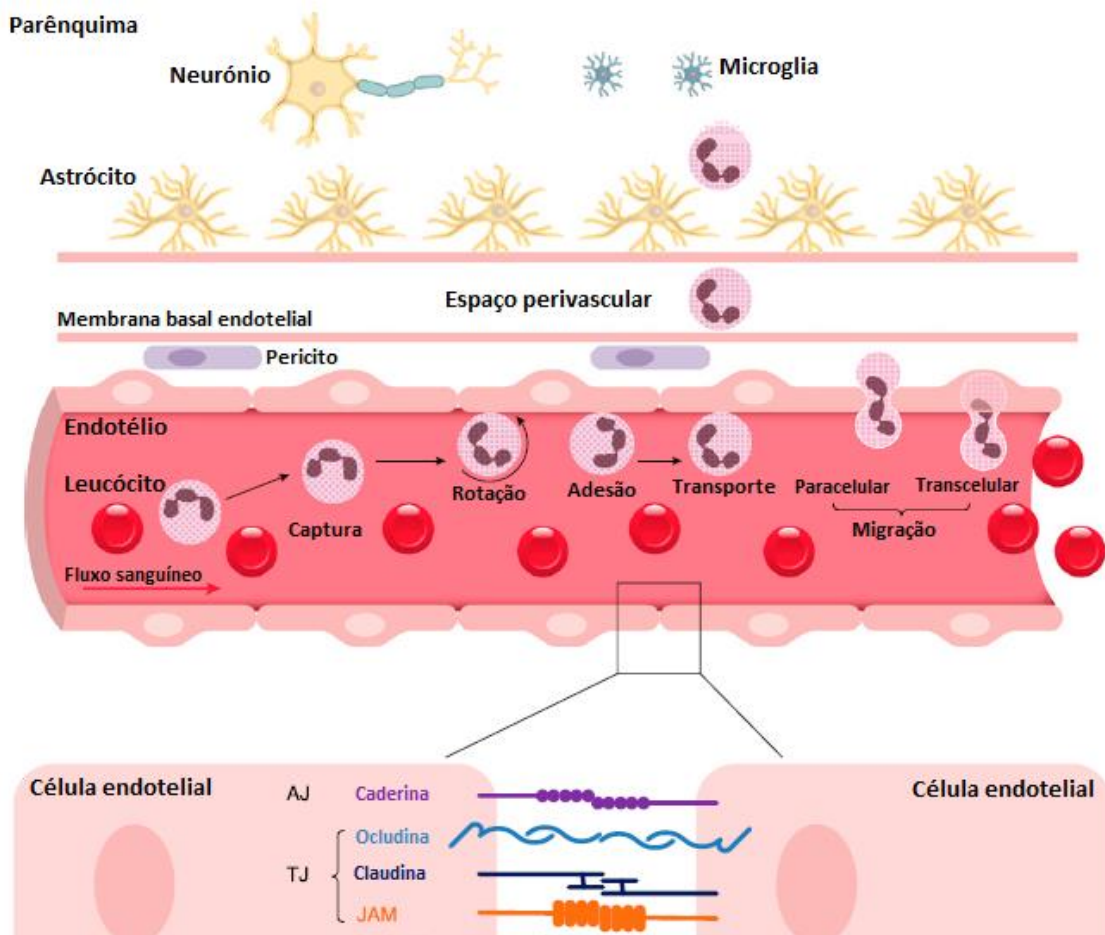


Figura 3. Recrutamento dos leucócitos para o local de inflamação. Os leucócitos circulantes detetam as citocinas e quimiocinas que induzem a captação e adesão dos leucócitos. Estes, por sua vez, procuram uma junção entre as células endoteliais e aqui, começam a migração transendotelial seguindo um gradiente quimiotático local. Imagem adaptada de Wu e colaboradores (2017)³³.

3.2 Sintomatologia e Tratamento

O início dos processos patofisiológicos da DA inicia-se na fase pré-clínica, durante a qual não são ainda detetáveis os sintomas característicos da doença. Há evidências de que estes se manifestam em média 20 anos após o início do processo patológico³⁷.

As mudanças cognitivas na DA são mais comuns nos estágios intermédio e avançado da patologia, no entanto, existem duas particularidades que começam a surgir nas fases iniciais: o esquecimento da memória episódica, a diminuição da fluência verbal e as alterações da orientação espacial. A fase prodrómica é caracterizada pelo início da perda de memória, não substancial, e que não afeta as atividades do dia-a-dia. A memória semântica, o conhecimento de factos e informações sobre objetos e as palavras e seus significados também são afetadas logo nas fases iniciais da DA³⁸.

Os doentes com DA avançam na deterioração da memória e tornam-se incapazes de relembrar conversas, eventos, datas, obrigações, tornam-se repetitivos na questões e observações e a capacidade de aprendizagem diminui substancialmente. Podem ocorrer flutuações cognitivas, desde momentos de clareza e lucidez a um completo estado de confusão. A função visuoespacial, perceção da distância e do movimento e a orientação temporal também são afetadas³⁸.

A apraxia também é comum nos doentes com DA e desenvolve-se após o declínio na memória e linguagem. Define-se pela perda da capacidade de executar um determinado movimento, apesar da intenção e capacidade física de o fazer³⁸.

A presença de emaranhados de proteína tau hiperfosforilada e as placas de AB são consideradas os dois principais marcadores histopatológicos da DA e refletem a perda neuronal e atrofia do cérebro, que estão na base dos sintomas primários associados à DA, como perda de memória, alterações de linguagem, comprometimento da função visual-espacial e alterações comportamentais².

Apesar do esforço de investigação no desenvolvimento de novos fármacos para a DA a doença continua a não ter cura e nenhum dos fármacos usados tem a capacidade de parar ou retardar a progressão da doença, sendo apenas úteis no controlo dos sintomas³⁹. As intervenções farmacológicas começaram por surgir como inibidores da enzima metabolizadora da acetilcolina, a acetilcolinesterase, para compensar o défice do neurotransmissor. Estes inibidores são o Donepezilo, Rivastigmina e Galantamina⁴⁰. Na fase moderada a grave da patologia são também usados inibidores dos recetores de NMDA como a Memantina⁸.

4 Mediadores inflamatórios na DA

Um mediador corresponde uma substância intermediária que comunica entre duas partes. No caso de um processo inflamatório, estão sempre incluídos o indutor da resposta inflamatória, o sensor que o deteta, os mediadores inflamatórios e os alvos. O indutor do processo é reconhecido pelas células do sistema imunológico, estas produzem os mediadores que por sua vez vão atuar em diferentes tecidos ou células alvo para produzir uma resposta inflamatória e combater a origem do problema⁴¹.

As alterações inflamatórias que ocorrem no cérebro na DA contribuem para a progressão da doença. Os estudos atuais têm-se focado na relação entre os marcadores inflamatórios presentes no líquido cefalorraquidiano, sangue periférico e tecido cerebral e a progressão da DA de modo a tentar encontrar uma forma de diagnóstico precoce.

Os mediadores inflamatórios envolvidos no início de uma resposta imunológica são vários e incluem fatores transcricionais (por exemplo, NF- κ B), péptidos (por exemplo, bradicinina), citocinas (por exemplo IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α , IFN- γ), quimiocinas (por exemplo, MCP-1, MIP-1, IL-8), fatores de complemento (por exemplo, C1q, C5), enzimas (por exemplo, COX), lípidos (por exemplo, prostaglandinas) e fatores de coagulação⁴².

Um dos grupos de moléculas extensamente produzidas em processos inflamatórios são as prostaglandinas, produzidas pelas enzimas COX. A enzima COX-1 está presente em vários tipos de células e tecidos e pode estar envolvida na produção fisiológica de prostaglandinas. A COX-2 está aumentada durante um processo inflamatório. No caso da DA, num processo inflamatório crónico, a microglia tem a capacidade de expressar a COX-2 e aumentar a produção de prostaglandinas inflamatórias, grandes mediadores do processo⁴³.

Outras moléculas que são também consideradas marcadores de processos inflamatórios são as espécies reativas de oxigénio (ROS). No caso da DA, sabe-se que a acumulação das placas de AB é um fator-chave na indução de stress mediado por espécies reativas de oxigénio produzidas pelos astrócitos. Os oligómeros de AB ligam-se a recetores nos astrócitos e induzem a produção de ROS via ativação do complexo NOX⁴⁴.

Entre os múltiplos marcadores inflamatórios, as citocinas têm sido os marcadores mais estudados.

4.1 Citocinas

As citocinas são pequenas proteínas libertadas por diversas células e envolvidas na transmissão de sinais entre estas²⁷. As evidências sugerem que estas proteínas têm diversas

funções como a regulação da imunidade, inflamação, ativação celular, migração celular, proliferação celular, apoptose, atividade sináptica e hematopoiese⁴⁵.

As suas funções podem ser autócrinas (quando atuam nas células onde são produzidas), parácrinas (quando atuam na vizinhança das células onde são produzidas) e endócrinas (quando atuam em regiões distantes através da corrente sanguínea)⁴⁵. O tipo de citocinas libertadas determina qual a resposta imunológica que se desencadeia: citotóxica, humoral, mediada por células ou alérgica⁴⁶.

Existem várias classificações destas moléculas. Relativamente às citocinas com função na resposta infamatória podem ser classificadas como pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 - Citocinas com ação pró-inflamatória.

Família	Membros
IL-1	IL-1 α , IL-1 β , IL-1ra, IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36ra, IL-37 e IL-1Hy2
IL-6	IL-6, IL-11, IL-31, CNTF, CT-1, LIF, OPN, OSM
TNF	TNF α , TNF β , BAFF, APRIL
IL-17	IL-17A-F, IL-25 (IL-17E)
IFN	IFN α , IFN β , IFN λ 1 (IL-29), IFN λ 2 (IL-28A), IFN λ 3 (IL-28B), IFN γ , IFN ω , IFN κ , Limitin

BAFF, fator ativador de células B; CNTF, fator neurotrófico ciliar; CT-1, cardiotrofina-1; IFN, interferão; IL, interleucina; LIF, fator inibidor de leucemia; OPN, osteopontina; OSM, oncostatina M.

Tabela 3 - Citocinas com ação anti-inflamatória.

Família	Membros
IL-12	IL-12, IL-23, IL-27, IL-35
IL-10	IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, IL-29

IL, interleucina.

As quimiocinas, um subgrupo de citocinas, promovem reações humorais e mediadas por células, regulam a adesão célula-célula, a angiogénese, a hematopoiese, a vascularização, a organogénese e a embriogénese⁴⁷.

Quimiocinas inflamatórias são libertadas por exemplo em resposta a outras citocinas inflamatórias, e participam ativamente na resposta inflamatória atraindo células imunológicas (neutrófilos, monócitos, linfócitos, eosinófilos, fibroblastos, queratinócitos) para o local da inflamação, tendo portanto, ação quimiotática. Não induzem outras citocinas mas são capazes de induzir outras moléculas efetoras⁴⁷. São classificadas em quatro subfamílias com base na sua estrutura, baseada no número de aminoácidos (X) que separa dois resíduos de cisteína (C) (Tabela 4)⁴⁸.

Tabela 4 - Famílias das quimiocinas.

Quimiocinas	
Família	Membros (Ligandos)
CC	CCL(1-28)
C	XCL(1-2)
CXC	CXCL(1-17)
CX3C	CX3CL1

As quimiocinas desempenham um papel importante na DA, considerada uma inflamação crónica, uma vez que regulam a amplitude e a duração da resposta inflamatória⁴⁸. As quimiocinas ativam a microglia, a qual por sua vez contribui para o dano neuronal através da libertação de radicais livres de oxigénio, óxido nítrico e ainda citocinas como o TNF- α . A libertação destes mediadores inflamatórios vai induzir ativação astrocitária acentuando ainda mais a cascata inflamatória (Figura 4) e consequente perda neuronal⁴⁹.

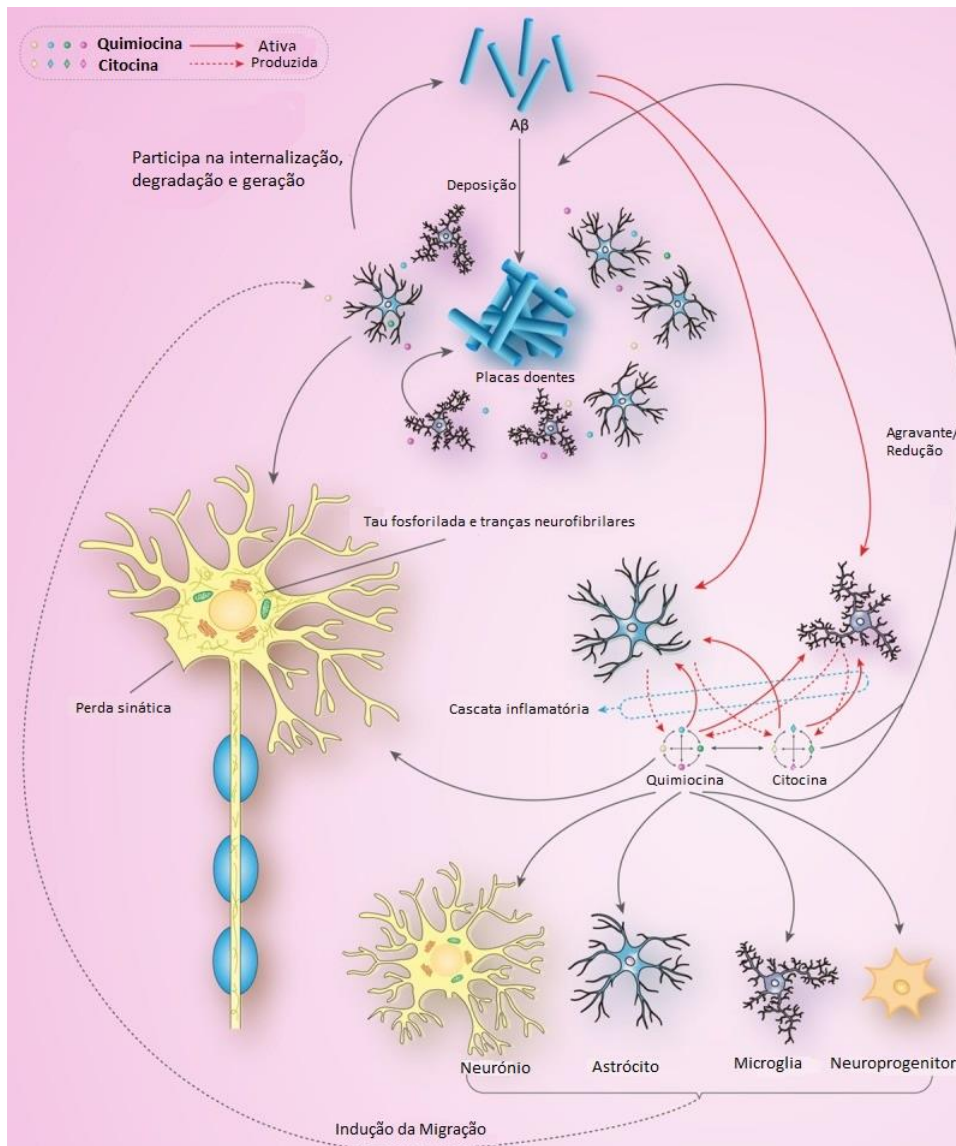


Figura 4. Papel das quimiocinas e dos seus recetores na doença de Alzheimer. As quimiocinas induzidas pelas placas de proteína Aβ vão promover a produção de citocinas. Esta produção de citocinas estimula a ativação dos astrócitos e microglia que, quando continuamente ativos, geram uma cascata de inflamação que promove a progressão da doença. Imagem adaptada de Liu e colaboradores (2014)⁴⁸.

De entre os múltiplos mediadores inflamatórios há alguns que se destacam pela quantidade de dados publicados que os relacionam com a DA e pela existência de evidências que os permitem associar ao processo neuroinflamatório que ocorre na DA:

4.1.1 IL-1

Citocina inflamatória descrita como promotora da produção da proteína Aβ e capaz de interromper a polimerização dos microtúbulos resultando na perda sináptica. A ativação

persistente da microglia pode resultar numa libertação contínua de IL-1 com consequências neurodegenerativas que podem ser bloqueadas por antagonistas dos recetores de IL-1⁵⁰.

4.1.2 IL-6

Tem sido proposta como uma citocina inflamatória capaz de acelerar o processo neurodegenerativo na DA.

É produzida por macrófagos e células linfoides na periferia, e ao permear a barreira hematoencefálica é capaz de provocar uma ativação local do sistema imunológico em resposta à acumulação de placas de AB o que induz a produção de mais IL-6 pela microglia e astrócitos^{51,52}.

