

**Efeitos da terapêutica anti-inflamatória na  
Demência e na Doença de Alzheimer  
Experiência Profissionalizante na vertente de  
Farmácia Comunitária e Investigação**

**(versão final após defesa)**

**Rúben Marques da Silva**

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em

**Ciências Farmacêuticas**

(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Jose Ignacio Verde Lusquiños

Co-orientador: Dra. Nádia Alexandra Gomes de Oliveira

**Abril de 2024**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Rúben Marques da Silva, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41963 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 12/04 /2024

A handwritten signature in black ink that reads "Rúben Marques da Silva". The signature is written in a cursive style and is centered on the page.

# **Dedicatória**

**À minha distinta família e respeitados amigos,**

**É com profundo apreço que dedico esta dissertação àqueles cujo apoio incondicional e estímulo constante foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.**

**Aos meus pais, cujo sacrifício e apoio incansável me deram asas para perseguir os meus sonhos.**

**Aos amigos que se tornaram família, obrigado por estarem presentes nos momentos alegres e nos menos felizes, pelo riso compartilhado e pelos ombros oferecidos nos dias mais difíceis.**

**Aos meus orientadores, agradeço pela orientação valiosa e pelo conhecimento partilhado, fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.**

**A todos os que, de uma forma ou de outra, contribuíram para este percurso académico, o meu reconhecimento sincero.**

**Este trabalho é dedicado a todos vós, que, de alguma forma, tornaram possível a realização deste sonho académico.**

## Resumo

A presente Dissertação de Mestrado encontra-se dividida em dois capítulos: o Capítulo 1 aborda uma vertente de Investigação e o Capítulo 2 está relacionado com o estágio curricular em Farmácia Comunitária.

No primeiro Capítulo, após uma revisão de literatura relativa ao tema de interesse, definiu-se como objetivo do estudo a avaliação da terapêutica anti-inflamatória não esteroide na sintomatologia e estado dos doentes idosos com demência e Doença de Alzheimer da *EBIcohort (Elderly of Beira Interior Cohort)*, no contexto do projeto ICON (*Interdisciplinary Challenges On Neurodegeneration*; CENTRO-01-0145-FEDER-000013) Para alcançar o objetivo pretendido com o estudo, propôs-se realizar uma abordagem que inclui vários aspetos relacionados com os doentes, sendo utilizado o Exame Cognitivo de *Addenbrooke-Revisto (ACE-R)*, que permitirá determinar se a terapia anti-inflamatória teve impacto na cognição dos idosos em estudo.

Além disso, foram consideradas as propriedades motoras, como a marcha e a força da mão dominante, para avaliar como a terapia afeta a função motora desses doentes. Parâmetros bioquímicos também serão analisados para obter uma compreensão mais completa dos efeitos da terapêutica. Com o intuito de avaliar as diferenças nas características dos doentes em análise, este projeto realizará uma comparação com um grupo controlo e com mais três grupos de estudo com diferentes graus de comprometimento cognitivo. Esta distribuição pelos grupos de declínio cognitivo foi realizada com o auxílio da Escala de Deterioração Global (GDS) que avalia o grau de deterioração cognitivo em sete estágios. Ao longo do estudo estes quatro grupos de estudo foram submetidos a possíveis correlações com diversas variáveis em questão, entre as quais o sexo, idade, IMC e outras variáveis supracitadas. As análises propostas permitirão uma abordagem abrangente e integrada, proporcionando uma compreensão mais aprofundada sobre os potenciais benefícios ou limitações dessa forma de tratamento específica.

Por fim dentro de cada grupo realizou-se uma distinção dos idosos que tomam e os idosos que não tomavam anti-inflamatórios não esteroides (AINE) de modo a poder ter uma perceção de como esta terapêutica se relacionava ao longo dos grupos de estudo. Os resultados demonstraram várias correlações significativas entre algumas das variáveis e os grupos de declínio cognitivo. Porém a última análise foi inconclusiva, apesar de se ter observado pequenas diferenças nos grupos que tomavam AINE ou não tomavam.

O segundo capítulo aborda a minha experiência em farmácia comunitária na Farmácia dos Pastorinhos, com localização na cidade de Fátima, sob orientação do Dr. Jonatas Mangas, o entre os dias 6 de fevereiro a 21 de junho. Esta experiência permitiu consolidar e aplicar todos os conceitos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso.

## **Palavras-chave**

Idosos; Doença de Alzheimer; Demência; Anti-inflamatórios Não Esteroides; Exame Cognitivo de *Addenbrooke*; Farmácia Comunitária



# **Abstract**

The present Master's Dissertation is divided into two chapters: Chapter 1 addresses a research aspect, while Chapter 2 is related to the curricular internship in Community Pharmacy. In the first chapter, following a literature review on the topic of interest, the study's objective was defined as the assessment of non-steroidal anti-inflammatory therapy in the symptoms and condition of elderly patients with dementia and Alzheimer's disease from the EBICohort (Elderly of Beira Interior Cohort), within the context of the ICON project (Interdisciplinary Challenges On Neurodegeneration; CENTRO-01-0145-FEDER-000013).

To achieve the intended objective, an approach encompassing various aspects related to the patients was proposed. The Revised Addenbrooke Cognitive Examination (ACE-R) was used to determine if anti-inflammatory therapy had an impact on the cognition of the elderly under study. Additionally, motor properties such as gait and dominant hand strength were considered to assess how therapy affects the motor function of these patients. Biochemical parameters were also analyzed to gain a more comprehensive understanding of the effects of the therapy.