4.1.3 IL-8

É uma quimiocina que auxilia a migração de neutrófilos, células T e células da microglia para o local de infeção e é conhecida como sendo potenciadora de uma inflamação aguda. A proteína AB, por exemplo, pode ser responsável pela produção, pelos macrófagos, de quimiocinas, como a IL-8, sendo esta importante no recrutamento da microglia⁵³. Esta quimiocina é capaz de potenciar a resposta inflamatória induzida pela proteína AB, uma vez que, a incubação de microglia com proteína AB e IL-8, resulta num aumento da produção de IL-6, IL-1 β , TNF- α e COX-2⁵⁴.

4.1.4 IL-15

Considerada uma citocina inflamatória que se mostrou capaz de promover a ativação da microglia, provocando um aumento na síntese de mais citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento⁵⁵.

4.1.5 TNF- α

Fator inespecífico mas importante no desenvolvimento de doenças psiquiátricas, como demência e depressão⁵⁶. No caso da DA, é uma das citocinas inflamatórias produzida pela microglia e astrócitos ativados em resposta à acumulação da proteína AB e/ou stress oxidativo. Os seus recetores são melhores marcadores da doença uma vez que têm maior tempo de semivida. A inibição dos recetores de TNF- α resulta na diminuição da formação de placas de AB⁵⁷.

4.1.6 IFN- γ

Citocina inflamatória com capacidade de ativação da microglia. As células residentes do cérebro produzem esta citocina de forma muito limitada. São as células infiltrantes, como as células T, as responsáveis pela sua produção massiva, que, por sua vez, desencadeia a produção e secreção de outras citocinas como o TNF- α e fatores como iNOS⁵⁸.

Foi mostrado que a combinação de proteína AB e a citocina IFN- γ pode ativar a microglia e resultar na produção de espécies reativas de azoto e outras citocinas inflamatórias⁵⁹.

4.1.7 MCP-1 (CCL2)

As células da microglia ativada produzem MCP e estimulam os astrócitos. Estes participam juntos na degradação das placas de AB, uma vez que a ligação da MCP ao seu recetor (CCR2) estimula a produção de ROS, de recetores de adesão e induzem a atração dos monócitos ao endotélio^{60,61}.

Estudos indicam que os níveis plasmáticos de MCP-1 podem servir como biomarcadores para monitorizar o processo inflamatório da DA⁶².

4.1.8 MIP-1 (CCL3)

Trata-se de um quimioatratador das células “natural killer” (NK) e um instrumento da resposta da imunidade inata. Tem sido detetada em astrócitos reativos em torno dos depósitos da proteína AB⁶³.

4.2 YKL-40

Trata-se de uma glicoproteína expressa por células como macrófagos, neutrófilos, células endoteliais, entre outras. A sua expressão é regulada por várias citocinas e hormonas, como a IL-6, IL-13, IFN- γ e vasopressina⁶⁴. É conhecida como um marcador da diferenciação de macrófagos e pela sua função de prevenção da apoptose destes⁶⁴.

É considerada um dos potenciais biomarcadores inflamatórios na DA uma vez que já foi indicado que os níveis de YKL-40 no LCR estão relacionados com os níveis da proteína tau tendo potencial para poderem ser usados no diagnóstico da patologia⁶⁵.

A expressão de YKL-40 pelos astrócitos pode ser ativada por citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α e IL-1 β , citocinas envolvidas no processo neuroinflamatório desencadeado pelos agregados proteicos¹.

4.3 Moléculas de Adesão Celular (CAMs)

A molécula de adesão celular vascular (VCAM-1) e a molécula de adesão intercelular (ICAM-1), são moléculas de adesão produzidas pelas células endoteliais sob condições fisiológicas e de inflamação e são consideradas biomarcadores da disfunção endotelial na DA pois têm sido encontrados níveis elevados de ambas nestes doentes⁶⁶.

4.4 Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)

O VEGF tem um papel fisiológico e patológico na angiogénese. Por um lado, é um fator mitótico para as células endoteliais, estimulando assim, a formação de novos vasos⁶⁷. Por outro lado, aumenta a permeabilidade dos vasos já existentes, assim como a libertação de histamina e de óxido nítrico, contribuindo para as condições inflamatórias⁶⁸.

O VEGF é produzido por neurónios, microglia, astrócitos e células endoteliais e pensa-se que é secretado em resposta à acumulação das placas de AB⁶⁹.

Nas últimas décadas, foram determinadas as concentrações de mediadores inflamatórios no plasma, líquido cefalorraquidiano e tecido cerebral em doentes com DA. Em geral, os dados existentes sugerem o possível papel dos níveis elevados destes mediadores inflamatórios como fatores de risco para a DA ou como biomarcadores da progressão da doença⁷⁰. A tabela seguinte resume aos dados sobre os estudos realizados no âmbito da pesquisa destes mediadores inflamatórios na DA, as suas características e principais resultados.

Tabela 5 - Resumo de estudos realizados no âmbito da pesquisa de biomarcadores inflamatórios na Doença de Alzheimer.

Artigo	Objetivo	População em estudo	Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão	Biomarcadores avaliados	Matriz biológica	Resultados
Sun et al., 2003 ¹⁴	Analisar a correlação entre os níveis de biomarcadores inflamatórios no plasma e no LCR de doentes com DA.	141 doentes com DA	Diagnósticos de DA de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA.		ACT AAT OxLDL IL-6 MCP-1	LCR Plasma	Forte correlação entre os níveis plasmáticos e do LCR de ACT, IL-6 e MCP-1.
Ozturk et al., 2007 ⁷¹	Detetar a presença de biomarcadores inflamatórios no plasma e fazer uma possível correlação entre as variáveis laboratoriais e clínicas.	23 voluntários saudáveis (grupo controlo) 13 doentes com ligeira perda cognitiva 17 doentes com DV 29 doentes com DA	Diagnósticos de DA de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA; Diagnóstico de DV de acordo com os critérios NINDS-AIREN.		IL-1B IL-2 IL-6 IL-18 TNF- α ACT	Plasma	Todos os biomarcadores foram detetados sem diferença entre os grupos de participantes. Não houve uma correlação significativa entre os dados laboratoriais e as capacidades cognitivas e funcionais.
Zuliani et al., 2007 ⁷²	Avaliar a possível associação entre marcadores inflamatórios sistémicos e a capacidade funcional em doentes com DA e doentes com DV.	60 doentes com DA 80 doentes com DV	Diagnósticos de DA de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA; Diagnóstico de DV de acordo com os critérios NINDS-AIREN.		IL-1B TNF- α IL-6 IL-8 TGF- β	Plasma	Valores de TNF- α e IL-6 superiores no plasma de doentes com DV comparativamente aos doentes com DA. IL-1B, IL-8 e TGF- β não demonstraram diferença entre as duas patologias.

Tabela 5 (continuação) - Resumo de estudos realizados no âmbito da pesquisa de biomarcadores inflamatórios na Doença de Alzheimer.

Artigo	Objetivo	População em estudo	Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão	Biomarcadores avaliados	Matriz biológica	Resultados
Sokolova et al., 2009 ⁷³	Análise de mediadores inflamatórios na DA para identificar fatores e determinar preditores da doença.	10 voluntários saudáveis (grupo controlo) 12 doentes com DA	Diagnóstico de DA de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA.	Infeções sistémicas; Doenças neurológicas (no caso do grupo controlo).	G-CSF, GM-CSF, IL-1B, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, IFN- γ , MCP-1, MIP-1B e TNF- α	Tecido cerebral	MCP-1 indicadora de DA em todos os casos. Níveis elevados de MCP-1, IL-6 e IL-8 nos casos de DA.
Kim et al., 2011 ⁷⁴	Medir os níveis de biomarcadores inflamatórios no plasma e compará-los com o risco de desenvolver DA.	21 indivíduos saudáveis (grupo controlo). 20 doentes com ligeira perda cognitiva 18 doentes com DA	Diagnóstico de DA de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA.	Infeções recentes; Enfarte do miocárdio; Medicação antiplaquetária, antihipertensora, antineoplásica ou imunossupressora.	IL-8 IL-10 MCP-1 TNF- α	Plasma	Níveis plasmáticos de IL-8 e TNF- α superiores nos indivíduos do grupo controlo que nos doentes. Níveis plasmáticos de MCP-1 maiores nos doentes com DA comparativamente ao grupo controlo. IL-10 sem diferença entre os grupos de participantes.
Liao et al., 2011 ⁷⁵	Investigar alterações de biomarcadores no tecido cerebral de doentes com DA e revelar a relação entre estes.	8 voluntários saudáveis (grupo controlo) 10 doentes com DA	Diagnóstico de DA.	Outra doença neurológica.	(NF- κ Bp65 MCP-1 MIP-1 α GFAP	Tecido cerebral	Níveis de MCP-1 e MIP-1 superiores no hipocampo e córtex temporal e frontal de doentes com DA comparativamente a indivíduos pertencentes ao grupo controlo.

Tabela 5 (continuação) - Resumo de estudos realizados no âmbito da pesquisa de biomarcadores inflamatórios na Doença de Alzheimer.

Artigo	Objetivo	População em estudo	Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão	Biomarcadores avaliados	Matriz biológica	Resultados
Alsadany et al., 2012 ⁵³	Detetar biomarcadores periféricos com sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da DA.	25 voluntários saudáveis (grupo controlo) 25 idosos com DA	Diagnóstico de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA.	Depressão; Trauma cerebral; Níveis anormais de hormonas tiróideas; Neuropatias; Doença hepática, renal, pulmonar ou cardíaca; Infecções recentes.	Histona deacetilase (HDACs) Cobre IL-8	Plasma	Valores de HDACs, cobre e IL-8 significativamente elevados no plasma dos doentes. Valores de IL-8 superiores em doentes num estágio mais avançado do que num estágio moderado.
Helmy et al., 2012 ⁷⁶	Avaliar biomarcadores inflamatórios em doentes com demência e detetar se estes são capazes de diferenciar DA e DV.	20 voluntários saudáveis (grupo controlo) 10 doentes com DA 10 doentes com DV	Diagnóstico de DA de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA há mais de 6 meses; Diagnóstico de DV de acordo com os critérios NINDS-AIREN há mais de 6 meses.	Disfagia severa; Incapacidade visual ou auditiva; Nível de consciência inconstante; Problemas metabólicos que afetem a cognição; Outra doença neuropsiquiátrica; Trauma; Consumo de medicação psicoativa, álcool ou outras substâncias; Infecção recorrente.	IL-6 CRP α_1 -Globulina α_2 -Globulina	Plasma	Todos os biomarcadores analisados foram detetados em maiores concentrações no plasma de doentes com DA, comparativamente ao grupo controlo. Níveis superiores de IL-6 no plasma de doentes com DA comparativamente aos doentes com DV.

Tabela 5 (continuação) - Resumo de estudos realizados no âmbito da pesquisa de biomarcadores inflamatórios na Doença de Alzheimer.

Artigo	Objetivo	População em estudo	Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão	Biomarcadores avaliados	Matriz biológica	Resultados
Westin et al., 2012 ⁷⁷	Caracterizar o papel de quimiocinas nos estágios precoces da DA e associa-las à velocidade do declínio cognitivo.	30 voluntários saudáveis (grupo controlo) 119 doentes com ligeira perda cognitiva	Diagnóstico de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA; Perda de memória; Preservação das funções cognitivas gerais; Pouca (ou nenhuma) perda das capacidades diárias.	Hematoma subdural; Tumor cerebral; Infecção do SNC; Esquizofrenia; Depressão; Abuso de álcool.	MCP-1 CCL11 MCP-4 CCL26	Plasma LCR	Maiores valores de MCP-1 no LCR, associados a um maior declínio cognitivo. Os níveis de CCL11, MCP-4 e CCL26 no plasma ou LCR não se relacionaram com a progressão da doença.
Zhang et al., 2013 ⁷⁸	Determinar a extensão de anormalidades imunológicas em doentes na fase inicial da DA.	31 voluntários saudáveis (grupo controlo) 41 doentes na fase inicial da doença	Diagnóstico de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA.	MMSE < 21 (devido a problemas com o consentimento informado).	MCP-1 IgG IgM	Plasma	Sem diferenças significativas nos valores de IgG e IgM no plasma de doentes dos controlos. Valores plasmáticos de MCP-1 significativamente elevados nos doentes.
Faria et al., 2014 ⁷⁹	Medir os níveis de biomarcadores inflamatórios no plasma para avaliar o perfil inflamatório em doentes com DA, doentes com ligeira perda cognitiva e o grupo controlo.	56 voluntários saudáveis 37 doentes com ligeira perda cognitiva 50 doentes com DA	Diagnósticos de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA.	História familiar de patologia neuropsiquiátrica (grupo controlo); Outras desordens neuropsiquiátricas; Doença inflamatória aguda.	BDNF GDNF NGF sTNFR1 sTNFR2 sICAM-1	Plasma	Valores plasmáticos de BDNF aumentados nos doentes com DA comparativamente ao grupo controlo. Valores plasmáticos de sTNFR1 aumentados no plasma de doentes com DA comparativamente ao grupo controlo e aos doentes com ligeira perda cognitiva. Níveis plasmáticos de sICAM-1, aumentados nos doentes com DA comparativamente ao grupo controlo.

Tabela 5 (continuação) - Resumo de estudos realizados no âmbito da pesquisa de biomarcadores inflamatórios na Doença de Alzheimer.

Artigo	Objetivo	População em estudo	Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão	Biomarcadores avaliados	Matriz biológica	Resultados
Delaby et al., 2015 ⁸⁰	Detetar e quantificar diferenças entre os valores de biomarcadores inflamatórios no LCR e soro de voluntários saudáveis, doentes com DA e doentes com outras patologias neurodegenerativas.	15 idosos saudáveis (grupo controlo) 14 doentes com DA 20 doentes com ligeira perda cognitiva	Diagnóstico de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA; Independência em atividades funcionais; Perda de um ou mais domínios cognitivos mas sem demência.		120 biomarcadores (citocinas, quimiocinas, fatores de crescimento e proteínas de sinalização)	Plasma LCR	Níveis aumentados de IL-8 e MCP-1 no LCR de doentes com DA. sIL-6R, TIMP-1 e sTNF-1 aumentados significativamente no LCR de doentes com DA comparativamente ao grupo controlo, identificando-se como biomarcadores diferenciais. Não sendo, no entanto, diferenciais no plasma.
Namioka et al., 2016 ⁸¹	Verificar a prevalência de fragilidade em indivíduos com transtorno leve a moderado e associar essa fragilidade a marcadores inflamatórios e de stress oxidativo.	140 doentes com diagnóstico de provável DA.	Diagnóstico de possível DA.	Outras potenciais causas de demência; Incapacidade severa; Depressão maior; Doença cardíaca, pulmonar, hepática, renal, maligna, infecciosa ou inflamatória aguda; Terapias com imunossuppressores, para o ácido úrico ou anti-oxidantes; Fumadores.	IL-6 TNF- α	Plasma	Níveis plasmáticos de IL-6 significativamente mais elevados em doentes com maior fragilidade. TNF- α não revelou diferenças entre os grupos de doentes.

Tabela 5 (continuação) - Resumo de estudos realizados no âmbito da pesquisa de biomarcadores inflamatórios na Doença de Alzheimer.

Artigo	Objetivo	População em estudo	Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão	Biomarcadores avaliados	Matriz biológica	Resultados
Llorens et al., 2017 ⁸²	Comparar biomarcadores inflamatórios no LCR de doentes com DA, doentes com DV e idosos saudáveis e avaliar o poder discriminatório entre as duas patologias.	50 voluntários saudáveis (grupo controlo) 65 doentes com DA 31 doentes com DV	Diagnóstico de DA; Diagnóstico de DV.	Outras patologias neurodegenerativas ou neuroinflamatórias; Doenças neoplásicas; Isquémia cerebral.	YKL-40 S100B NSE 14-3-3	LCR	Todos os biomarcadores falharam na distinção entre as duas patologias.
Popp et al., 2017 ⁷⁰	Procurar a presença de biomarcadores inflamatórios no sangue e LCR e relacioná-los com a presença de proteína Aβ, t-tau e p-tau.	48 voluntários saudáveis (grupo controlo). 63 com ligeira perda cognitiva. 7 com demência ligeira.	Perda de memória ou outro domínio cognitivo; CDR>0; Diagnóstico de demência ligeira; CDR=0 (no caso dos voluntários saudáveis).	Desordens neuronais e psiquiátricas; Doenças físicas severas; Dependência de substâncias; Patologias cerebrais que possam interferir com a performance cognitiva.	IFNc, IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF-α, IL-1α, IL-5, IL-7, IL-12, IL-15, IL-16, IL-17A, TNF-β, VEGF-A, Eotaxina, MIP-1β, Eotaxina-3, TARC, IP-10, MIP-1α, MCP-1, MDC, MCP-4, VEGF-C, VEGF-D, Tie-2, VEGFR-1, pIGF-1R, FGF-2, SAA1, CRP, sVCAM-1 e sICAM-1	Plasma LCR	Biomarcadores mais detetados no sangue: bFGF, CRP, IL-6, sFLT-1, sICAM-1, Tie-2, VEGF-C e VEGF-D Biomarcadores mais detetados no LCR: IL-15, MCP-1 e sFLT-1 Nenhum biomarcador foi relacionado com Aβ ₁₋₄₂ Seis biomarcadores do LCR relacionados com tau e p-tau: IL-15, MCP-1, sFLT-1, sICAM-1, sVCAM-1 e VEGF-D Um biomarcador do plasma relacionado com p-tau: IL-8

Tabela 5 (continuação) - Resumo de estudos realizados no âmbito da pesquisa de biomarcadores inflamatórios na Doença de Alzheimer.

Artigo	Objetivo	População em estudo	Critérios de Inclusão	Critérios de exclusão	Biomarcadores avaliados	Matriz biológica	Resultados
Zhu et al., 2017 ⁸³	Avaliar biomarcadores inflamatórios no plasma de doentes com DA e Demência e investigar a associação concomitante a doenças cerebrovasculares.	79 voluntários saudáveis (grupo controle) 96 doentes com DA 140 doentes com comprometimento cognitivo mas sem demência	Perda de memória e comprometimento cognitivo.		IL-6 IL-8 TNF- α	Plasma	Valores maiores de IL-6, IL-8 e TNF- α no plasma de doentes com DA do que em indivíduos saudáveis e valores intermédios no plasma de doentes com algum comprometimento cognitivo. Diferença significativa quanto aos valores de IL-8
Bettcher et al., 2018 ¹³	Investigar associações entre os biomarcadores inflamatórios no sangue e no LCR e analisar quais os que são indicativos da patologia.	173 participantes (assintomáticos e de idade avançada)	História familiar de DA; Função cognitiva normal.	Historial de doença neurológica ou psiquiátrica; Depressão ou trauma.	IL-6 IL-8 IP-10 MCP-1 MIP-1	Plasma LCR	Níveis de IL-8, IP-10 e MIP-1 no LCR relacionados com os níveis de p-tau. Níveis de MCP-1 e IP-10 no plasma relacionados com níveis de AB ₄₂ no LCR. Níveis superiores de IL-8 no LCR relacionados com níveis superiores de AB ₄₂ no LCR.
Janelidze et al., 2018 ⁸⁴	Medir os níveis de biomarcadores no LCR e estudar as associações com os principais biomarcadores da DA.	315 voluntários saudáveis (grupo controle) 449 doentes com ligeira perda cognitiva 57 doentes com DA	Ausência de sintomas cognitivos (grupo controle); Diagnósticos de acordo com os critérios NINCDS-ADRDA.	Outra doença psiquiátrica ou neurológica; Doença sistêmica; Abuso de álcool.	IL-6 IL-7 IL-8 IL-15 IP-10 MCP-1 ICAM-1 VCAM-1 PIGF Flt-1	LCR	YKL-40, ICAM-1, VCAM-1, IL-15 e Flt-1 elevados no LCR dos doentes com DA e associados à proteína tau essencialmente na presença de AB.

AAT, antitripsina α 1; ACT, antiqumiotripsina α 1; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; CRP, proteína C reativa; CSF, fator estimulador de colónias; DA, doença de Alzheimer; DV, demência vascular; FGF, fator de crescimento de fibroblastos; GDNF; fator neurotrófico derivado de células gliais; GFAP, proteína glial fibrilar ácida ; HDAC, histona deacetilase; ICAM, molécula de adesão intercelular; IFN, interferon γ , Imunoglobulina; IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; IL, interleucina; IP-10, proteína induzida pelo interferon γ ; LCR, líquido cefalorraquidiano; MCP, proteína quimioatratadora de monócitos; MDC, quimiocina derivada de macrófagos; MIP, proteína inflamatória de macrófagos; MMSE, Mini Mental State Examination; NGF; fator de crescimento neural; NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke e Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; NINDS-AIREN, National Institute of Neurological Disorders and Stroke e Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences; OxLDL, lipoproteína de baixa densidade oxidada; TARC, timo e quimiocina regulada por ativação; TGF, fator de transformação do crescimento; TIMP, inibidor tecidual de metaloproteinases; TNF, fator de necrose tumoral; TNFR, recetor do fator de necrose tumoral; VCAM, molécula de adesão celular vascular; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; YKL-40, proteína semelhante a quitinase-3.

Têm sido encontradas diferenças significativas nos mediadores inflamatórios e/ou nos seus recetores no tecido cerebral, no líquido cefalorraquidiano, e no plasma entre doentes com DA e indivíduos saudáveis, sugerindo que estas proteínas possam estar associadas à progressão da doença⁸⁵.

5 Mediadores avaliados no Tecido cerebral

O tecido cerebral é onde acontece efetivamente o processo inflamatório crónico característico da DA, sendo assim a amostra biológica que nos indica de forma mais precisa as alterações inflamatórias associadas à DA. No entanto, dado o limitado acesso às amostras *post-mortem* de cérebros dos doentes com DA são poucos os estudos efetuados neste tecido. Por outro lado, o uso de amostras *post-mortem* apresenta algumas limitações relacionadas com a deterioração da amostra, uma vez que há sempre um intervalo de tempo até à sua recolha e armazenamento durante o qual ocorre degradação de componentes da amostra como proteínas ou ARN, que conseqüentemente afeta os resultados obtidos.

Num estudo realizado por Liao e colaboradores (2011) demonstrou que, nos doentes de DA existem níveis mais elevados de MCP-1 e da proteína inflamatória de macrófagos 1 α (MIP-1 α) tanto no hipocampo como nos córtices temporal e frontal⁷⁵. Sokolova e colaboradores (2009) também avaliaram e quantificaram 17 citocinas no tecido cerebral de doentes com DA revelando que nestes a MCP-1, IL-6 e IL-8 estão aumentados e que este aumento se dá tanto nos neurónios como nos astrócitos⁷³.

6 Mediadores avaliados no Líquido Céfalo-raquidiano

O LCR é um fluido que contacta diretamente com o tecido cerebral e para o qual ocorre transferência de muitos componentes do parênquima cerebral. Por esta razão, reflete de forma relativamente precisa as alterações que ocorrem no cérebro. A desvantagem desta amostra biológica é o carácter invasivo da sua recolha, por punção lombar.

Num estudo realizado por Delaby e colaboradores em 2015 a IL-8, MCP-1 e sTNFR-1 foram os biomarcadores detetados em maiores concentrações no LCR de doentes com DA comparativamente com os doentes do grupo controlo⁸⁰.

Mais tarde, em 2017, Popp e colaboradores confirmaram que os doentes com DA apresentavam maiores concentrações de MCP-1 no LCR. Detetaram também a presença da citocina IL-15 no LCR dos doentes com DA mas não no plasma⁷⁰.

Quanto às moléculas de adesão, num estudo realizado por Janelidze e colaboradores (2018), foi mostrado que a ICAM-1 e VCAM-1 estavam aumentadas tanto na fase pré-clínica (estado caracterizado pela ausência de sintomatologia), prodrómica (detetam-se sinais e sintomas que indicam uma alteração) ou num estado mais avançado da patologia⁸⁴.

Em 2012, Westin e seus colaboradores, avaliando a perda cognitiva através da diminuição no MMSE (“Mini-Mental State Examination”, ferramenta de avaliação do desempenho cognitivo através da realização de 11 questões ao doente⁸⁶) e avaliando o tempo de conversão de um estado de ligeira perda cognitiva a DA diagnosticada, concluíram que níveis elevados de MCP-1 no LCR se associavam a um declínio cognitivo mais rápido e desenvolvimento de demência num menor período de tempo, comparado com aqueles que tinham menor expressão na fase inicial⁷⁷.

7 Mediadores avaliados no Plasma

Os estudos efetuados com o objetivo de detetar os mediadores inflamatórios no plasma, têm especial relevância uma vez que, se for confirmada a relação entre os níveis de mediadores no plasma e o risco de desenvolvimento de DA ou a progressão da patologia, podemos estar perante uma nova ferramenta de acompanhamento clínico e/ou diagnóstico não tão invasiva como a recolha de LCR. No entanto, as citocinas, por exemplo, possuem curto tempo de semivida, podem atingir altas concentrações no local de libertação e baixas concentrações após a diluição no sangue e/ou podem circular unidas a moléculas, o que dificulta a sua deteção⁷⁴. Num dos estudos selecionados, realizado por Sun e colaboradores em 2003, analisaram-se os níveis de mediadores inflamatórios detetados no LCR e no plasma de doentes com DA. Dos mediadores analisados, a IL-6 e a MCP-1 apresentaram uma boa correlação entre as duas amostras biológicas, o que indica que a sua deteção no plasma se pode correlacionar com a sua presença no LCR de determinado doente¹⁴.

Zhang e colaboradores (2013), num estudo com 41 doentes com DA na fase inicial da patologia, mostraram um aumento significativo da expressão de MCP-1 no plasma de doentes⁷⁸. A MCP-1 desempenha um papel importante na regulação de processos de reparação e interações celulares no sistema nervoso central e pode ser expresso por muitos tipos de células, incluindo astrócitos e microglia⁷³. Em 2011, Kim e colaboradores detetaram também

níveis superiores de MCP-1 no plasma de doentes com DA, no entanto, a diferença para os níveis detetados no plasma dos indivíduos saudáveis não foi significativa⁷⁴. No mesmo estudo, foram detetadas concentrações superiores de IL-8 e TNF- α no plasma dos indivíduos pertencentes ao grupo controlo quando comparadas com o plasma de doentes. Estas observações contrariam as conclusões da maioria dos estudos realizados até agora. Estas diferenças podem dever-se à dimensão da população em análise que neste último estudo foi muito reduzida (21 indivíduos saudáveis, 20 doentes com ligeira perda cognitiva e 18 doentes com DA). As diferenças podem também estar associadas à composição em termos étnicos das amostras uma vez que há dados que sugerem diferenças nos níveis de citocinas entre etnias diferentes, como indivíduos asiáticos e europeus⁷⁴. Já num estudo mais recente (2017) realizado por Zhu e colaboradores, a IL-8 e o TNF- α foram detetados em maiores concentrações no plasma de doentes com DA comparativamente ao grupo controlo, sendo que a IL-8 apresentou a maior diferença entre ambos os grupos⁸³. Um outro estudo cujas conclusões vão de encontro a estas últimas foi o estudo publicado em 2012 por Alsadany e colaboradores (2012) que, para além de detetarem níveis elevados de IL-8 no plasma dos doentes, constataram também valores superiores em doentes num estado avançado relativamente a doentes em fase precoce. Neste estudo foram avaliadas várias características cognitivas como a fluência verbal, habilidades visuoespaciais e construtivas e a memória de curto prazo e concluiu-se que os níveis plasmáticos de IL-8 eram inversamente proporcionais aos resultados dessas avaliações. Ou seja, quanto maiores os níveis de IL-8, maior o declínio cognitivo dos doentes⁵³.

Também no estudo realizado por Zhu e colaboradores se detetaram níveis plasmáticos de IL-6 superiores em doentes com DA do que no grupo controlo e valores intermédios no grupo de doentes com algum comprometimento cognitivo⁸³.

Em 2016, Namioka e colaboradores, num estudo que analisou o nível de fragilidade dos doentes com DA, através das flutuações de peso, nível de exaustão, nível de atividade física, lentidão e fraqueza, foi detetado um aumento dos níveis plasmáticos de IL-6 mais acentuado em doentes com DA com maior fragilidade⁸¹. Em, 2007, Zuliani e colaboradores também já tinham relacionado os níveis de IL-6 com a capacidade cognitiva e de desempenho de atividades diárias, através da ferramenta MMSE e da escala de Barthel, concluindo que quanto maior os níveis de IL-6, maior o comprometimento cognitivo e funcional dos doentes⁷². Estes estudos sugerem também que os níveis desta citocina se correlacionam com a progressão da patologia e manifestações clínicas.

Outras moléculas também detetadas em concentrações elevadas no plasma dos doentes com DA comparativamente aos indivíduos pertencentes ao grupo controlo foram as moléculas de adesão ICAM-1 e VCAM-1, os recetores do TNF- α e o VEGF. Em 2014, Faria e colaboradores, detetaram valores elevados de sTNFR-1 e de sICAM-1 no plasma⁷⁹. Também em 2017, Popp e colaboradores detetaram valores plasmáticos superiores de sICAM-1, VEGF-C e VEGF-D⁷⁰. Em

ambos os estudos, estes biomarcadores foram detetados em concentrações superiores no plasma dos doentes com DA do que nos indivíduos pertencentes ao grupo controlo.

Ozturk e colaboradores (2007) tentaram relacionar os níveis plasmáticos de biomarcadores inflamatórios com a progressão da patologia e variáveis clínicas, como o comprometimento cognitivo e psicológico, o subtipo de demência, a capacidade de realização de atividades diárias e o estado global de deterioração, no entanto, não foram detetadas diferenças entre os níveis de biomarcadores inflamatórios entre doentes e voluntários saudáveis não permitindo também realizar qualquer correlação com a progressão da patologia⁷¹.

A tabela 6 resume os resultados dos estudos analisados.

Tabela 6 - Tabela resumo dos resultados dos estudos analisados.

Mediador	Alteração relativamente a indivíduos saudáveis	Amostra biológica	Estudo
IL-1B	=	Plasma	Ozturk et al., 2007
IL-6	↑	Tecido cerebral	Sokolova et al., 2009
	=	Plasma	Ozturk et al., 2007
	↑	Plasma	Helmy et al., 2012
	↑	Plasma	Namioka et al., 2016
	↑	Plasma	Popp et al., 2017
IL-8	↑	Plasma	Zhu et al., 2017
	↑	Tecido cerebral	Sokolova et al., 2009
	↑	LCR	Delaby et al., 2015
	↓	Plasma	Kim et al., 2011
	↑	Plasma	Alsadany et al., 2012
IL-10	↑	Plasma	Zhu et al., 2017
	=	Plasma	Kim et al., 2011
IL-15	↑	LCR	Popp et al., 2017
	↑	LCR	Janelidze et al., 2018
TNF-α	=	Plasma/LCR	Delaby et al., 2015
	=	Plasma	Ozturk et al., 2007
	↓	Plasma	Kim et al., 2011
	=	Plasma	Namioka et al., 2016
	↑	Plasma	Zhu et al., 2017
sTNFR-1	↑	LCR	Delaby et al., 2015
	↑	Plasma	Faria et al., 2014
MCP-1	↑	Tecido cerebral	Sokolova et al., 2009
	↑	Tecido cerebral	Liao et al., 2011
	↑	LCR	Westin et al., 2012
	↑	LCR	Delaby et al., 2015
	↑	LCR	Popp et al., 2017
	↑	Plasma	Kim et al., 2011
	↑	Plasma	Zhang et al., 2013
MIP-1	↑	Tecido cerebral	Liao et al., 2011
	↑	LCR	Janelidze et al., 2018
	=	Plasma/LCR	Delaby et al., 2015
sICAM-1	↑	LCR	Janelidze et al., 2018
	↑	Plasma	Faria et al., 2014
	↑	Plasma	Popp et al., 2017
sVCAM-1	↑	LCR	Janelidze et al., 2018
VEGF	↑	Plasma	Popp et al., 2017

IL, interleucina; TNF, fator de necrose tumoral; sTNFR, recetor solúvel do fator de necrose tumoral; MCP, proteína quimiotática de monócitos; MIP, proteína inflamatória de macrófagos; sICAM, molécula de adesão celular intercelular solúvel; sVCAM, molécula de adesão celular vascular solúvel; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.

8 Relação entre os mediadores inflamatórios e os biomarcadores da DA

A tau total (t-tau), a tau fosforilada (p-tau) e o péptido A β são aceites como biomarcadores para a DA. A combinação dos níveis de A β com os níveis de t-tau e p-tau, tem sido associada a uma melhor precisão do diagnóstico³. A associação de níveis de marcadores inflamatórios com os níveis destes marcadores da DA pode ser uma mais-valia na previsão e diagnóstico da patologia.

Num estudo de Bettcher e colaboradores (2018), verificou-se que os níveis de IL-8, IP-10 e MCP-1 no plasma se relacionavam com os níveis de p-tau no LCR¹³. Para além disso verificou-se uma interação significativa entre os níveis de A β_{42} no LCR e os níveis de MCP-1 e IP-10 no plasma¹³. Popp e colaboradores também detetaram uma relação entre os níveis de IL-15, MCP-1, sICAM-1, sVCAM-1 e VEGF-D no LCR e a t-tau e p-tau⁷⁰. Quanto ao plasma, apenas os níveis de IL-8 se relacionaram com a p-tau e nenhum mediador apresentou correlação com os níveis de A β_{42} ⁷⁰.