In order to assess differences in the characteristics of the analyzed patients, this project will compare them with a control group and three more study groups with different degrees of cognitive impairment. The distribution across cognitive decline groups was performed with the help of the Global Deterioration Scale (GDS), which evaluates the degree of cognitive deterioration in seven stages. Throughout the study, these four study groups were subjected to possible correlations with various variables, including gender, age, BMI, and other aforementioned variables.

The proposed analyses will allow for a comprehensive and integrated approach, providing a deeper understanding of the potential benefits or limitations of this specific form of treatment. Finally, within each group, a distinction was made between the elderly who took non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and those who did not, to perceive how this therapy related across the study groups.

The results showed several significant correlations between some variables and cognitive decline groups. However, the final analysis was inconclusive, despite observing small differences in groups taking NSAIDs or not.

## **Keywords**

Elderly; Alzheimer's Disease; Dementia; Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs; Revised Addenbrooke Cognitive Examination; Community Pharmacy



# Índice

DEDICATÓRIA.....	V
RESUMO.....	VII
PALAVRAS-CHAVE .....	VIII
ABSTRACT.....	X
KEYWORDS.....	X
<b>CAPÍTULO I - EFEITOS DA TERAPÊUTICA ANTI-INFLAMATÓRIA NA DEMÊNCIA E NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....</b>	<b>1</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. DOENÇA DE ALZHEIMER .....</b>	<b>2</b>
1.1.1 <i>Classificação da Doença de Alzheimer .....</i>	3
1.1.2 <i>Sintomas, Diagnóstico e Biomarcadores .....</i>	4
1.1.3 <i>Fatores de Risco .....</i>	5
1.1.4 <i>Fisiopatologia da Doença de Alzheimer .....</i>	7
1.1.5 <i>Neuroinflamação .....</i>	10
1.1.6 <i>Terapêutica Farmacológica e Não Farmacológica .....</i>	13
<b>1.2 ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO-ESTEROIDES (AINE) .....</b>	<b>15</b>
1.2.1 <b>MECANISMO DE AÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.2.2 <b>CLASSIFICAÇÃO DOS AINE.....</b>	<b>18</b>
1.2.3 <b>EFEITOS ADVERSOS DOS AINE.....</b>	<b>19</b>
<b>1.3 EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE-REVISTO (ACE-R) .....</b>	<b>20</b>
<b>1.4 PAPEL DOS AINE NA DOENÇA DE ALZHEIMER .....</b>	<b>21</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>24</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>25</b>
3.1 <b>DESCRIÇÃO DA AMOSTRA E GRUPOS DE ESTUDO .....</b>	<b>25</b>
3.2 <b>INFORMAÇÃO UTILIZADA NO ESTUDO .....</b>	<b>26</b>
3.3 <b>ANÁLISE DOS DADOS.....</b>	<b>27</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>28</b>
4.1. <b>ANÁLISE DOS FATORES SOCIODEMOGRÁFICOS E DAS COMORBILIDADES EXISTENTES .....</b>	<b>28</b>
4.2. <b>ANÁLISE DAS CAPACIDADES COGNITIVAS .....</b>	<b>32</b>
4.3. <b>ANÁLISE DOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS USADOS .....</b>	<b>34</b>
4.4. <b>ANÁLISE DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS CLÍNICOS .....</b>	<b>39</b>
4.5. <b>ANÁLISE DAS CAPACIDADES MOTORAS .....</b>	<b>40</b>
4.6. <b>AVALIAÇÃO COGNITIVA E FUNCIONAL COM/SEM AINE.....</b>	<b>41</b>
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>44</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>51</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – CAPÍTULO II .....</b>	<b>52</b>

<b>CAPÍTULO II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA ...</b>	<b>59</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>59</b>
<b>2. ORGANIZAÇÃO DA FARMÁCIA .....</b>	<b>60</b>
<b>2.1 LOCALIZAÇÃO, PERFIL DOS UTENTES E HORÁRIO DE FUNCIONAMENTO .....</b>	<b>60</b>
<b>2.2 ESPAÇO FÍSICO DA FARMÁCIA .....</b>	<b>61</b>
2.2.1 <i>Espaço exterior</i> .....	61
2.2.2 <i>Espaço interior</i> .....	61
<b>2.3 RECURSOS HUMANOS .....</b>	<b>64</b>
<b>3. SISTEMA INFORMÁTICO .....</b>	<b>65</b>
<b>4. APROVISIONAMENTO E ARMAZENAMENTO .....</b>	<b>66</b>
<b>4.1 PRINCIPAIS FORNECEDORES.....</b>	<b>66</b>
<b>4.2 CRITÉRIOS DE AQUISIÇÃO DE MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE SAÚDE .....</b>	<b>67</b>
<b>4.3 REALIZAÇÃO DE ENCOMENDAS .....</b>	<b>68</b>
<b>4.4 RECEÇÃO DE ENCOMENDAS E ARMAZENAMENTO .....</b>	<b>69</b>
<b>4.5 MARGENS DE COMERCIALIZAÇÃO .....</b>	<b>70</b>
<b>4.6 CONTROLO DE PRAZOS DE VALIDADE.....</b>	<b>70</b>
<b>4.7 DEVOLUÇÃO AOS ARMAZENISTAS.....</b>	<b>71</b>
<b>4.8 VALORMED.....</b>	<b>72</b>
<b>5. INTERAÇÃO FARMACÊUTICO-UTENTE-MEDICAMENTO .....</b>	<b>72</b>
<b>5.1 ATENDIMENTO AO PÚBLICO .....</b>	<b>73</b>
<b>5.2. DISPENSA DE MEDICAMENTOS SUJEITOS A RECEITA MÉDICA (MSRM).....</b>	<b>74</b>
5.2.1 <i>Receitas Manuais</i> .....	74
5.2.2 <i>Receita Eletrónica Materializada</i> .....	75
5.2.3 <i>Receita Eletrónica Desmaterializada</i> .....	76
<b>5.3 DISPENSA DE MEDICAMENTOS ESTUPEFACIENTES E PSICOTRÓPICOS .....</b>	<b>76</b>
<b>5.4 VENDAS SUSPENSAS.....</b>	<b>77</b>
<b>5.5 REGIMES DE COMPARTICIPAÇÃO.....</b>	<b>77</b>
<b>5.6 DISPENSA DE MEDICAMENTOS NÃO SUJEITOS A RECEITA MÉDICA (MNSRM) .....</b>	<b>78</b>
<b>5.7 AUTOMEDICAÇÃO .....</b>	<b>79</b>
<b>5.8 FARMACOVIGILÂNCIA .....</b>	<b>80</b>
<b>6. ACONSELHAMENTO E DISPENSA DE OUTROS PRODUTOS DE SAÚDE ...</b>	<b>81</b>
<b>6.1 PRODUTOS DE DERMOCOSMÉTICA, COSMÉTICA E HIGIENE .....</b>	<b>81</b>
<b>6.2 DISPOSITIVOS MÉDICOS.....</b>	<b>81</b>
<b>6.3 SUPLEMENTOS ALIMENTARES E PRODUTOS FITOTERAPÊUTICOS.....</b>	<b>82</b>
<b>6.4 PRODUTOS DIETÉTICOS E DE ALIMENTAÇÃO ESPECIAL E INFANTIL.....</b>	<b>83</b>
<b>6.5 MEDICAMENTOS E PRODUTOS VETERINÁRIOS.....</b>	<b>83</b>
<b>7. PREPARAÇÃO DE MEDICAMENTOS .....</b>	<b>84</b>
<b>7.1 MEDICAMENTOS MANIPULADOS.....</b>	<b>84</b>
<b>7.2 PREPARAÇÕES EXTEMPORÂNEAS .....</b>	<b>85</b>

<b>8. OUTROS CUIDADOS DE SAÚDE.....</b>	<b>86</b>
<b>8.1 MEDIÇÃO DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS E FISIOLÓGICOS .....</b>	<b>86</b>
8.1.1 <i>Pressão Arterial</i> .....	86
8.1.2 <i>Determinação dos níveis de glicemia</i> .....	87
8.1.3 <i>Determinação dos níveis de colesterol e triglicéridos</i> .....	88
<b>8.2 ADMINISTRAÇÃO DE VACINAS E MEDICAMENTOS INJETÁVEIS.....</b>	<b>89</b>
<b>8.3 CONSULTAS DE NUTRIÇÃO .....</b>	<b>89</b>
<b>8.4 CONSULTAS DE PODOLOGIA.....</b>	<b>89</b>
<b>8.5 SERVIÇO DE PREPARAÇÃO INDIVIDUALIZADA DA MEDICAÇÃO (PIM) .....</b>	<b>90</b>
<b>9. CONTABILIDADE E FATURAÇÃO.....</b>	<b>91</b>
<b>9.1 CONFERÊNCIA DO RECEITUÁRIO E FATURAÇÃO .....</b>	<b>91</b>
<b>10. KAIZEN .....</b>	<b>92</b>
<b>11. INICIATIVAS REALIZADAS NA FARMÁCIA .....</b>	<b>92</b>
<b>12. CARTÃO SAÚDE.....</b>	<b>93</b>
<b>13. CONCLUSÃO .....</b>	<b>94</b>
<b>14. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – CAPÍTULO II .....</b>	<b>95</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>97</b>



# Lista de Figuras

<b>FIGURA 1</b> - PROGRESSO DAS CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DA DOENÇA DE ALZHEIMER NO CÉREBRO HUMANO AO LONGO DO TEMPO .....	8
<b>FIGURA 2</b> - COMPARAÇÃO ENTRE UM CÉREBRO SAUDÁVEL E UM CÉREBRO AFETADO PELA DOENÇA DE ALZHEIMER, ABORDANDO AS DIFERENÇAS NA FORMAÇÃO DE PLACAS AMILOIDES E EMARANHADOS NEUROFIBRILARES.....	10
<b>FIGURA 3</b> - CORRELAÇÃO ENTRE A INFLAMAÇÃO E AS CARACTERÍSTICAS DA DA.....	12
<b>FIGURA 4</b> - POTENCIAIS ALVOS TERAPÊUTICOS PARA O TRATAMENTO DA DA.....	13
<b>FIGURA 5</b> - VIA BIOSINTÉTICA DOS PROSTANOIDES.....	17
<b>FIGURA 6</b> - TEMPO DE SEMIVIDA PLASMÁTICO DOS PRINCIPAIS AINE.....	19
<b>FIGURA 7</b> - PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS DO SEXO FEMININO NOS GRUPOS DE DC.....	29
<b>FIGURA 8</b> - PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSÃO (A) E DIABETES (B) NOS GRUPOS DE DC .....	30
<b>FIGURA 9</b> – VALORES DE IMC PARA CADA UM DOS GRUPOS DE ESTUDO.....	31
<b>FIGURA 10</b> - VALORES DO TESTE DO ACE-R E DAS SUAS COMPONENTES (A), DO MMSE (B) E DA GDS (C).....	33
<b>FIGURA 11</b> - PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS TRATADOS COM IACHE, ANTAGONISTAS DOS RNMDA E COM ANTIDEPRESSIVOS NOS GRUPOS DE DC .....	36
<b>FIGURA 12</b> - PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS TRATADOS COM DIFERENTES TIPOS DE FÁRMACOS PARA A HTA NOS GRUPOS DE DC.....	36
<b>FIGURA 13</b> - PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS TRATADOS COM BIGUANIDAS, INSULINA E SULFONILUREIAS NOS GRUPOS DE DC .....	37
<b>FIGURA 14</b> - PROPORÇÃO DE INDIVÍDUOS QUE UTILIZAM AINE (A) E ASPIRINA (B) NOS GRUPOS DE DC.....	38
<b>FIGURA 15</b> - NÍVEIS DE GLICOSE NOS GRUPOS DE DC.....	40