Um estudo realizado por Llorens e colaboradores (2017) sugeriu que a combinação entre os níveis das razões A β_{42} /p-tau e (tau x p-tau)/A β_{42} , é útil na diferenciação entre DA e Demência vascular (DV) mas que, os níveis de outros mediadores inflamatórios, como o YKL-40 e S100B, não foram capazes de distinguir as duas patologias⁸². Por outro lado, Janelidze e colaboradores (2018), detetaram que altos níveis de YKL-40, ICAM-1, VCAM-1 e IL-15 no LCR estavam associados a altos níveis de t-tau no LCR⁸⁴.

9 Mediadores inflamatórios como biomarcadores da DA

O termo “biomarcador” refere-se a uma subcategoria dos sinais clínicos, uma indicação objetiva e específica de uma determinada condição e estado clínico do doente que pode ser medida e reproduzida, indicativa de um processo biológico, patológico ou resposta farmacológica. Pode tratar-se de uma resposta fisiológica, bioquímica a nível celular ou molecular⁸⁷. Dos estudos seleccionados, alguns deles analisaram não só doentes com DA e indivíduos do grupo controlo mas também doentes com DV. Nestes casos, um biomarcador da DA teria de ser capaz de diferenciar os diferentes grupos de doentes, ou seja, os níveis de determinado mediador inflamatório teriam de diferir entre os doentes com DA e os doentes com DV.

Nos estudos realizados por Ozturk e colaboradores (2007), Llorens e colaboradores (2017) e Zuliani e colaboradores (2007), não foram detetadas diferenças entre os níveis dos

mediadores inflamatórios nas amostras biológicas de doentes com DA e doentes com DV. Os níveis dos mediadores analisados falharam na distinção entre as patologias^{71,72,82}.

Helmy e colaboradores em 2012, num estudo constituído por doentes com DA, doentes com DV e voluntários saudáveis, para além de detetarem maiores concentrações plasmáticas de IL-6 nos doentes com DA comparativamente ao grupo controlo, também detetaram maiores concentrações desta citocina nos DA comparativamente aos doentes com DV⁷⁶. Por outro lado, no estudo realizado por Zuliani e colaboradores, os níveis dos mediadores IL-1 β , IL-8 e TGF- β não apresentaram diferença entre as duas patologias, enquanto os mediadores TNF- α e IL-6 foram detetados em concentrações superiores nos doentes com DV relativamente aos doentes com DA^{72,76}.

Estes resultados demonstram que os mediadores inflamatórios individualmente não são suficientes para definir seletivamente o processo inflamatório da DA.

10 Conclusão

Dada a relevância da inflamação na DA neste trabalho analisaram-se os dados que relacionam os níveis dos mediadores inflamatórios presentes no plasma e líquido cefalorraquidiano, com marcadores já estabelecidos da doença como, A β , t-tau e p-tau, e também com a progressão da sintomatologia da doença.

De entre todos os mediadores estudados, selecionamos para análise aqueles que têm vindo a ser mais estudados e dos quais existem mais dados publicados. Assim, neste trabalho analisámos os dados existentes sobre a DA e os níveis dos seguintes mediadores inflamatórios: IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ , MCP-1, MIP-1, YKL-40, ICAM e VCAM e VEGF.

Já é conhecido o papel da inflamação a nível do SNC na DA e, em geral, os resultados deste estudo confirmam a presença de níveis superiores de vários mediadores inflamatórios nas amostras biológicas de doentes com DA comparativamente a idosos saudáveis.

O mediador que apresentou maior concordância entre os artigos analisados foi a MCP-1. Em geral, nos estudos que a incluíram na análise, foi concluído que se encontrava significativamente aumentada nos doentes com DA comparativamente aos indivíduos saudáveis, tanto no plasma, como no LCR ou no tecido cerebral, confirmando o papel desta quimiocina no processo inflamatório da DA.

A presença da citocina IL-6 e da quimiocina IL-8 em concentrações elevadas nos doentes com DA também foi detetada por vários estudos. Poucos foram os estudos que não obtiveram as mesmas conclusões.

Quanto à citocina TNF- α , os níveis deste mediador nos doentes com DA comparativamente aos indivíduos saudáveis foram muito díspares. Os estudos onde foi analisado este mediador, não permitem afirmar se se encontra ou não mais elevado nos doentes com DA, e com a exceção de um estudo, todos os outros analisaram somente amostras de plasma. O recetor desta citocina, sTNFR-1, foi detetado em maiores concentrações nos doentes com DA tanto no plasma como no LCR, possivelmente devido ao seu maior tempo de semivida.

Os biomarcadores indicativos de um processo a nível vascular, sICAM-1, sVCAM-1 e VEGF foram, em todos os estudos, detetados em concentrações superiores nos doentes com DA, sugerindo, e confirmando estudos anteriores, que o processo neuroinflamatório pode resultar também numa patologia neurovascular e, portanto, a deteção de níveis elevados destes biomarcadores pode anunciar um mecanismo inflamatório no cérebro dos doentes.

A glicoproteína YKL-40 foi sugerida como marcador para patologias que envolvam processos inflamatórios e num estudo avaliado não foi detetada diferença nos seus níveis entre doentes com DA e doentes com outro tipo de demência, sugerindo que não pode ser preditiva da DA. No entanto apenas um estudo não é suficiente para estabelecer conclusões.

Quanto às amostras biológicas, como já foi referido, o tecido cerebral funciona como a amostra controlo, a única que permite determinar diretamente o que ocorre no tecido sujeito à neurodegeneração, no entanto apenas pode ser analisada *post mortem*. O LCR contém moléculas produzidas pelos neurónios, microglia e astrócitos que permeiam a barreira formada pelas células endoteliais e consegue refletir de forma relativamente próxima como estas moléculas estão alteradas no tecido cerebral. O sangue, apesar de se tratar de uma amostra que requer um método de recolha menos invasivo e, como tal, mais conveniente do que a punção lombar, apresenta mediadores resultantes de processos inflamatórios originados em todo o organismo. Os mediadores inflamatórios produzidos no cérebro sofrem uma extensa diluição quando atingem o sangue, o que pode tornar difícil a sua deteção. Para além disto, a barreira hematoencefálica apenas permite a passagem a moléculas apolares, polares pequenas ou aquelas para as quais existam transportadores específicos, o que limita a passagem de muitos dos componentes presentes no tecido cerebral para o sangue e logo impede a sua deteção periférica. Apesar desta importante limitação é observada uma boa correlação nos níveis de mediadores como a MCP-1 entre tecido cerebral, LCR e plasma.

Relativamente à utilidade de mediadores inflamatórios como biomarcadores da DA, já vimos que um único mediador inflamatório não pode ser utilizado como biomarcador da DA, uma vez que nenhum é específico apenas desta patologia. Por outro lado, o uso de informação

sobre um leque de mediadores inflamatórios presentes na patologia, como as citocinas e quimiocinas MCP-1, IL-6, IL-8 e moléculas de adesão, conjuntamente com os dados de outros biomarcadores do LCR (A β ₄₂, t-tau e p-tau) e dados de neuroimagem, podem auxiliar o diagnóstico precoce, o acompanhamento da patologia, a monitorização da terapêutica e o estudo dos mecanismos patológicos.

Uma limitação importante neste trabalho prendeu-se com a heterogeneidade dos estudos que avaliam os mediadores inflamatórios. Os estudos incluídos na análise apresentaram muitas variações: critérios de inclusão e exclusão, doentes em fases distintas da patologia, tempo de seguimento dos doentes, métodos de recolha e tratamento das amostras, metodologias laboratoriais com sensibilidade diferentes, entre outras. Todas estas variações convertem-se em resultados divergentes limitando a possibilidade de uso dos mediadores inflamatórios em ambiente clínico^{3,88,89}. São, portanto, necessários mais estudos neste âmbito e com características e métodos de análise mais homogêneos, para se concluir se estes mediadores são ou não úteis como marcadores da DA.

11 Referências bibliográficas - Capítulo 1

1. Muszyński P, Groblewska M, Kulczyńska-Przybik A, Kułakowska A, Mroczko B. YKL-40 as a Potential Biomarker and a Possible Target in Therapeutic Strategies of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(6).
2. Scannevin RH. Therapeutic strategies for targeting neurodegenerative protein misfolding disorders. *Curr Opin Chem Biol*. 2018;44:66-74.
3. Khoury R, Patel K, Gold J, Hinds S, Grossberg GT. Recent Progress in the Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease. *Drugs Aging*. 2017;34(11):811-820.
4. Mesulam M-M. Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's disease. *J Comp Neurol*. 2013;521(18):4124-4144.
5. Sakono M, Zako T. Amyloid oligomers: formation and toxicity of AB oligomers. *FEBS J*. 2010;277(6):1348-1358.
6. Seeman P, Seeman N. Alzheimer's disease: B-amyloid plaque formation in human brain. *Synapse*. 2011;65(12):1289-1297.
7. Zambrano P, Suwalsky M, Jemiola-Rzeminska M, Strzalka K. Studies on the interaction of NMDA receptor antagonist memantine with cell membranes: A mini-review. *Chem Biol Interact*. 2018;283:47-50.
8. De Felice FG, Velasco PT, Lambert MP, et al. A Oligomers Induce Neuronal Oxidative Stress through an N-Methyl-D-aspartate Receptor-dependent Mechanism That Is Blocked by the Alzheimer Drug Memantine. 2007.
9. Iqbal K, Liu F, Gong C-X, Grundke-Iqbal I. Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies. *Curr Alzheimer Res*. 2010;7(8):656-664.
10. Krstic D, Knuesel I. Deciphering the mechanism underlying late-onset Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(1):25-34.
11. Tan C-C, Yu J-T, Tan L. Biomarkers for Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis*. 2014;42(4):1051-1069.
12. Bisht K, Sharma K, Tremblay M-È. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiol Stress*. 2018;9:9-21.
13. Bettcher BM, Johnson SC, Fitch R, et al. Cerebrospinal Fluid and Plasma Levels of Inflammation Differentially Relate to CNS Markers of Alzheimer's Disease Pathology and Neuronal Damage. *J Alzheimer's Dis*. 2018;62(1):385-397.
14. Sun Y-X, Minthon L, Wallmark A, Warkentin S, Blennow K, Janciauskiene S. Inflammatory markers in matched plasma and cerebrospinal fluid from patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16(3):136-144.
15. McGeer PL, Rogers J, McGeer EG. Inflammation, Antiinflammatory Agents, and Alzheimer's Disease: The Last 22 Years. *J Alzheimer's Dis*. 2016;54(3):853-857.

16. Gasparini L, Rusconi L, Xu H, Del Soldato P, Ongini E. Modulation of β -amyloid metabolism by non-steroidal anti-inflammatory drugs in neuronal cell cultures. *J Neurochem*. 2003;88(2):337-348.
17. Wang J, Tan L, Wang H-F, et al. Anti-Inflammatory Drugs and Risk of Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer's Dis*. 2015;44(2):385-396.
18. Morihara T, Chu T, Ubeda O, Beech W, Cole GM. Selective inhibition of A β 42 production by NSAID R-enantiomers. *J Neurochem*. 2002;83(4):1009-1012.
19. Manev H, Chen H, Dzitoyeva S, Manev R. Cyclooxygenases and 5-Lipoxygenase in Alzheimer's Disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35(2):315-319.
20. Hoozemans JJM, Veerhuis R, Rozemuller JM, Eikelenboom P. Soothing the inflamed brain: effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on Alzheimer's disease pathology. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(1):57-67.
21. Kukar T, Golde T. Possible Mechanisms of Action of NSAIDs and Related Compounds that Modulate γ - Secretase Cleavage. *Curr Top Med Chem*. 2008;8(1):47-53.
22. Cacciatore I, Marinelli L, Fornasari E, et al. Novel NSAID-Derived Drugs for the Potential Treatment of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci Artic*.
23. Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory Cytokines, Aging, and Age-Related Diseases. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):877-882.
24. Yang T, Sun Y, Lu Z, Leak RK, Zhang F. The impact of cerebrovascular aging on vascular cognitive impairment and dementia. *Ageing Res Rev*. 2017;34:15-29.
25. Heneka MT, Carson MJ, Khoury J El, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):388-405.
26. Hull M, Lieb K, Fiebich B. Pathways of Inflammatory Activation in Alzheimers Disease: Potential Targets for Disease Modifying Drugs. *Curr Med Chem*. 2002;9(1):83-88.
27. Cai Z, Hussain MD, Yan L-J. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*. 2014;124(5):307-321.
28. Prokop S, Miller KR, Heppner FL. Microglia actions in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2013;126(4):461-477.
29. Nimmerjahn A, Kirchhoff F, Helmchen F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo. *Science*. 2005;308(5726):1314-1318.
30. Koutsouras GW, Ramos RL, Martinez LR. Role of microglia in fungal infections of the central nervous system. *Virulence*. 2017;8(6):705-718.
31. Gibbons HM, Dragunow M. Microglia induce neural cell death via a proximity-dependent mechanism involving nitric oxide. *Brain Res*. 2006;1084(1):1-15.
32. Gao H-M, Jiang J, Wilson B, Zhang W, Hong J-S, Liu B. Microglial activation-mediated delayed and progressive degeneration of rat nigral dopaminergic neurons: relevance to Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2002;81(6):1285-1297.
33. Wu F, Liu L, Zhou H. Endothelial cell activation in central nervous system inflammation. *J Leukoc Biol*. 2017;101(5):1119-1132.

34. Zlokovic B V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(12):723-738. doi:10.1038/nrn3114
35. Smith EE, Greenberg SM. B-Amyloid, Blood Vessels, and Brain Function. *Stroke*. 2009;40(7):2601-2606.
36. Mai J, Virtue A, Shen J, Wang H, Yang X-F. An evolving new paradigm: endothelial cells - conditional innate immune cells. *J Hematol Oncol*. 2013;6(1):61.
37. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614-629.
38. Noroozian M. Alzheimer's Disease. Prototype of Cognitive Deterioration, Valuable Lessons to Understand Human Cognition. *Neurol Clin*. 2016;34(1):69-131.
39. Wenzel TJ, Klegeris A. Novel multi-target directed ligand-based strategies for reducing neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Life Sci*. 2018;207:314-322.
40. Rosini M, Simoni E, Caporaso R, Minarini A. Multitarget strategies in Alzheimer's disease: benefits and challenges on the road to therapeutics. *Future Med Chem*. 2016;8(6):697-711.
41. Medzhitov R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*. 2010;140(6):771-776.
42. Newcombe EA, Camats-Perna J, Silva ML, Valmas N, Huat TJ, Medeiros R. Inflammation: the link between comorbidities, genetics, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):276.
43. Fiebich BL, Biber K, Lieb K, et al. Cyclooxygenase-2 expression in rat microglia is induced by adenosine A2a-receptors. *Glia*. 1996;18(2):152-180.
44. Askarova S, Yang X, Sheng W, Sun GY, Lee JC-M. Role of A β -receptor for advanced glycation endproducts interaction in oxidative stress and cytosolic phospholipase A2 activation in astrocytes and cerebral endothelial cells. *Neuroscience*. 2011;199:375-385.
45. Coondoo A. Cytokines in dermatology - a basic overview. *Indian J Dermatol*. 2011;56(4):368-374.
46. Borish LC, Steinke JW. 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):S460-S475.
47. Berczi I, Szentivanti A. Cytokines and chemokines. *NeuroImmune Biol*. 2003;3:191-220.
48. Liu C, Cui G, Zhu M, Kang X, Guo H. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: chemokines produced by astrocytes and chemokine receptors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(12):8342-8355.
49. Schubert P, Rudolphi K. Interfering with the pathologic activation of microglial cells and astrocytes in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1998;12 Suppl 2:S21-8.
50. Li Y, Liu L, Barger SW, Griffin WST. Interleukin-1 mediates pathological effects of microglia on tau phosphorylation and on synaptophysin synthesis in cortical neurons through a p38-MAPK pathway. *J Neurosci*. 2003;23(5):1605-1611.
51. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain:

- implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun.* 2004;18(5):407-413.
52. Uslu S, Akarkarasu ZE, Ozbabalik D, et al. Levels of Amyloid Beta-42, Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Alzheimer's Disease and Vascular Dementia. *Neurochem Res.* 2012;37(7):1554-1559.
 53. Alsadany MA, Shehata HH, Mohamad MI, Mahfouz RG. Histone Deacetylases Enzyme, Copper, and IL-8 Levels in Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Alzheimer's Dis Other Dementias®.* 2013;28(1):54-61.
 54. Li K, Liu S, Yao S, Wang B, Dai D, Yao L. Interaction between interleukin-8 and methylenetetrahydrofolate reductase genes modulates Alzheimer's disease risk. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27(3):286-291.
 55. Gomez-Nicola D, Valle-Argos B, Nieto-Sampedro M. Blockade of IL-15 activity inhibits microglial activation through the NFκB, p38, and ERK1/2 pathways, reducing cytokine and chemokine release. *Glia.* 2010;58(3):264-276.
 56. Simen BB, Duman CH, Simen AA, Duman RS. TNFα Signaling in Depression and Anxiety: Behavioral Consequences of Individual Receptor Targeting. *Biol Psychiatry.* 2006;59(9):775-785.
 57. He P, Zhong Z, Lindholm K, et al. Deletion of tumor necrosis factor death receptor inhibits amyloid β generation and prevents learning and memory deficits in Alzheimer's mice. *J Cell Biol.* 2007;178(5):829-841.
 58. Lynch MA. The impact of neuroimmune changes on development of amyloid pathology; relevance to Alzheimer's disease. *Immunology.* 2014;141(3):292-301.
 59. Qi Y, Zou L-B, Wang L-H, et al. Xanthoceraside inhibits pro-inflammatory cytokine expression in AB25-35/IFN-γ-stimulated microglia through the TLR2 receptor, MyD88, nuclear factor-κB, and mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *J Pharmacol Sci.* 2013;122(4):305-317.
 60. Lee KS, Chung JH, Choi TK, Suh SY, Oh BH, Hong CH. Peripheral cytokines and chemokines in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(4):281-287.
 61. Hickman SE, Khoury JEL. *Mechanisms of Mononuclear Phagocyte Recruitment in Alzheimer's Disease.*; 2010.
 62. Galimberti D, Schoonenboom N, Scarpini E, Scheltens P. Chemokines in serum and cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. *Ann Neurol.* 2003;53(4):547-548.
 63. Xia M, Qin S, Wu L, Mackay CR, Hyman BT. Immunohistochemical Study of the β-Chemokine Receptors CCR3 and CCR5 and Their Ligands in Normal and Alzheimer's Disease Brains. *Am J Pathol.* 1998;153(1):31-37.
 64. Lee CG, Da Silva CA, Dela Cruz CS, et al. Role of Chitin and Chitinase/Chitinase-Like Proteins in Inflammation, Tissue Remodeling, and Injury. 2011.
 65. Baldacci F, Toschi N, Lista S, et al. Two-level diagnostic classification using cerebrospinal fluid YKL-40 in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2017;13(9):993-1003.