# Lista de Tabelas

<b>TABELA 1</b> - INFORMAÇÃO SOBRE A ANÁLISE DE PARÂMETROS BIOQUÍMICOS.....	27
<b>TABELA 2</b> - CARACTERIZAÇÃO DAS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E DAS COMORBILIDADES DOS GRUPOS DE ESTUDO DE DECLÍNIO COGNITIVO (DC) .....	28
<b>TABELA 3</b> - MÉDIA ± ERRO PADRÃO MÉDIO DAS PONTUAÇÕES OBTIDAS NOS EXAMES COGNITIVOS.....	34
<b>TABELA 4</b> - PROPORÇÃO DE UTILIZAÇÃO DE DIFERENTES TIPOS DE FÁRMACOS NOS GRUPOS DE DC .....	35
<b>TABELA 5</b> - DISTRIBUIÇÃO POR FREQUÊNCIA DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS NA TERAPÊUTICA ANTI-INFLAMATÓRIA NÃO ESTEROIDE NOS IDOSOS EM ESTUDO.....	39
<b>TABELA 6</b> - PARÂMETROS BIOQUÍMICOS NOS GRUPOS DE DC .....	39
<b>TABELA 7</b> - VALORES DOS TESTES DA MARCHA E FORÇA DA MÃO DOMINANTE NOS GRUPOS DE DC .....	41
<b>TABELA 8</b> - VALORES DOS TESTES COGNITIVOS E FUNCIONAIS RELATIVOS AO GRUPO CONTROLO CONSIDERANDO O USO OU NÃO USO DE AINE .....	41
<b>TABELA 9</b> - VALORES DOS TESTES COGNITIVOS E FUNCIONAIS RELATIVOS AO GRUPO DC LIGEIRO CONSIDERANDO A TOMA E A NÃO TOMA DE AINE.....	42
<b>TABELA 10</b> - Valores dos testes cognitivos e funcionais relativos ao grupo DC moderado considerando a toma e a não toma de AINE.....	42
<b>TABELA 11</b> - VALORES DOS TESTES COGNITIVOS E FUNCIONAIS RELATIVOS AO GRUPO DC MODERADO CONSIDERANDO A TOMA E A NÃO TOMA DE AINE.....	43
<b>TABELA 12</b> - VALORES DE REFERÊNCIA PARA A HTA.....	87
<b>TABELA 13</b> - Valores de referência de glicémia.....	88
<b>TABELA 14</b> - Valores de referência do colesterol totl e triglicéridos.....	88



## Lista de Acrónimos

A $\beta$	Proteína $\beta$ -amilóide
A $\beta$ PP	Proteína precursora de $\beta$ -amiloide
ACE-R	Exame Cognitivo de <i>Addenbrooke</i> -Revisto
ACh	Acetilcolina
ABA	Antagonistas beta adrenérgicos
AINE	Anti-Inflamatórios Não Esteroides
ARA	Antagonistas dos recetores de angiotensina
BCC	Bloqueadores dos canais de cálcio
CCF	Centro de Conferência de Faturas
COX	Ciclooxigenases
CNP	Código Nacional do Produto
DCL	Declínio Cognitivo Ligeiro
DA	Doença de Alzheimer
DC	Declínio Cognitivo
DCI	Denominação Comum Internacional
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
GDS	Escala de Deterioração Global
GRP	Gabinete de Relações Públicas
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HTA	Hipertensão Arterial
IACHe	Inibidores da Acetilcolinesterase
IECA	Inibidores da Enzima conversora da Angiotensina
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
KWT	Teste <i>Kruskal-Wallis</i>
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MMSE	Mini Exame do Estado Mental
IMAO	Inibidores da Monoaminoxidase
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica Exclusivos de Farmácia
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
MWT	Teste <i>Mann-Whitney</i>
NMDA	N-metil-D-aspartato

NO	Óxido Nítrico
P-Tau	Tau Fosforilada
PGG <sub>2</sub>	Endoperóxido Cíclico
PGI <sub>2</sub>	Prostaciclina
PGs	Prostaglandinas
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PSEN <sub>1</sub>	Presenilina 1
PSEN <sub>2</sub>	Presenilina 2
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RGABA	Recetores do GABA
RNMDA	Recetores de NMDA
SI	Sistema Informático
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
STT	Teste <i>T-Student</i>
TCQ	Teste qui-quadrado
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$
TXA <sub>2</sub>	Tromboxanos
UBI	Universidade da Beira Interior
URF	Unidades Regionais de Farmacovigilância



# Capítulo I - Efeitos da terapêutica anti-inflamatória na Demência e na Doença de Alzheimer

## 1. Introdução

A demência é caracterizada como uma síndrome associada a doenças cerebrais crônicas e progressivas que resultam num declínio significativo nas funções cognitivas, como a memória, o pensamento, a orientação, a linguagem e o julgamento, resultando numa perda de autonomia e independência, de tal intensidade que é suficiente para interferir tanto a nível profissional como social do indivíduo (1, 2).

Para além dos sintomas anteriormente mencionados, alguns doentes podem enfrentar sintomas comportamentais e psicológicos, tais como psicose, agressão, agitação e depressão. É importante reconhecer que estes sintomas tendem a aumentar à medida que a doença progride em termos de duração e gravidade. Os mecanismos subjacentes à psicose relacionada com a demência são multifatoriais e envolvem uma interação complexa de diversos elementos, incluindo fatores neurobiológicos, ambientais, sociais e psicológicos (3).

Em concordância com o crescente aumento da esperança média de vida da população global, a incidência e a prevalência da demência continuam a registar uma escalada constante e ininterrupta em âmbito mundial (1, 4).

O envelhecimento é considerado o maior fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios mentais. Outros fatores de risco como a hipertensão arterial (HTA) a diabetes *Mellitus* (DM) e aspetos modificáveis relacionados com o estilo de vida, como tabagismo, falta de atividade física e dieta desequilibrada têm de ser tidos em consideração (5).

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais prevalente de demência, representando cerca de 60-70% de todos os casos. Esta condição é definida como um distúrbio neurodegenerativo progressivo e irreversível caracterizado por disfunção cognitiva, comprometimento da memória e anormalidades motoras, que podem afetar a fala, o comportamento e a orientação visual-espacial (6, 7).

A DA representa um desafio em constante crescimento e o envelhecimento da população mundial torna esta questão ainda mais importante. Esta condição clínica manifesta-se em mais de 90% dos casos em indivíduos com idade superior a 65 anos.

Com o aumento acentuado da esperança de vida aliada ao facto desta doença não apresentar cura e o tratamento de suporte disponível estar longe de ser o mais eficiente, o planeamento e o investimento em investigação, cuidados de saúde, serviços de apoio a políticas de envelhecimento são fundamentais para enfrentar este problema de saúde global (1).

## **1.1 Doença de Alzheimer**

A DA é uma doença cerebral progressiva e irreversível caracterizada pela degeneração gradual das células cerebrais, os neurónios. Esta neurodegeneração leva a uma deterioração das capacidades cognitivas da pessoa incluindo declínio da memória, pensamento, mudança de personalidade e alterações ao nível do raciocínio (8).

Com o avanço da doença, as pessoas começam a ter dificuldade em recordar momentos recentes ou rostos familiares, podendo num estado mais avançado da doença ocorrer perda de consciência e mudanças na personalidade e comportamento (9).

A DA é uma condição multifatorial complexa, a sua causa exata não é totalmente compreendida, que envolve a combinação de fatores genéticos, ambientais e estilo de vida. Atualmente a doença não apresenta cura, sendo que as principais opções de tratamento são baseadas no controlo dos sintomas e na melhoria da qualidade de vida (1).

O conhecimento atual sobre a DA indica que envolve a acumulação e deposição de placas insolúveis de proteína  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) e a formação de emaranhados neurofibrilares que contêm a proteína tau, dentro das células nervosas. Estas alterações patológicas desencadeiam uma série de eventos bioquímicos nos quais são libertadas substâncias inflamatórias, culminando na neuroinflamação, um processo de inflamação crónico, associado a danos neuronais, disfunção cognitiva e aumento do *stress* oxidativo (6).

A neuroinflamação tornou-se hoje um importante campo de investigação cerebral. Inibir este processo pode ser a chave para o sucesso do tratamento de muitos distúrbios neurológicos crónicos. Existem estudos que associam a neurodegeneração a fenómenos inflamatórios. Foi levantada a hipótese de que o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE) possam ter um papel determinante na prevenção ou regressão da progressão da DA (10).

Estima-se que os processos neuropatológicos relacionados com a DA, se acumulem ao longo de 10 a 20 anos antes do início dos sintomas clínicos. Esta longa fase assintomática representa um dos maiores desafios no desenvolvimento de tratamentos eficazes para a doença (figura 1) (8).

Atualmente, são cerca de 50 milhões de pessoas em todo o mundo que padecem de demência, tem sido registado 10 milhões de novos casos por cada ano sendo a DA responsável por 60-70% destes casos. A DA segue uma tendência semelhante à das outras demências e, no geral, estima-se que o número de casos aumente significativamente devido ao envelhecimento da população mundial. Prevê-se que o número de casos duplique até 2030 e triplique até 2050 (11, 12).

Em Portugal, dada a ausência, até o momento, de uma análise epidemiológica abrangente que retrate a real situação da doença, podemos utilizar os números disponibilizados pela organização *Alzheimer Europe* como um indicativo, apontando para a existência de mais de 193.500 indivíduos afetados por esta patologia em Portugal (11).

### **1.1.1 Classificação da Doença de Alzheimer**

A DA pode ser classificada em dois tipos, a DA familiar ou também designada de DA de início precoce, que ocorre numa faixa etária mais jovem, geralmente entre os 30-65 anos. Este tipo de DA é fortemente influenciada por fatores genéticos e hereditários. Esta forma da doença está relacionada com mutações em genes específicos, entre os quais os genes que codificam a proteína precursora de  $\beta$ -amiloide (A $\beta$ PP), a presenilina 1 (PSEN1) e a presenilina 2 (PSEN2), que são transmitidos de forma autossómica dominante, isto é, uma única cópia da mutação é suficiente para causar a doença (13, 14).

Outras formas da doença são as DA esporádicas ou DA de início tardio, que são o tipo mais comum e afetam principalmente pessoas com mais de 65 anos. A sua causa ainda não é completamente compreendida, porém acredita-se que seja uma combinação de fatores ambientais e estilo de vida e algumas influências genéticas que contribuem para o desenvolvimento da doença, como a relacionada com o alelo  $\epsilon$ 4 da apolipoproteína E (ApoE) (8, 9).