66. Huang C-W, Tsai M-H, Chen N-C, et al. Clinical significance of circulating vascular cell adhesion molecule-1 to white matter disintegrity in Alzheimer's dementia. *Thromb Haemost.* 2015;114(12):1230-1240.
67. Koczy-Baron E, Kasperska-Zajac A. The role of vascular endothelial growth factor in inflammatory processes. *Postepy Hig Med Dosw.* 2014;68:57-65.
68. Ramakrishnan S, Anand V, Roy S. Vascular Endothelial growth factor signaling in hypoxia and Inflammation.
69. Salomon-Zimri S, Glat MJ, Barhum Y, et al. Reversal of ApoE4-Driven Brain Pathology by Vascular Endothelial Growth Factor Treatment. Lahiri D, ed. *J Alzheimer's Dis.* 2016;53(4):1443-1458.
70. Popp J, Oikonomidi A, Tautvydaitė D, et al. Markers of neuroinflammation associated with Alzheimer's disease pathology in older adults. *Brain Behav Immun.* 2017;62:203-211.
71. Oztürk C, Ozge A, Yalin OO, et al. The diagnostic role of serum inflammatory and soluble proteins on dementia subtypes: correlation with cognitive and functional decline. *Behav Neurol.* 2007;18(4):207-215.
72. Zuliani G, Guerra G, Ranzini M, et al. High interleukin-6 plasma levels are associated with functional impairment in older patients with Vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22(4):305-311.
73. Sokolova A, Hill MD, Rahimi F, Warden LA, Halliday GM, Shepherd CE. Monocyte Chemoattractant Protein-1 Plays a Dominant Role in the Chronic Inflammation Observed in Alzheimer's Disease. *Brain Pathol.* 2009;19(3):392-398.
74. Kim S-M, Song J, Kim S, et al. Identification of peripheral inflammatory markers between normal control and Alzheimer's disease. *BMC Neurol.* 2011;11(1):51.
75. Liao Y, Guan Z, Ravid R. [Changes of nuclear factor and inflammatory chemotactic factors in brain of patients with Alzheimer's disease]. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese J Pathol.* 2011;40(9):585-589.
76. Helmy AA, Naseer MMA, Shafie S El, Nada MAF. Role of interleukin 6 and alpha-globulins in differentiating Alzheimer and vascular dementias. *Neurodegener Dis.* 2012;9(2):81-86. doi:10.1159/000329568
77. Westin K, Buchhave P, Nielsen H, Minthon L, Janciauskiene S, Hansson O. CCL2 Is Associated with a Faster Rate of Cognitive Decline during Early Stages of Alzheimer's Disease. Ginsberg SD, ed. *PLoS One.* 2012;7(1):e30525.
78. Zhang R, Miller RG, Madison C, et al. Systemic immune system alterations in early stages of Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol.* 2013;256(1-2):38-42.
79. Faria MC, Gonçalves GS, Rocha NP, et al. Increased plasma levels of BDNF and inflammatory markers in Alzheimer's disease. *J Psychiatr Res.* 2014;53:166-172.
80. Delaby C, Gabelle A, Blum D, et al. Central Nervous System and Peripheral Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease: Biomarker Profiling Approach. *Front Neurol.* 2015;6:181.

81. Namioka N, Hanyu H, Hirose D, Hatanaka H, Sato T, Shimizu S. Oxidative stress and inflammation are associated with physical frailty in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(6):913-918.
82. Llorens F, Schmitz M, Knipper T, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Show Different but Partially Overlapping Profile Compared to Vascular Dementia. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:289.
83. Zhu Y, Chai YL, Hilal S, et al. Serum IL-8 is a marker of white-matter hyperintensities in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement (Amsterdam, Netherlands)*. 2017;7:41-47.
84. Janelidze S, Mattsson N, Stomrud E, et al. CSF biomarkers of neuroinflammation and cerebrovascular dysfunction in early Alzheimer disease. *Neurology*. 2018;91(9):e867-e877.
85. Solfrizzi V, D'Introno A, Colacicco AM, et al. Circulating biomarkers of cognitive decline and dementia. *Clin Chim Acta*. 2006;364(1-2):91-112.
86. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198.
87. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463-466.
88. Hort J, Bartos A, Pirttilä T, Scheltens P. Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe. *Eur J Neurol*. 2010;17(1):90-96.
89. Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(3).

Capítulo 2 - Farmácia comunitária

1 Introdução

Cada vez mais se tem desenvolvido serviços focados na sociedade e em satisfazer as suas necessidades. A farmácia comunitária surgiu como forma de aproximação ao utente e tem sido um pilar essencial ao Serviço Nacional de Saúde, garantindo a fácil acessibilidade ao medicamento e a cuidados de saúde.

A farmácia comunitária é muitas vezes o primeiro estabelecimento ao qual os utentes se dirigem para obter o melhor aconselhamento e cuidados de saúde. Trata-se de ser, em certas zonas do país, o único estabelecimento de saúde disponível e portanto, entende-se a importância do papel do farmacêutico como sendo um profissional de saúde indispensável.

Desde a administração de medicação, acompanhamento terapêutico, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e a promoção de um estilo de vida saudável, a ação deste profissional abrange múltiplas atividades que ultrapassam até a área da saúde, no caso da gestão e direção técnica.

A formação de um farmacêutico passa pelo Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, o qual inclui no último ano, o estágio, unidade curricular obrigatória e relevante pois permite ao estudante ter o primeiro contacto com a prática profissional, conciliar e praticar todos os conhecimentos adquiridos até ao momento e obter, ou melhorar, capacidades essenciais para a integração no mercado de trabalho.

Este relatório serve para descrever o meu estágio curricular, realizado na Farmácia Albarelos, na cidade de Fafe, com a duração de 20 semanas e orientado pela Dr.^a Anabela Pereira, farmacêutica adjunta (direção técnica assumida pela Dr.^a Alexandra Castro Mendes).

2 Organização do espaço físico

2.1 Espaço exterior

A instalação de uma farmácia deve cumprir a normas rigorosamente definidas. Estes requisitos orientadores de instalação de farmácia são cumpridos pela Farmácia Albarelos. Esta situa-se bem localizada na rua José Ribeiro Vieira de Castro em Fafe, de fácil acesso pela Via Circular tão movimentada na zona.

Na fachada encontra-se o letreiro de identificação com o nome da farmácia e, perpendicularmente, a cruz verde. À entrada encontra-se afixado o horário de funcionamento, das 8:30h às 20:30h de segunda a sexta e das 08:30h às 20:00h aos sábados, o nome da Diretora Técnica e do proprietário, o postigo e campainha para atendimento noturno. A entrada na farmácia pelos utentes de mobilidade reduzida é facilitada pela rampa de acesso e o estabelecimento possui ainda entradas diferentes para a zona de atendimento e para a zona de receção de encomendas. Apresenta uma grande área de exposição que permite divulgar informação, publicitar marcas ou anunciar datas comemorativas.

2.2 Espaço interior

O interior de uma farmácia deve também cumprir a determinadas regras e ser simultaneamente apelativo e organizado para cativar o utente e fazer com que este se sinta confortável. A FA é um local bem estruturado, com todas as divisões que cumprem as dimensões mínimas, é um espaço climatizado sendo as condições de temperatura e humidade controladas através de sondas, garantindo um ambiente confortável e ideal para o armazenamento dos produtos. É um local seguro com circuito de televisão, gravação digital, alarmes, extintores de incêndios e vigilância.

2.2.1 Zona de atendimento ao público

Espaço amplo, de boa circulação, mesmo para os utentes de mobilidade reduzida e com bom nível de iluminação.

Possui quatro balcões, cada um com computador e material necessário para atendimento individual e, atrás destes, gavetas onde são armazenados os produtos de venda livre com maior circulação. Todo este local está rodeado por lineares para exposição de produtos bem definidos e enquadrados, como produtos de cosmética, puericultura, cuidados infantis e

ortopédicos, higiene oral e também um espaço animal. Ao longo do espaço encontram-se vários expositores que melhor auxiliam a promoção de produtos e apelam à experiência sensorial. Encontram-se ainda aparelhos para medição de peso, altura, IMC, tensão arterial e pulsações cardíacas. Extintor e livro de reclamações também se encontram na divisão.

2.2.2 Zona de armazenamento

Esta zona divide-se em duas áreas: uma para os medicamentos com nome comercial e outra para os medicamentos genéricos. Ambas logo atrás da zona de atendimento para permitir um acesso mais rápido e cumprindo todas as normas de armazenamento. A zona dos medicamentos com nome comercial está dividida por formas farmacêuticas e uso/aplicação:

- Comprimidos/cápsulas/sistemas transdérmicos
- Xaropes/(pós para) suspensões orais
- Pós/granulados/ampolas orais
- Pomadas/geles/cremes/pastas
- Inaladores
- Líquidos para aplicação tópica
- Medicamentos para uso veterinário
- Supositórios e comprimidos/óvulos vaginais
- Colírios e produtos oftálmicos
- Gotas/sprays nasais e orais
- Injetáveis

Ainda neste corredor se encontra um frigorífico para os medicamentos com condições especiais de armazenamento (2-8°C), como as canetas de insulina, vacinas, entre outros, também organizados por ordem alfabética e com sensor que controla a temperatura e humidade, soando um alarme sempre que estas condições se desviam dos valores normais.

Noutro corredor do estabelecimento, também atrás da zona de atendimento, encontram-se em gavetas deslizantes e organizados por ordem alfabética, os medicamentos genéricos.

No fundo da farmácia encontram-se estantes para o stock de reposição. Aqui os medicamentos estão divididos entre genéricos e de nome comercial, por forma farmacêutica e organizados por ordem alfabética. Também se encontram produtos de puericultura, dispositivos médicos e alguns produtos de cosmética.

Todo o armazenamento na farmácia rege-se pelo princípio do “first in, first out” (FIFO).

2.2.3 Laboratório

Nesta zona da farmácia são realizadas várias atividades. Trata-se de uma área com boas condições de temperatura, humidade e luminosidade para a preparação dos medicamentos manipulados (tanto preparados officinais como fórmulas magistrais). Todas as matérias-primas e material necessário se encontram guardados nesta área e respeitando as regras de segurança, destacando-se equipamentos como a hotte, um Unguator® (utilizado para obter misturas homogéneas) e um pequeno frigorífico onde se armazenam algumas matérias-primas e enzimas necessárias para a execução de testes bioquímicos.

Ainda neste espaço se encontra a biblioteca com várias fontes de informação, como o Formulário Galénico Português, Farmacopeia Portuguesa, Prontuário Terapêutico, todos os registos sobre os manipulados realizados e matérias-primas. Todas as faturas e notas de encomenda são devidamente separadas e armazenadas em dossiers.

Nesta zona são ainda armazenados todos os psicotrópicos e estupefacientes e material necessário para os aparelhos de medição de glicémia (tiras e lancetas). Encontra-se também um computador e impressora para rotulagem dos medicamentos manipulados.

2.2.4 Zona de receção de encomendas

Esta zona possui um acesso especial para permitir a chegada de todas as encomendas. É aqui que estas são rececionadas e verificadas, onde se fazem as devoluções aos fornecedores e as marcações de preços de medicamentos de venda livre. É um espaço amplo com balcão, computador, impressora, fotocopiadora, entre outro material essencial às atividades.

2.2.5 Escritório

Este espaço é essencial para atividades mais direcionadas para a área de gestão, contabilidade e administração da farmácia. É também aqui que são muitas vezes recebidos os delegados para divulgar medicamentos ou dar formações.

2.2.6 Gabinetes de atendimento ao público

São dois espaços distintos que proporcionam ao utente toda a privacidade necessária. Um dos gabinetes é utilizado para a realização de testes bioquímicos como:

- Glicémia
- Tensão arterial
- Colesterol total
- Triglicéridos

- Ácido Úrico
- PSA

Realizam-se ainda testes rápidos para a deteção de infeção urinária e a administração de vacinas e injetáveis.

O outro gabinete destina-se a serviços proporcionados na farmácia em dias alternados da semana como as consultas de Nutrição, Podologia, Osteopatia e Medicina Tradicional Chinesa. Testes de intolerância alimentar e sessões de depilação a laser também se realizam neste espaço.

2.2.7 Zona de recolher noturno

Equipado com cama e alguns armários este é um espaço destinado aos funcionários da farmácia em noites de serviço.

2.2.8 Copa

Zona equipada com todo o material necessário para as pausas e refeições dos colaboradores da farmácia.

2.2.9 Instalações sanitárias

Correspondem a dois espaços, um dos quais para os colaboradores e outro para os utentes.

3 Recursos Humanos

De acordo com o Decreto-Lei nº307/3007 de 31 de agosto, cada farmácia deve ter como colaboradores, no mínimo, dois farmacêuticos, que é o caso da Farmácia Albarelos que conta com duas farmacêuticas, sendo uma delas a Diretora Técnica que colaboram com mais 4 membros, dois ajudantes técnicos de farmácia, uma técnica de farmácia e um indiferenciado.

Trata-se de uma equipa bem formada e motivada de forma a garantir a melhor gestão da farmácia e a proporcionar os melhores serviços e aconselhamento aos utentes.

4 Recursos informáticos

A Farmácia Albarelos está equipada com o programa SIFARMA 2000 da empresa Glint que recebe atualizações regularmente e que permite uma boa gestão de stocks, gestão financeira e o estabelecimento de fornecedores preferenciais da farmácia ou de produto face às condições de preços e serviços.

Para além do que já foi referido como fontes de informação que constituem a biblioteca da FA, a equipa desta conta também com sistemas/estruturas de apoio à informação tais como:

- CEDIME (Centro de Informação do Medicamento da ANF)
- CIM (Centro de Informação do Medicamento da OF)
- CIAV (Centro de Informação Anti-Venenos do INEM)
- CIMI (Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde do INFARMED)
- CETMED (Centro Tecnológico do Medicamento)
- LEF (Laboratório de Estudos Farmacêuticos)

Para aumentar ainda mais o conhecimento dos profissionais, estes contam com informação que chega à farmácia de forma impressa ou via email e as ações de formação promovidas pelos fornecedores ou armazenistas.

5 Gestão de stocks

Esta é uma área particularmente importante de uma farmácia e da sua administração. Uma boa gestão dos stocks permite dar resposta a todos os pedidos dos utentes, mantendo-os satisfeitos com aquilo que precisam e quando precisam, sem investimentos exagerados e desperdícios. Uma boa gestão de stocks numa farmácia deve ter em conta fatores como:

- Margens de comercialização;
- Introdução e retirada medicamentos/produtos do mercado;
- Rotatividade de medicamentos/produtos;
- Reforço de stocks, Publicidade, Sazonalidade e Promoções;
- Conceito “first in - first out”.

O programa SIFARMA 2000 permite definir os stocks máximos e mínimos e quando estes últimos são atingidos, é automaticamente gerada uma encomenda do produto.

6 Elaboração de encomendas

Os medicamentos e produtos de saúde chegam à Farmácia Albarelos principalmente através dos DG. O fornecedor preferencial é a ALLIANCE HEALTHCARE, mas conta-se também com a COOPROFAR e MEDICANORTE, permitindo evitar-se produtos esgotados e desfrutar das vantagens de cada fornecedor.

Existem vários tipos de encomendas:

6.1 Encomendas diárias:

Efetuada pelo SIFARMA 2000 que, quando um determinado produto atinge o stock mínimo, o código deste é automaticamente adicionado a uma proposta de nota de encomenda que é depois analisada e enviada por correio eletrónico ao fornecedor.

6.2 Encomendas instantâneas:

São encomendas realizadas no momento da dispensa no atendimento através da ficha do produto. Permitem saber se o produto se encontra disponível em determinado fornecedor, o preço e a data e hora previstas para entrega.

6.3 Encomendas de reforço de stock:

A encomenda é gerada e analisada com base em fatores como a rotatividade dos produtos a sazonalidade e também a sua necessidade em, por exemplo, dias de serviço.

6.4 Encomendas manuais:

Neste caso, todos os produtos e respetivas quantidades são encomendadas pelo utilizador diretamente ao fornecedor escolhido por ele.

6.5 Encomendas Via Verde:

Anexa à Deliberação n.º 1157 de 2015 encontra-se uma lista de medicamentos cuja exportação/distribuição intra-comunitária é sujeita a notificação prévia ao INFARMED¹. Quando algum dos medicamentos presentes nesta lista se encontram esgotados na farmácia, opta-se por esta via de aquisição, ou seja, faz-se a encomenda ao distribuidor através de uma

receita válida e este satisfaz a necessidade com o stock fornecido pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

O anexo da Circular Informativa “Projeto Via Verde do Medicamento”, inclui os medicamentos atualmente abrangidos pelo projeto (Anexo 1).

Outra forma de aquisição dos produtos é diretamente com o laboratório ou representantes de marcas, podendo assim a farmácia beneficiar de diferentes formas de pagamento, bónus ou descontos. Caracterizam-se por serem encomendas de um número significativo de produtos, o tempo de entrega é geralmente superior ao tempo de entrega das encomendas pelos armazenistas e a farmácia fica com a nota de encomenda que serve depois para confirmar os produtos que são recebidos.

7 Receção de encomendas

As encomendas chegam à farmácia em contentores próprios e o primeiro passo é verificar se a encomenda se destina àquela farmácia e se vem acompanhada pelas faturas original e em duplicado, que são depois separadas e armazenadas na farmácia. A seguir, procede-se à sua receção e começa-se por identificar o número da fatura e o valor total. Prossegue-se com a leitura ótica dos códigos de barras dos produtos ou a sua inserção manual, verificam-se os PVP's e, quando estes não coincidem com os preços praticados até então, coloca-se um elástico à volta da embalagem do medicamento para alertar que, no momento da venda destes, o preço deve ser atualizado. Também se verificam as datas de validade para se certificar de que ficam registadas sempre as validades mais baixas e os preços unitários, para comparar e verificar se o que foi faturado pelo fornecedor coincide com o que foi rececionado na farmácia.

Quando chegam à farmácia produtos novos é criada uma ficha com todas as informações como o fornecedor preferencial, os stocks mínimo e máximo, os preços de compra e venda, etc. Os primeiros medicamentos a serem rececionados e guardados são os medicamentos de frio, que vêm em recipientes refrigerados para evitar alterações de temperatura e pôr em risco a integridade do produto.

Quanto aos medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes, juntamente com a fatura vem o documento de requisição original e em duplicado que deve ser assinado, carimbado e enviado ao fornecedor. O número de requisição é necessário para a receção destes medicamentos.

No momento de guardar os medicamentos nas zonas de armazenamento, estes são separados em banheiras consoante o stock existente: produtos com 1 embalagem de stock, 2 embalagens, 3 embalagens, etc. Este procedimento facilita a deteção de possíveis erros de

stock, que devem ser imediatamente anotados e corrigidos. Todos os produtos devem ser também armazenados segundo o princípio “First in, first out” ou seja, o primeiro a entrar deve ser o primeiro a sair.

8 Marcação de preços

A farmácia pode determinar os preços dos medicamentos de venda livre e para tal baseia-se no preço de custo, na margem de comercialização e no IVA. Após isto devem ser impressas e coladas às embalagens, etiquetas que apresentam o nome, ou abreviatura, do produto, código de barras, IVA e preço de venda.

9 Prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é de extrema importância, uma vez que garante que todos os produtos dispensados são válidos para toda a duração do tempo de tratamento. É necessário que este controlo seja realizado mensalmente e para além disto, que seja cumprido o princípio FIFO para que não fiquem produtos empatados na farmácia. Na FA, este controlo é realizado através da impressão de uma lista de todos os medicamentos e produtos cujo prazo termina dentro de 4 meses desde o dia em que é realizado o controlo. A seguir são verificadas as validades e corrigidas as que possam eventualmente não estar corretas e todos os produtos cuja validade se aproxime do fim, são retirados do stock para devolução ao fornecedor.

10 Devoluções/Quebras

Há cinco principais motivos que permitem realizar uma devolução ao fornecedor de medicamentos ou produtos de saúde:

- Quando a embalagem vem danificada;
- Quando os prazos de validade se aproximam do fim ou terminam;
- Quando se tratar de um erro na encomenda;
- Quando há alteração do PVP;
- E quando há ordem do INFARMED para a retirada do medicamento.

Para tal, é necessário realizar uma nota de devolução que deve conter o fornecedor, o número de origem, os produtos a devolver, o motivo de devolução e a data e hora. Esta nota de devolução é impressa em triplicado, uma fica na farmácia e as outras acompanham os produtos para o fornecedor, devidamente carimbadas e assinadas.

Quando a devolução é aceite, o fornecedor emite uma nota de crédito ou troca o produto. A nota de crédito deve ser comparada com a nota de devolução arquivada na farmácia.

Quando a devolução não é aceite pelo fornecedor, os produtos são retirados do stock por quebra e enviados para o Valormed.

11 Controlo de temperaturas e humidade

No que toca ao armazenamento, os medicamentos exigem condições ótimas para que as suas características físico-químicas e eficácia não sejam alteradas. É portanto necessário haver um controlo de temperatura e humidade nos locais de armazenamento. No caso dos medicamentos de frio, os sistemas de refrigeração devem manter-se entre os 2°C e os 8°C, havendo um controlo semanal através da impressão de gráficos que registam as variações de temperatura.

Quanto aos restantes medicamentos, estes devem ser armazenados em divisões cuja temperatura não pode exceder os 25°C e a humidade não ultrapasse os 60%. Neste caso, o controlo realiza-se pelo mesmo método dos gráficos, no entanto apenas é necessário controlo mensal.

Para que estas condições se mantenham dentro dos limites exigidos, as zonas de armazenamento estão equipadas com sondas que devem ser calibradas anualmente.

12 Matérias-primas e Reagentes

A aquisição destes produtos pelas farmácias tem de ser autorizada pelo INFARMED. Aquando da sua receção, o procedimento é idêntico aos restantes produtos, com a exceção de que estes materiais vêm acompanhados com o Boletim de Análise, útil para conferir se obedece às características presentes na Farmacopeia Portuguesa, que é depois armazenado em dossiers.

13 Produtos existentes na farmácia

13.1 Medicamentos sujeitos a receita médica

Todos os medicamentos cuja dispensa é dependente da apresentação de receita médica e que cumprem todas as condições presentes no artigo nº 114 do Decreto-Lei nº 176 de 30 de agosto de 2006².

Durante o meu estágio na farmácia Albarelos, percebi quais os medicamentos que mais circulam. Esses medicamentos são os destinados às patologias crónicas como hipertensão arterial, diabetes e colesterol. Outros medicamentos que são, infelizmente, muito procurados e prescritos são os psicotrópicos e estupefacientes.

13.2 Medicamentos não sujeitos a receita médica

São medicamentos que cumprem com as condições presentes no artigo nº115 do Decreto-Lei nº 176 de 30 de agosto de 2006 ⁽²⁾ alterado pelo Decreto-Lei nº 128 de 5 de setembro de 2013³.

Tratam-se de medicamentos dispensados em farmácias ou locais de venda próprios, portanto a sua dispensa não necessita de apresentação de receita médica, não comparticipados e os PVP's são definidos pelo estabelecimento.

13.3 Produtos cosméticos e de higiene corporal

Todos os produtos cuja finalidade se encontra definida pelo artigo nº2 do Decreto-Lei nº 296 de 25 de setembro de 1998⁴.

13.4 Preparações officinais e magistrais

Segundo o artigo nº3 do Decreto-Lei nº 176 de 30 de agosto de 2006, preparação officinal é um medicamento preparado na farmácia segundo indicações da Farmacopeia ou Formulário Galénico e destinado a um doente assistido por essa farmácia. Quanto a uma preparação magistral, é um medicamento preparado na farmácia segundo receita médica e para um determinado doente².

13.5 Medicamento homeopático

Medicamentos que podem possuir várias substâncias ativas e que são fabricadas segundo processos descritos na Farmacopeia Europeia ou numa farmacopeia utilizada de modo oficial num estado membro, como descrito no artigo nº3 do Decreto-Lei nº 176 de 30 de agosto de 2006².

13.6 Produtos de alimentação especial e dietética

Tratam-se de produtos com processos especiais de fabrico, destinados a pessoas com necessidades especiais de nutrição, latentes, pessoas com metabolismo alterado ou indivíduos que devem seguir uma dieta para controlo de peso⁵.

13.7 Produtos fitoterapêuticos

São todos os produtos que têm na sua composição substâncias ativas provenientes de plantas com propriedades curativas e/ou preventivas.

13.8 Medicamentos de uso veterinário

Segundo o artigo nº2 do Decreto-Lei nº 184 de 26 de julho de 1997, tratam-se de todas as substâncias ou conjuntos destas, com propriedades curativas ou preventivas destinadas aos animais⁶.

13.9 Dispositivos médicos

Aqui inclui-se todo o material, instrumentos e equipamentos utilizados no corpo humano para fins terapêuticos sem que por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos. Segundo o artigo nº 3 do Decreto-Lei nº 145 de 17 de junho de 2009, os dispositivos médicos são utilizados para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- Controlo da conceção⁷.

Os dispositivos médicos mais procurados nas farmácias durante o meu período de estágio foram essencialmente os materiais para medição da glicémia, material de penso e produtos para ostomizados. Dispositivos como as câmaras expansoras têm também sido bastante prescritos.

13.10 Produtos de puericultura

No Decreto-Lei nº 10 de 18 de janeiro de 2007, estes produtos estão definidos como sendo “qualquer produto destinado a facilitar o sono, o relaxamento, a higiene, a alimentação e a sucção das crianças”⁸.

14 Dispensa de medicamentos

No ato de dispensa de medicação o farmacêutico tem um papel fundamental. Neste momento é crucial a interação do farmacêutico com o utente e portanto, é necessário que o profissional se apresente totalmente disponível para servir o utente.

Esta interação deve incluir uma abordagem, onde o farmacêutico deve exibir confiança, a postura correta e uma linguagem simples, objetiva e adequada à pessoa que tem à sua frente. De seguida, cabe-lhe passar para uma fase de avaliação da receita e/ou da medicação solicitada pelo utente e perceber se se adequa à patologia ou finalidade, se não interfere com nenhuma outra medicação que já esteja a ser realizada e, em caso de receita, se foi prescrita na posologia correta. Posteriormente cabe ao farmacêutico intervir e aqui, este deve aconselhar, transmitir toda a informação sobre a posologia, modo de administração, possíveis efeitos secundários e contraindicações e, também importante, promover algumas medidas não farmacológicas. Por fim, o profissional deve questionar o utente se possui alguma dúvida ou se entendeu tudo o que lhe foi transmitido de modo a certificar-se que este percebeu e se irá aderir corretamente à terapêutica, prevenindo que ocorram erros de medicação.

14.1 Medicamentos sujeitos a receita médica

Para dispensa destes medicamentos é obrigatória a apresentação de uma receita médica. Existem três formas de prescrição:

- Prescrição manual
- Prescrição eletrónica materializada
- Prescrição eletrónica desmaterializada

Atualmente o tipo de prescrição mais usual é a prescrição eletrónica materializada mas que tem vindo a ser substituída, cada vez mais, pela desmaterializada.

A prescrição manual é permitida mas só em situações excecionais, segundo as Normas de Prescrição de Medicamentos e Produtos de Saúde:

- Falência informática;
- Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional;
- Prescrição no domicílio;
- Até 40 receitas por mês⁹.

Nestes casos a prescrição tem um prazo de 30 dias a contar do dia da prescrição, um total de 4 medicamentos distintos, 4 embalagens por receita, podendo, no máximo, serem prescritas 2 embalagens por medicamento ou, em caso de embalagem unitária, 4 embalagens do mesmo medicamento. Este tipo de receita não pode ser renovável, devem ser assinaladas com o motivo da prescrição manual, ou seja, com as exceções acima descritas e não devem ser rasuradas⁹.

No final de cada mês, as receitas manuais devem ser verificadas e separadas para constituição de lotes, entre os quais:

- 01 - SNS
- 45 - SNS - Diplomas
- 46 - Trabalhadores Migrantes;
- 47 - Manipulados e produtos dietéticos (normais, pensionistas e migrantes);
- 48 - SNS - Pensionistas;
- 49 - Regime para Pensionistas com regulamentação própria.

Existem vários sistemas de comparticipação para determinadas patologias ou doentes e a comparticipação pode variar consoante a entidade e o medicamento.

Quando as receitas são destinadas a pensionistas, vêm descritas as letras R ou RT (médicos privados) junto ao número de utente, ou uma vinheta verde (unidade de saúde) nas receitas manuais. Quando a comparticipação é por diplomas, o médico especialista deve referir um despacho relativo a um doente com determinada medicação. No caso dos migrantes, as receitas devem possuir a palavra “Migrante” com o nome do utente e a entidade emissora.

Quando o utente possui dois sistemas de comparticipação, é necessário guardar uma cópia da receita com a cópia do cartão do subsistema. Um documento de faturação é impresso no verso da receita e o outro na cópia.

Existe ainda um modelo nas receitas eletrónicas que apresenta dois organismos, o 99x, referente a receitas válidas e conforme com os requisitos obrigatórios, e o 98x que significa que a receita possui não conformidades.

Quando são prescritos, de forma manual, medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes, medicamentos manipulados ou produtos para medição da glicémia, estes devem ser prescritos em receitas individuais.

No caso da prescrição materializada, esta tem também validade de 30 dias, porém, em tratamentos de longa duração, esta pode ser renovável até 6 meses, contando com 3 vias cuja indicação deve ser impressa. O número de embalagens por prescrição é igual às receitas manuais⁹.

Quanto às prescrições desmaterializadas, no caso de tratamento de curta ou média duração, podem ser prescritas, no máximo, 2 embalagens de um só medicamento com validade de 30 dias ou, no caso de tratamentos de longa duração, até 6 embalagens de um medicamento com validade de 6 meses. No caso de embalagens unitárias, podem ser prescritas até 4 embalagens⁹.

Os medicamentos devem ser prescritos por Denominação Comum Internacional (DCI), no entanto, existem exceções em que os médicos podem prescrever pelo nome comercial. Estas justificações devem ser assinaladas na receita:

Alínea a) - Quando se trate de um medicamento com baixa margem ou índice terapêutico.

O Infarmed divulgou uma lista de medicamentos que se adaptam a esta exceção, estando presente em anexo na Deliberação nº 70 de 2012¹⁰.

A receita deve conter “Exceção a) do nº 3 do art. 6º”.

Alínea b) - Em situações em que tenha ocorrido reação adversa a um determinado medicamento previamente reportada ao Infarmed.

A receita deve conter “Exceção b) do nº 3 do art. 6º - reação adversa prévia”.

Alínea c) - No caso de tratamentos com duração superior a 28 dias.

A receita deve conter “Exceção c) do nº 3 do art. 6º - continuidade de tratamento superior a 28 dias”.

Ao contrário das exceções a) e b), na exceção c) o utente pode ainda optar por outro medicamento similar desde que de preço mais baixo⁹.

As receitas eletrónicas apresentam vantagens em relação às receitas manuais, uma vez que diminuem o risco de erros de medicação por dispensa do medicamento que não o prescrito, ou numa posologia que não a adequada e permite que o utente adquira, não todos os medicamentos de uma só vez, mas na quantidade e data que pretender.