O polimorfismo no gene da ApoE desempenha um papel significativo no risco de desenvolvimento DA de início tardio, que se manifesta em pessoas com mais de 65 anos de idade. A presença de um único alelo APOE $\epsilon$ 4 aumenta o risco desta forma de DA em aproximadamente 3-4 vezes, enquanto a presença de dois alelos eleva o risco em 9-15 vezes (15).

Há várias evidências que sugere que a isoforma ApoE  $\epsilon_4$  da proteína ApoE desempenha um papel crucial na patologia amiloidogênica da DA. Além disso, essa isoforma afeta negativamente diversos aspectos da função cerebral normal, incluindo o transporte lipídico, a integridade das sinapses e a plasticidade sináptica que por sua vez, aumenta o risco de desenvolver a DA, tornando a presença do alelo  $\epsilon_4$  da APOE um fator de risco significativo (15).

### **1.1.2 Sintomas, Diagnóstico e Biomarcadores**

Quanto aos sintomas neurocognitivos da DA, os sinais clínicos mais comuns incluem problemas de memória, comprometimento cognitivo, confusão e de forma frequente podem surgir sintomas como depressão e apatia. À medida que a doença progride para estágios intermediários e avançados, os sintomas podem incluir desorientação, confusão, mudanças comportamentais e dificuldades na fala e linguagem (16).

Na DA, os novos biomarcadores em estudo podem desempenhar um papel crucial no auxílio para o diagnóstico precoce da doença, bem como na monitorização da sua progressão e na avaliação da eficácia da terapia farmacológica. Estes biomarcadores podem ser utilizados em conjunto com outros procedimentos de diagnóstico, que incluem avaliações neuropsicológicas e exames clínicos, avaliação dos sintomas. Estes biomarcadores podem fornecer uma abordagem mais abrangente e precisa para o diagnóstico e para a gestão da condição (17, 18).

O uso de exames de imagem cerebral, incluindo exames de tomografia por emissão de positrões e de ressonância magnética e a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR), e os biomarcadores poderão desempenhar papéis complementares na avaliação e diagnóstico da DA e de outras condições neurodegenerativas (2, 19).

Relativamente à tomografia por emissão de positrões é utilizada para diagnosticar a presença de placas A $\beta$  no cérebro e no acompanhamento da sua progressão, permitindo uma avaliação mais precisa. Além disso, a tomografia por emissão de positrões é útil na diferenciação da DA de outras condições similares e desempenha um papel importante na investigação científica e no desenvolvimento de fármacos, bem como na avaliação de terapias experimentais (18, 20).

A ressonância magnética é uma técnica de neuroimagem que avalia o fluxo sanguíneo cerebral para visualizar a atividade cerebral. Na investigação relacionada à DA, esta técnica é amplamente aplicada para obter imagens que representem a ativação de áreas cerebrais e as interações entre diferentes regiões cerebrais ao longo de um período. A ressonância magnética desempenha um papel fundamental na investigação da DA,

permitindo a observação da dinâmica cerebral durante tarefas cognitivas e fornecendo informações valiosas sobre o funcionamento do cérebro em indivíduos afetados por essa condição (20).

Através do LCR é possível medir os níveis da A $\beta$ , tau fosforilada (P-tau) e tau total. É importante notar que existe uma relação inversa entre os níveis de amiloide solúvel no líquido espinhal e a presença de placas amiloides a nível cerebral. Estes níveis de amiloide tendem a ser mais baixos em pessoas com DA e também em pessoas que têm o gene da ApoE associado à doença (19, 21). Como a sua eliminação é por meio do LCR, a deposição no parênquima cerebral faz com que sua concentração diminua, deste modo níveis reduzidos deste péptido estão associados à acumulação de placas amiloides no cérebro (21).

Quanto aos marcadores tau, a tau total é considerado um marcador não específico de dano neuronal e pode aumentar em várias condições diferentes. Por outro lado, a P-tau é vista como mais específica para a doença de Alzheimer (19).

A tau total e a P-tau no LCR são marcadores que refletem a extensão do dano neuronal. Após lesões cerebrais agudas, os seus níveis aumentam nos dias seguintes e permanecem elevados por semanas. Em doenças neurodegenerativas, níveis mais altos de tau total e P-tau no LCR estão relacionados com danos neuronais mais intensos. Na DA, níveis elevados de T-tau e P-tau no LCR indicam uma progressão clínica mais rápida, tornando estes biomarcadores no LCR um marcador importante da intensidade da neurodegeneração (21, 22).

É comum que o diagnóstico da DA seja estabelecido quando pelo menos dois dos três marcadores apresentem resultados anormais. Essa abordagem ajuda a proporcionar uma avaliação mais completa e precisa da condição do paciente, levando em consideração múltiplos aspetos da patologia da DA (19).

### **1.1.3 Fatores de Risco**

A idade é o principal fator de risco não modificável para a DA, conforme o envelhecimento, o risco de desenvolver a doença aumenta significativamente. Para além da idade, histórico familiar e fatores genéticos, como o gene ApoE $\epsilon$ 4 e mutações nos genes PSEN1, PSEN2 e A $\beta$ PP estão associadas à DA autossómica dominante de início precoce, que é uma forma rara e hereditária da DA (23).

Os fatores de risco modificáveis para a DA incluem a dieta, atividade física, tabagismo e a existência de doenças crónicas. Estes fatores podem afetar o cérebro causando

inflamação, danos vasculares, resistência à insulina entre outras situações. A conscientização sobre a prevenção de fatores de risco modificáveis como estes fatores que foram abordados anteriormente são importantes para a redução da incidência da DA (24).