Como já foi referido acima, depois de uma análise à receita e de ser verificado que esta cumpre com todos os critérios, segue-se uma análise ao utente, às suas patologias e medicação que já possa estar a ser realizada, detetar alguma incompatibilidade, analisar a medicação solicitada e perceber se se adequa ao fim para que será utilizada.

No momento da dispensa, o utente possui o seu direito de opção e portanto, cabe ao farmacêutico informá-lo sobre os medicamentos que vai adquirir, permitindo-lhe escolher entre os medicamentos de marca ou genéricos. As farmácias devem possuir, no mínimo, três medicamentos da mesma substância ativa, dentro dos que apresentam os cinco preços mais baixos do grupo homogéneo e, caso o utente não demonstrar outra preferência, deve ser dispensado o medicamento de preço mais baixo¹¹.

O farmacêutico deve então passar à fase de aconselhamento e informar o utente sobre tudo o que tem a saber acerca do novo medicamento, como, para que é utilizado, como deve ser realizada a toma, explicar algumas contraindicações ou efeitos, o que deve esperar e o que pode surgir. Caso se trate de medicação habitual, é importante que o farmacêutico tente perceber se a medicação está a ser realizada de forma correta e se está a surtir os devidos resultados, para detetar erros, caso estejam presentes, e corrigi-los.

Quando o utente solicita uma medicação para a qual não possui recente médica, como por exemplo, doentes com patologias crónicas, pode realizar-se uma venda suspensa para que não se perca a participação. O utente fica então com 30 dias para apresentar a receita na farmácia e nessa altura é realizada a participação e entregue a fatura.

O programa SIFARMA permite ainda criar uma conta corrente na ficha do utente. Na FA esta opção limita-se aos clientes habituais e permite que o utente não necessite de realizar o pagamento na hora, ficando registado na sua conta.

Medicamentos sujeitos a receita médica são os mais procurados pelos utentes quando se dirigem à farmácia e, dentro destes, as patologias crónicas, colesterol, diabetes, hipertensão arterial, são detentoras da maior “fatia”. Algo que me surpreendeu durante o estágio e que choca cada vez mais, é a prescrição e a necessidade de medicação para patologias do foro psiquiátrico, antidepressivos, ansiolíticos, entre outros.

14.2 Medicamentos psicotrópicos ou estupefacientes

Substâncias que atuam a nível do sistema nervoso que quando utilizadas de forma correta apresentam vários benefícios medicinais e terapêuticos. São muito utilizadas em doenças oncológicas e como analgésicos.

Apesar dos inúmeros efeitos positivos, este tipo de medicação apresenta riscos como o facto de desenvolver dependência, física ou psíquica e está muitas vezes associado a atos ilícitos como tráfico e consumo de drogas. São, portanto, substâncias sujeitas a um controlo rígido e legislação especial para evitar estes fins.

O Decreto-Lei nº 15 de 22 de janeiro de 1993, regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, possui em anexo as tabelas de substâncias sujeitas a controlo¹².

Nas prescrições eletrónicas e materializadas, esta medicação tem de ser prescrita isoladamente. No caso da materializada, tem de estar identificada como RE (prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo) e, no caso da desmaterializada, como LE (linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo)⁹.

No ato da dispensa destes medicamentos o farmacêutico deve registar:

- Identificação do doente ou seu representante (nome, data de nascimento, número e data de um documento de identificação, passaporte em caso de estrangeiros);
- Número da prescrição;
- Identificação da farmácia;
- Medicamento e quantidade dispensada;
- Data⁹.

Realizada a venda do medicamento, é impresso um documento de faturação em duplicado, que são conservados na farmácia até serem enviados ao INFARMED.

A ANF emitiu uma circular, nº0609, de 9 de março de 2016, que define os procedimentos a ser realizados relativamente ao registo deste tipo de medicação. Nesta circular consta que quanto às substâncias presentes nas tabelas I-A, II-B e II-C do Decreto-Lei nº 15, devem ser enviadas mensalmente, até ao dia 8 do mês seguinte, a cópia das receitas manuais e a listagem do Registo de saídas e, anualmente deve ser enviado o Mapa de Balanço. Quanto às substâncias presentes nas tabelas III e IV (que incluem as benzodiazepinas), apenas é necessário enviar anualmente o Mapa de Balanço. Na FA, todos estes documentos são enviados para o e-mail do INFARMED e impressos e arquivados na farmácia durante 3 anos.

14.3 Medicamentos manipulados

Medicamentos preparados na farmácia que podem ser divididos entre Fórmulas Magistrais, quando são preparados segundo uma receita médica, ou Fórmulas Oficiais, quando são preparados segundo indicações de uma Farmacopeia ou Formulário.

Em receitas materializadas e manuais, estes medicamentos devem ser prescritos isoladamente e não podem ser prescritos em receitas renováveis. As receitas materializadas

devem ser identificadas como sendo do tipo MM (receita de medicamentos manipulados) e as receitas desmaterializadas do tipo LMM (Linha de prescrição de medicamentos manipulados). A Deliberação nº1985 de 2 de novembro de 2015, estabelece as substâncias que não podem fazer parte da composição de medicamentos manipulados prescritos¹³.

Cabe ao farmacêutico realizar ou supervisionar a preparação do medicamento manipulado, certificando-se de que são utilizadas as doses corretas de substâncias ativas e excipientes e de que são cumpridas todas as boas práticas na preparação destes medicamentos, tanto a nível do pessoal devidamente qualificado para o efeito, como dos materiais, matérias-primas e equipamentos, manipulação, embalagem e rotulagem¹⁴.

Na FA, os Boletins de Análise, que acompanham as matérias-primas, são armazenadas em dossiers durante 3 anos e para a preparação destes medicamentos, conta-se com todo o material necessário e obrigatório estabelecido pela Deliberação nº1500 de 7 de dezembro de 2004¹⁵.

Os rótulos destes medicamentos devem possuir algumas informações obrigatórias tais como:

- Identificação da farmácia e Diretor(a) Técnico(a)
- Nome do doente
- Fórmula prescrita ou nome do preparado oficial
- Número de lote
- Prazo de validade
- Instruções de utilização e conservação
- Via de administração
- Posologia

Quanto ao preço destes medicamentos, este é calculado consoante o valor nos honorários, que por sua vez, depende do fator F (divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística), do preço das matérias-primas e do preço dos materiais de embalagem. O valor do fator F atribuído para 2018 é 4.92. Existem medicamentos manipulados que são comparticipados pelo SNS em 30% do seu preço e podem ser encontrados numa lista em anexo ao Despacho nº18694 de 16 de dezembro de 2010^{16,17}.

A preparação de medicamentos manipulados em farmácia comunitária está cada vez mais em extinção. No entanto, durante o meu estágio na Farmácia Albarelos tive a oportunidade de prepara alguns manipulados, nomeadamente:

Creme com betametasona, clotrimazol e gentamicina (200g): Muito utilizado em afeções dermatológicas, tem na sua constituição um antibiótico, gentamicina, um antifúngico, clotrimazol e um corticosteroide, betametasona. Preparado utilizando o Unguator®. Este

manipulado é muito procurado devido à descontinuação da comercialização da pomada Quadriderme (Anexo 2).

Composição: Betametasona 0,5mg/g; Gentamicina 1mg/g; Clotrimazol 10mg/g; Cetobase qbp 200g

Procedimento:

- 1- Pesar a betametasona, gentamicina e clotrimazol;
- 2- Colocar cerca de metade (100g) de cetobase no recipiente unguator;
- 3- Adicionar os pós e o restante cetobase;
- 4- Homogeneizar no Unguator®;
- 5- Dividir por tubos de 25g;
- 6- Calcular PVP;
- 7- Rotular.

Champô com Permetrina: De composição simples, champô base e o antiparasitário, permetrina. Utilizado para o combate à pediculose.

Composição: Permetrina; Champô base

Procedimento:

- 1- Medir a quantidade de permetrina;
- 2- Adicionar e homogeneizar aos poucos o champô base até perfazer as 1000g;
- 3- Separar em frascos de 200ml;
- 4- Calcular PVP;
- 5- Rotular;

Suspensão de trimetoprim 1%: Preparação com propriedades antibióticas. Muito utilizado em gastro-enterites, e infecções dos tratos respiratório e urinário. Validade de 2 meses.

Composição: Trimetropim; Xarope simples; Essência de banana

Procedimento:

- 1- Pesar trimetropim e transferir para almofariz;
- 2- Adicionar aos poucos o xarope simples;
- 3- Homogeneizar;
- 4- Transferir para proveta rolhada;
- 5- Adicionar essência de banana;
- 6- Completar volume com o xarope simples;
- 7- Verificar o pH;

8- Calcular o PVP;

9- Rotular.

À medida que foram realizados os manipulados, foram também preenchidas manualmente as respetivas Fichas de Preparação com informações do medicamento a preparar, nº de lote, matérias primas utilizadas, modo de preparação, prazo de validade, a verificação e o preço de custo. Estas fichas são armazenadas em dossiers.

15 Medicamentos não sujeitos a receita médica

As farmácias comunitárias são as instituições a que, muitas vezes, o utente se dirige primeiramente à procura de cuidados de saúde e aconselhamento.

A automedicação corresponde ao uso e toma de medicação sem a devida prescrição ou aconselhamento por parte de um profissional de saúde. É uma prática cada vez mais comum devido à maior instrução da população acerca dos medicamentos.

Automedicação pode ser uma solução como também pode trazer alguns problemas resultantes, por exemplo, do mau uso da medicação. É, portanto, de salientar a importância do Farmacêutico nestas situações. Quando um utente se dirige à farmácia para solicitar um medicamento sem receita médica, este tem o dever de se certificar que aquela medicação será bem empregue. Para tal, cabe-lhe questionar o utente com questões simples e abertas, avaliar a situação para perceber para que fim e para quem se destina a medicação, quais os sintomas e possíveis causas, fatores agravantes ou atenuantes, possíveis patologias ou medicação concomitante. Se o farmacêutico achar necessário, poderá reencaminhar o utente para um médico para que a situação seja avaliada mais pormenorizadamente. Por outro lado, pode ajudar a solucionar o problema, aconselhando um MNSRM ou salientando as medidas não farmacológicas. No caso da medicação, é importante que o utente saia da farmácia sem qualquer dúvida relativamente a esta e ao seu uso correto. Toda a informação deve ser transmitida com confiança e, quando necessário, associar a transmissão de informação escrita para focar o essencial e evitar o esquecimento por parte do utente.

Este momento de aconselhamento deve ser realizado com qualquer medicação, seja sujeita a receita médica ou não, dispositivos médicos e qualquer outro tipo de produtos que se encontram na farmácia. É essencial promover o uso responsável do medicamento, contribuindo para uma automedicação responsável.

Durante o estágio na Farmácia Albarelos, apercebi-me que as situações em que a automedicação está mais presente são, constipações, tosse, dores de garganta e cabeça,

diarreias, obstipações e alergias, mas também, cada vez mais os utentes contrariam as prescrições médicas em patologias crónicas, como por exemplo, o colesterol, onde cada vez mais os utentes substituem a medicação baseada em Estatinas por medicamentos naturais.

16 Receituário

Quando é dispensado um medicamento com comparticipação através de uma receita manual, deve ser impresso no verso da receita o documento de faturação, que possui, o organismo participante, número do lote e número da receita. O utente deve assinar e o farmacêutico/técnico rubricar, datar e carimbar.

No final de cada mês, deve ser feito o fecho do receituário e faturação. Para tal, é necessário começar por verificar todas as receitas manuais. Conferir se o organismo participante corresponde com o da receita, ver a assinatura do médico, a presença de vinhetas, a data de prescrição e de aviamento, os medicamentos prescritos e os que foram dispensados, as formas farmacêuticas, dosagens, dimensão da embalagem, preços e justificação da prescrição manual.

Caso seja encontrada alguma inconformidade, o(a) Diretor(a) Técnico(a) ou seu substituto realizam a correção das receitas, tendo de justificar todas as correções. Estando tudo conforme, as receitas são separadas por organismo e por lotes de 30 receitas. Quando um lote está completo é impresso um verbete com o resumo das características daquele lote (Anexo 3). São agrupados todos os lotes pertencentes a um determinado organismo e impressos a Relação Resumo de Lotes (Anexo 4) em triplicado e a Faturação Mensal (Anexo 5) em quadruplicado.

Quando se tratem de receitas cujo organismo participante é o SNS, o receituário é enviado para o ACSS pelos CTT, acompanhado com os respetivos verbetes, duas cópias da Relação Resumo de Lotes (a restante é arquivada na Farmácia) e três cópias da Fatura Mensal (restante é também arquivada na Farmácia para contabilidade)¹⁸.

Quando o organismo participante é outro que não o SNS, como por exemplo SAVIDA, são enviados, não para o ACSS, mas para a ANF, que fica responsável por enviar os documentos para as respetivas entidades e fazer o pagamento da comparticipação à Farmácia.

No caso de serem detetadas irregularidades nas receitas, estas são devolvidas à Farmácia para correção e passam a pertencer ao receituário do mês seguinte. Uma vez que o número de receitas manuais tem vindo a diminuir, as situações em que as receitas são devolvidas

também são cada vez menos, pois é mais fácil a verificação das condições das receitas. Porém, caso seja detetado algum erro pode ser necessário contactar o utente ou o médico prescriptor para conseguir uma nova receita e assim a Farmácia não perder o valor da participação.

17 Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

Com o passar do tempo, as farmácias passaram de ser apenas um espaço limitado à dispensa de medicamentos, a um local com papel fundamental na promoção de saúde com serviços focados no utente e na sua saúde. É muitas vezes o primeiro local onde os utentes se dirigem para obterem o melhor aconselhamento sobre medidas de prevenção de doenças e para o controlo dos fatores de risco de algumas doenças crónicas que são cada vez mais comuns¹⁹.

A FA possui todas as condições necessárias para disponibilizar aos seus utentes diversos serviços como, medição do colesterol, triglicéridos, ácido úrico, glicémia, pressão arterial, níveis de PSA, despiste de infeção urinária, testes de gravidez, peso, altura e IMC.

17.1 Pressão arterial

Pressão arterial alta é uma condição que não apresenta sintomas e um fator de risco para doenças cardiovasculares severas, que são cada vez mais comuns. É, portanto, importante controlar a pressão arterial através de um estilo de vida saudável, passando pela alimentação, a atividade física e o controlo dos parâmetros. Corresponde à pressão exercida pelo sangue nas paredes dos vasos sanguíneos e classifica-se como pressão sistólica (máxima) e diastólica (mínima).

Antes de iniciar a medição o doente deve repousar por 5 minutos para se ter a certeza de que os valores não serão influenciados por alguma prática física realizada. Também deve ser questionado sob o consumo de bebidas alcoólicas, café ou tabaco pois são tudo fatores que influenciam. Encontradas todas as condições para medição dos valores de pressão arterial, o farmacêutico deve colocar a braçadeira do aparelho no braço do utente de forma a detetar corretamente a artéria braquial e tendo a certeza de que nenhuma peça de roupa está a influenciar a pressão. O doente deve estar relaxado e sem as pernas cruzadas e, quando iniciada a medição, o doente não deve falar.

Segundo a OMS, os valores de referência para a pressão arterial e os vários níveis de hipertensão arterial são:

Tabela 7 - Valores de tensão arterial e classificação²⁰.

	PA sistólica (mmHg)	PA diastólica (mmHg)
Ideal	<120	<80
Normal elevada	130-139	85-89
Hipertensão I	140-159	90-99
Hipertensão II	160-179	100-109
Hipertensão III	>180	>110

Após realizada a medição o Farmacêutico deve elucidar o utente dos perigos associados a valores de PA descontrolados e informá-lo de medidas não farmacológicas a adotar para tentar controlar a situação (que passam por uma alimentação adequada e a prática de exercício físico). Caso se trate de alguém que já tome medicação para controlar a tensão, é necessário perceber se este realiza a medicação de forma correta e avaliar a necessidade de direcionar o utente ao médico.

17.2 Glicémia

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica crónica caracterizada por hiperglicemia (aumento dos níveis de açúcar no sangue) causada por uma disfunção na ação ou secreção de insulina pelo pâncreas. Os tipos comuns são a diabetes do tipo I, em que não existe produção de insulina devido à destruição das células pancreáticas e o tipo II, em que existe produção de insulina mas esta não é produzida em quantidades suficientes ou existe uma resistência tecidual à sua ação e ocorre também, em alguns casos, a diabetes Gestacional²¹.

Para a medição da glicémia é apenas necessário o aparelho de medição, as tiras (ter em atenção à validade destas), as lancetas e material para desinfeção, algodão e álcool.

Os valores de glicémia variam com o tempo após a última refeição, sendo que:

Tabela 8 - Valores de referência da glicémia²².

		Valores (mg/dl)
Normais	Jejum	70-100
	Pós-prandial (até 2h após refeição)	70-140
Pré-diabetes	Jejum	100-126
	Pós-prandial	140-200
Diabetes	Jejum	>126
	Pós-prandial	>200
Hipoglicémia		<70

Após a medição, o farmacêutico deve analisar o valor e aconselhar o utente da melhor forma. Caso se trate de um doente a realizar insulino-terapia, é importante perceber se esta é administrada de forma correta. Deve também referir os cuidados com a alimentação e alertar para o despiste do pé diabético.

17.3 Colesterol e Triglicerídeos

O colesterol é uma gordura essencial que é, em parte, produzida pelo fígado e também obtida através da alimentação. O organismo necessita de colesterol para a produção de membranas celulares (entre muitos outros componentes) no entanto, trata-se de uma pequena quantidade. Esta gordura torna-se prejudicial quando em excesso, uma vez que se acumula nas paredes das artérias, diminuindo o seu calibre e podendo até chegar a obstruí-las. Trata-se, portanto, de um fator de risco para doenças cardiovasculares.

Existem vários tipos de colesterol: LDL (lipoproteína de baixo peso molecular), conhecido vulgarmente por “mau colesterol”, VLDL (lipoproteína de muito baixo peso molecular) e HDL (lipoproteína de alto peso molecular), conhecido como o “bom colesterol). Os triglicerídeos são outro tipo de gordura que circula agregada às VLDL, resultante de uma alimentação calórica, excessiva em açúcares e álcool.

Na Farmácia Albarelos são determinados os valores de triglicerídeos e do colesterol total, cujos valores de referência são:

Tabela 9 - Valores de referência do Colesterol Total e Triglicerídeos²³.

	Colesterol Total (mg/dl)	Triglicerídeos /mg/dl)
Normal	<200	<150
Normal/Alto	200-239	150-159

Ambos os valores são obtidos através do aparelho de medição CR3000 pelo método espectrofotométrico que envolve também uma reação enzimática.

São necessárias células, que já possuem componentes necessários à reação, às quais se adicionam 10µl de sangue (recolhido por um capilar). É realizado o “branco” no aparelho (para eliminar as interferências de outros componentes) e de seguida é adicionada a enzima, 2 gotas no caso do colesterol e 50µl no caso dos triglicerídeos. As células são novamente introduzidas no aparelho que irá medir os produtos resultantes da reação e lançar os valores dos parâmetros bioquímicos.

Estes valores, devem ser analisados pelo farmacêutico e, caso se encontrem elevados, este deve alertar o utente dos riscos a que está exposto ao não controlar a alimentação. Deve, portanto, incentivar ao consumo de uma alimentação pobre em gorduras e produtos de origem animal (carnes vermelhas, produtos lácteos, etc), substituindo-os por produtos de origem vegetal, acentuar a importância da prática de exercício físico, a cessação tabágica e a correta utilização da medicação prescrita pelo médico (se for o caso).

17.4 Ácido úrico

O ácido úrico é formado através da oxidação das oxipurinas. Geralmente este componente encontra-se em pequenas quantidades no organismo. Quando estes níveis aumentam, resultam em fenómenos inflamatórios que se manifestam com sintomas como dor, inchado, vermelhidão e dificuldade em movimentar uma articulação, mais frequentemente, dedos dos pés, mãos e joelhos, podendo também manifestar-se pelo frequente aparecimento de pedras nos rins.

A deteção deste componente pode ser feita no sangue como na urina. Na farmácia Albarelos a deteção baseia-se, mais uma vez, numa reação enzimática associada a uma medição espectrofotométrica. À cuvete são adicionadas 2 gotas da enzima e é realizado o “branco”. De seguida, são recolhidos 50µl de sangue com micropipeta ao utente, introduzidos na cuvete e realiza-se uma centrifugação de 2 minutos. Após a centrifugação, a cuvete é introduzida no aparelho espectrofotométrico e é realizada a medição.

No caso dos níveis de ácido úrico no sangue, os valores de referência são:

Tabela 10 - Níveis de referência de ácido úrico no sangue.

	Níveis de AU no sangue (mg/dl)
Mulher	2,4 - 6,0
Homem	3,4 - 7,00

Quando os valores de ácido úrico se encontram elevados, o farmacêutico deve alertar o utente dos cuidados a ter essencialmente com a alimentação. As carnes vermelhas e miúdos (fígado, coração, moelas), o marisco, camarão e as bebidas alcoólicas, como a cerveja, devem ser evitadas ao máximo.

17.5 PSA

O antigénio específico da próstata corresponde a uma glicoproteína produzida quase exclusivamente pelas células da próstata, benignas ou malignas. O aumento dos níveis desta glicoproteína no sangue não corresponde necessariamente a uma patologia cancerosa da próstata, podendo ser significativo de prostatite, infeção urinária ou genital, hiperplasia benigna da próstata (HBP), entre outras condições. Com o avançar da idade, são considerados normais valores mais elevados de PSA no sangue. Na Tabela 8 encontram-se os valores normais para as diferentes faixas etárias.

Tabela 11 - Valores considerados normais de PSA no sangue.

Idade	PSA (ng/ml)
< 50 anos	< 2,5
< 59 anos	< 3,5
< 69 anos	< 4,5
< 79 anos	< 6,5

Na FA o teste de PSA é realizado tendo também como base uma reação enzimática. São retirados 50µl de sangue ao utente e adicionados à enzima. Desta junção retiram-se 75µl que são introduzidos num aparelho que mede os valores do antigénio e emite os resultados.

Se o farmacêutico detetar frequentemente níveis alto de PSA num determinado utente, deve convencê-lo a dirigir-se ao médico para explicar a situação, e para que, com exames mais específicos, seja feito o despiste de cancro da próstata.

17.6 Teste de gravidez e infeção urinária

Os testes de gravidez que se encontram à venda na FA podem ser realizados na própria farmácia, no caso das utentes que não se sentem tão confortáveis com o manuseio e interpretação do teste.

São também realizados testes para despiste de infeções urinárias que se baseiam no contato entre uma tira e a urina do utente. Na FA o teste é realizado recorrendo às tiras Uritest. A interpretação do resultado é feita por comparação com a escala de cores. São analisadosos seguintes parâmetros: sangue, urobilinogénio, bilirrubina, proteína, nitrito, corpos cetónicos, ácido ascórbico, glicose, pH, densidade e leucócitos.

17.7 Peso, altura e IMC

Na FA é também possível realizar a medição do peso, altura e o cálculo do IMC, que constitui mais um fator a ter em conta quanto ao risco cardiovascular. Através do IMC, que corresponde à divisão do peso pela altura (kg/m^2), é possível determinar se os parâmetros do utente se encontram dentro do normal:

Tabela 12 - Valores de referência do IMC.

Classificação	IMC
Baixo Peso	<18.5
Normal	18.5 - 24.9
Pré-obesidade	25.0 - 29.9
Obesidade Grau I	30.0 - 34.9
Obesidade Grau II	35.0 - 39.9
Obesidade Grau III	≥ 40.0

18 Atividades de Promoção da Saúde

Como já foi dito, as farmácias devem ser, cada vez mais, um estabelecimento dedicado à promoção da saúde e qualidade de vida. É essencial aproximar o farmacêutico e outros profissionais de saúde ao utente de forma a que seja transmitida toda a informação correta e cuidados necessários a este.

Durante o meu período de estágio, a FA tomou iniciativa, por várias vezes, na realização de atividades de promoção de saúde como, rastreio capilar, rastreio de densitometria óssea, caminhada solidária, entre outras.

19 Serviços Diferenciados

A FA apresenta vários serviços diferenciados prestados por profissionais de saúde qualificados e com formação apropriada para tal. A administração de injetáveis e vacinas não pertencentes ao Plano Nacional de Vacinação é um serviço prestado pela farmacêutica pertencente à equipa, Dra. Anabela. Outros serviços prestados são: Nutrição, Podologia e a realização de testes de Intolerância Alimentar.

20 VALORMED

Corresponde a uma sociedade sem fins lucrativos cujo objetivo é a gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Visa sensibilizar os utentes a não misturarem os medicamentos com os resíduos domésticos e não acumularem medicamentos sem uso nas suas casas. Desta forma protege-se o ambiente, a saúde pública e limitam-se os gastos económicos.

A FA é colaboradora do projeto e todos os funcionários estão responsáveis por divulgarem aos utentes que estes podem entregar os velhos medicamentos na farmácia para que tenham o fim apropriado. Os contentores da VALORMED chegam à farmácia através da distribuidora ALLIANCE HEALTHCARE e depois de cheios são enviados novamente pela distribuidora para o centro de triagem.

21 Conclusão

O meu estágio em Farmácia Comunitária revelou-se uma experiência muito enriquecedora, com novos desafios todos os dias. Percebi que um farmacêutico tem realmente a necessidade de se adaptar consoante as personalidades com que lida diariamente e que são vastos os seus conhecimentos, tanto na área da saúde, da administração de medicação, do aconselhamento, acompanhamento, etc, como na área da gestão, de produtos, stocks, encomendas, campanhas, entre outros.

Entende-se bem quais são as patologias preocupantes atualmente em Portugal. Doenças cardiovasculares e metabólicas lideram e as patologias do foro psicológico estão, infelizmente, cada vez mais presentes, sendo que a prescrição e procura de ansiolíticos é cada vez maior. Quanto aos medicamentos manipulados, esses têm caído em desuso, são poucas as prescrições destes medicamentos e tratam-se de preparações simples.

Quanto aos serviços prestados na farmácia, percebi que é importante a inovação com constante consideração pelo utente e a sua saúde.

Após o estágio de 20 semanas na Farmácia Albarelos, percebi realmente a importância de pôr em prática todos os conhecimentos adquiridos de forma teórica nas restantes unidades curriculares, porque como “para toda a regra há a sua exceção”, é importante que os profissionais entendam que a doença, ou a cura, não é linear e cada caso é um caso. Foi importante, para mim como estudante, entender isto de forma prática. Foi grande o crescimento profissional e também pessoal, mas entendo que há ainda muito conhecimento a adquirir.

Na minha opinião, a profissão e experiência em Farmácia Comunitária é muito enriquecedora. Não se trata apenas na dispensa de medicamentos ao balcão, mas sim, uma atividade que exige muito trabalho e rigor para gerir bem todo o funcionamento do estabelecimento de saúde.

22 Referências bibliográficas - Capítulo 2

1. INFARMED I.P. Deliberação n.º 1157/2015, de 4 de junho. *Diário da República*. 2015.
2. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. *Legis Farm Compil*. 2006.
3. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. *Diário da República*. 2013;1ª série(171):5524-5626.
4. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de setembro. *Legis Farm Compil*. 1998.
5. Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. *Diário Da República – I Série-a*. 2003:3724-3728.
6. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de julho. *Legis Farm Compil*. 1997:1-38.
7. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. *Legis Farm Compil*. 2009.
8. Ministério da Economia e da I. Decreto-Lei n.º10/2007, de 18 de janeiro. *Diário da República*. 2007.
9. Administração Central do Sistema de Saúde. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 2014:1-23.
10. INFARMED I.P. Deliberação n.º 70/CD/2012. 2012:2011-2013.
11. INFARMED I.P. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio. *Diário da República*. 2012:1-13.
12. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. *Diário da República, 1ª série*. 1991;18(Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro):234-252.
13. INFARMED I.P. Deliberação n.º 1985/2015, 2 de novembro. *Diário da República*. 2015:31533.
14. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. *Diário da República, 1ª série-B*. 2004;129:3441-3445.
15. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. *Legis Farm Compil*. 2004:1-2.
16. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 769 / 2004 , de 1 de julho. *Legis Farm Compil*. 2004:4-7.
17. Ministério da Saúde. Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro. *Diário da República*. 2010;2:61028-61029.
18. Ministério da Saúde. Portaria n.º 92-E/2017, de 3 de março. *Diário da República*. 2010.
19. INFARMED I.P. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro. *Legis Farm Compil*. 2007:3-4.
20. Fundação Portuguesa Cardiologia. Tensão e Hipertensão arterial.

21. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. *Norma da Direção Geral da Saúde*. 2011:1-13.
22. Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal. Valores de Referência da Diabetes.
23. Carrageta M. Tudo o Que Deve Saber Sobre o Colesterol.; 2008.

Anexos

Anexo 1 - Lista de Medicamentos abrangidos pelo Projeto Via Verde constante em anexo na Circular Informativa.

Medicamento	Nº registo
Symbicort 80/4,5µg/dose	3515087
Symbicort 160/4,5µg/dose	3514080
Symbicort 320/9µg/dose	4073680
Atrovent Unidose	2368280
Spiriva 18µg/dose	3984481
Budenofalk 2mg/dose, espuma retal	5282025
Budenofalk OD, 9mg, granulado GR	5354923
Salofalk, 1g/dose, espuma retal	4275582
Salofalk enemas, 4g/60mL, suspensão retal	4352886
Risperdal Consta 25mg/2mL	4753588
Risperdal Consta 37,5mg/2mL	4753687
Risperdal Consta 50mg/2mL	4753786
Mysoline, 250 mg, comprimido	5637400
Asacol 400mg, 60 comp. GR	8676817
Asacol 800mg, 60 comp. GR	5179627
Innohep 10.000 U.I. Anti-Xa/0,5mL	2816783
Innohep 14.000 U.I. Anti-Xa/0,7mL	2817385
Innohep 18.000 U.I. Anti-Xa/0,9mL	2817989
Sandimmun Neoral 25mg, 50 cáps.	8742718
Sandimmun Neoral 50mg, 30 cáps.	8742768
Sandimmun Neoral 100mg, 50 cáps.	8742726
Lovenox 20mg/0,2mL, 6 unidades	2308682
Lovenox 40mg/0,4mL, 6 unidades	2308781
Lovenox 60mg/0,6mL, 6 unidades	2841781
Lovenox 80mg/0,8mL, 6 unidades	2841989

Anexo 2 - Medicamento manipulado com betametasona, clotrimazol e gentamicina utilizado para afeções dermatológicas



Anexo 3 - Verbete de Identificação do Lote



VERBETE DE IDENTIFICAÇÃO DO LOTE

Farmácia: Farmácia ALBARELOS
Nº Farmácia: 33901

2018
Abril

Carimbo da Farmácia

Entidade: CGD

Pl. Participação: R1 Caixa Ger Deposit-SNS


Tipo	Nº Lote	Data Lote	Nº Receitas	Nº Emb.	PVP	Comp. Utente	Comp. Organ	Comp. Out. Organ
90	1	30-04-2018	1	4	€	€	€	€

Nº Ordem	Emb.	Receita nº	Nº Membro	PVP	Comp. Utente	Comp. Organ	Comp. Out. Organ
1	4			€	€	€	€

Data:

Pág. 1

Anexo 4 - Relação Resumo de Lotes



RELAÇÃO RESUMO DE LOTES

Farmácia: Farmácia ALBARELOS MES: Maio
Nº Farmácia: 33901 ANO: 2018



Entidade: CGD
Pl. Participação: R1 Caixa Ger Deposit-SNS

Tipo	Data	Nº Lote	Receitas	Embalagens	PVP	Comp. Utente	Comp. Organ.	Comp. Out. Org.
90	30-04-2018	1	1	4	€	€	€	€
Totais Globais:			1	4	€	€	€	€

Data: Pág. 1

Anexo 5 - Fatura de Lote

Original

registro de entrada na a. n. f.
FACTURA NUM.: [] / []

Faturação das dispensas de medicamentos no mês 05/2018
Data de Emissão: 30-05-2018 22:04:11

Farmácia ALBARELOS
Farmácia Albarelos Lda
RUA JOSÉ RIBEIRO V. DE CASTRO,368-382
FAFE
4820-273 FAFE
número de inscrição na a. n. f. : 33901

número de contribuinte : 508250552

ENTIDADE: CGD
MORADA: Av. João XXI, 63 - Piso 2, Apartado 1795
1000-300 LISBOA
CONTRIB: 501135987

	Quantidade de Lotes	Receitas	Preço de Venda ao público	Valor a Pagar pelos Utentes	Valor a Pagar pela Entidade
Caixa Ger Deposit-SNS	1	1	[]€	[]€	[]€
Caixa Ger Deposit-Lote Electrónico	1	5	[]€	[]€	[]€
TOTAIS	2	6	[]€	[]€	[]€

	Resumo IVA	Total	Valor Incidência	Valor de Iva
Total Participado	IVA 6%	[]€	[]€	[]€
Total Factura		[]€	[]€	[]€

São: [] euros, [] cêntimos

Correcção a fazer pela entidade. _____

Nº de Receitas Devolvidas _____

Valor Facturado []€

Valor Abatido _____

Valor a Liquidar _____

Conferente [] / [] / [] _____

[] / [] / [] Conferente _____

nu/3-Processado por programa certificado nº 432/AT

Pág. 1