A HTA, a DM e a obesidade constituem fatores de risco proeminentes para a DA. A interconexão complexa entre estas condições crônicas destaca a relevância de uma abordagem abrangente na compreensão e gestão de potenciais complicações neurológicas. A obesidade, além de ser um fator de risco independente para a DA, também pode desempenhar um papel crucial no desenvolvimento da HTA e de diabetes. A acumulação excessiva de tecido adiposo está associada a uma série de mecanismos patológicos, incluindo inflamação sistêmica, resistência à leptina e *stress* oxidativo (25 26).

Em relação à HTA, esta condição induz danos cerebrais ao exercer pressão excessiva nos vasos sanguíneos cerebrais. Esta elevada pressão leva a alterações na estrutura das artérias cerebrais, resultando em microlesões e inflamação. Os danos causados comprometem o fluxo sanguíneo e podem causar isquemia, privando as células cerebrais de oxigênio e nutrientes essenciais. O impacto da HTA ao longo do tempo contribui para o desenvolvimento de condições neurodegenerativas, devido a processos de morte celular devido às razões apontadas anteriormente (25).

A DM, especialmente a do tipo 2, associa-se significativamente à DA, principalmente devido à resistência à insulina e à subsequente glicotoxicidade, promovendo a formação de placas de beta-amiloide no cérebro uma vez que a insulina é essencial para o metabolismo da glicose no cérebro, e a resistência a esta molécula pode levar a disfunções cerebrais (27).

Vários estudos apontam o exercício físico como sendo fulcral para obter efeitos benéficos a nível cerebral, uma vez que este estimula a neurogênese, a redução da inflamação sistêmica e a melhoria do fluxo sanguíneo o que auxilia no processo de oxigenação e obtenção de nutrientes essenciais para o funcionamento cerebral. Controlar fatores de risco, como pressão arterial, glicose e colesterol, é essencial. Manter estes indicadores sob controlo reduz o risco de doenças cardiovasculares que, por sua vez, podem afetar a saúde cerebral (28) (29).

Todos estes fatores são essenciais para a redução do risco do declínio cognitivo e desta forma poder atrasar o início da DA. As medidas de prevenção de risco na meia-idade podem potencialmente prevenir ou atrasar até 40% dos casos da doença (29).

### **1.1.4 Fisiopatologia da Doença de Alzheimer**

A DA é um transtorno neurologicamente complexo, marcado pela presença de placas  $\beta$ amiloides extracelulares, compostas por aglomerados de proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ), que pelo seu carácter insolúvel acabam por se acumular no cérebro interferindo com a normal função neuronal (30).

Nos estágios iniciais da DA, a  $A\beta$  é sintetizada a partir do precursor da proteína  $\beta$ amiloide ( $A\beta$ PP) por meio de uma clivagem sequencial por enzimas designadas por  $\beta$ secretase e  $\gamma$ -secretase (figura1). A  $A\beta$  é um péptido curto que pode ter diferentes comprimentos. As formas mais estudadas no contexto da DA são a  $A\beta_{42}$  e a  $A\beta_{40}$ , que se refere ao número de aminoácidos nas suas sequências. Embora a variante de 40 aminoácidos seja a mais prevalente, a variante com 42 aminoácidos é mais hidrofóbica, possuindo um maior potencial para desencadear a formação de estruturas amiloides (30, 16).

Devido ao facto de possuir mais dois aminoácidos na sua composição esta variante apresenta uma maior tendência para adquirir uma conformação incorreta e a formação de agregados aumenta. Os monómeros  $A\beta$  têm a capacidade de se agregarem em oligómeros, fibrilas e placas amiloides insolúveis (30, 16).

Para além das placas amiloides, a DA é também caracterizada por emaranhados neurofibrilares compostos por proteína tau. A proteína tau tem como função estabilizar os microtúbulos no interior dos neurónios, estruturas importantes no transporte de diferentes moléculas no interior das células nervosas e consequentemente para uma função neuronal saudável (8, 31).

Assim, na DA bem como noutras doenças neurodegenerativas, ocorre um processo de hiperfosforilação da proteína tau. Este fenómeno implica a adição de grupos fosfato à proteína tau, que resulta em alterações significativas na sua estrutura e consequentemente na sua função. No estado hiperfosforilado, a proteína tau torna-se insolúvel e tem tendência a agrupar-se formando emaranhados no interior das células neuronais, resultando em emaranhados de filamentos em forma helicoidal (8, 9).

A presença da proteína  $A\beta$  tem sido associada à hiperfosforilação e desestabilização da tau e à subsequente formação de emaranhados de tau que vão originar uma disfunção neuronal, pelo comprometimento do transporte de neurotransmissores e a função dos neurónios, contribuindo desta forma para os sintomas da DA como a detioração cognitiva. Esta situação é observada aproximadamente 10 anos após o início da agregação  $A\beta$  (figura 1) (23).

A acumulação de  $A\beta$ , a inflamação e a hiperfosforilação da tau afetam negativamente as conexões entre os neurónios, levando à perda da função das sinapses. Esta perda, por

sua vez, está associada ao declínio cognitivo observado na DA, sendo evidente cerca de duas décadas após o início dos processos patológicos (8).

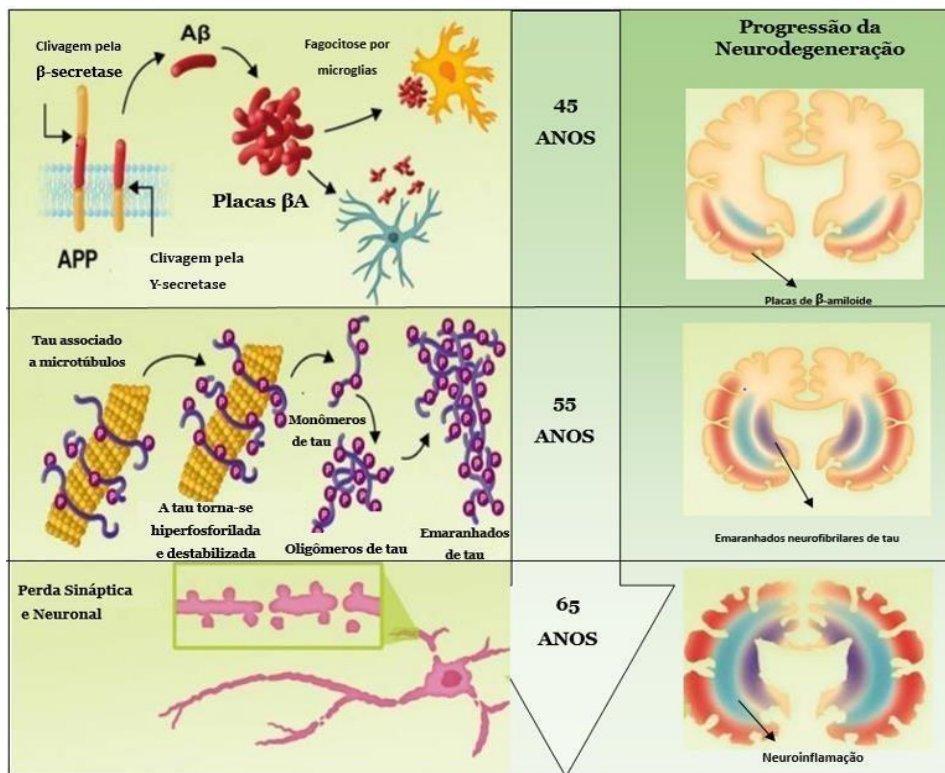


Figura 1 - Progresso das características patológicas da Doença de Alzheimer no cérebro humano ao longo do tempo. Adaptado de (13).

Os oligômeros  $A\beta$ , são compostos neurotóxicos que contribuem para a perda de memória e morte neuronal observados na DA. Existe uma quantidade significativa de evidências que sugere que a disfunção na sinalização glutamatérgica está associada à patologia da DA, em que a  $A\beta(1-42)$ , interage com vários recetores no cérebro incluindo o recetor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5) e com os recetores N-metil-D-aspartato (RNMDA), interações que têm impacto significativo na função sináptica e contribuem para a neurotoxicidade (31).

Os mGluR5 desempenham um papel multifacetado na sinalização sináptica, exercendo uma influência crucial sobre a libertação de neurotransmissores e a plasticidade sináptica. Estes recetores estão amplamente distribuídos no sistema nervoso central (SNC). A transmissão de sinais entre os neurónios desempenha um papel crucial nos processos cognitivos, como aprendizagem e memória. Em algumas condições neurodegenerativas, como a DA, observou-se uma superexpressão dos mGluR5 que parecem aumentar a progressão da doença (9, 31).

Relativamente aos RNMDA, pertencem à categoria de recetores ionotrópicos de glutamato, bem como os recetores mGluR5 são amplamente distribuídos em diversas

regiões cerebrais, especialmente nas sinapses. Os RNMDA desempenham um papel crucial no desenvolvimento neural, incluindo a formação e a maturação de sinapses. Quando o glutamato se liga aos RNMDA, inicia-se um processo complexo de transdução de sinal (31, 32).

Esses recetores estão associados a canais iónicos que, quando ativados, permitem a entrada de iões, especialmente de cálcio, nas células. Esse influxo de cálcio é crucial para a ativação de vias de sinalização intracelular e a regulação de eventos moleculares que sustentam a plasticidade sináptica. Quando o oligómero A $\beta$  interage com este recetor, aumenta a ativação do RNMDA, levando a um grande aumento de cálcio nas células nervosas que pode resultar em excitotoxicidade, contribuindo para a neurodegeneração na DA (31, 32).

A excitotoxicidade é um fenómeno em que a estimulação excessiva dos recetores de glutamato que provoca morte neuronal, contribuindo para a perda de função cognitiva associada à DA. A superexpressão dos mGluR5 interfere na homeostase do cálcio intracelular nos neurónios. O cálcio desempenha um papel crucial na ativação de enzimas, na liberação de neurotransmissores e na regulação de diversas vias de sinalização celular. Distúrbios na homeostase do cálcio contribuem para eventos patológicos associados à neurodegeneração (33).

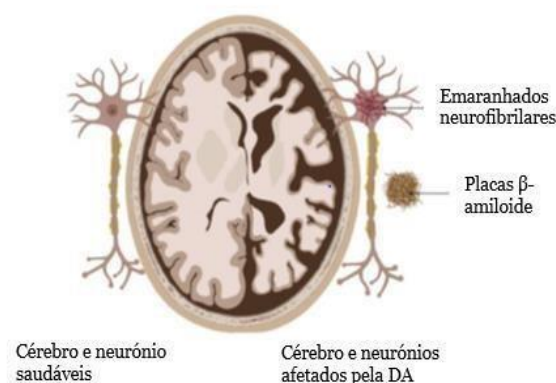
Outro aspeto a ser considerado é a influência dos mGluR5 na neuroinflamação. A ativação crónica desses recetores parece contribuir para a ativação de vias inflamatórias no cérebro, levando à neuroinflamação (33).

A DA está intrinsecamente ligada à perda de neurónios no prosencéfalo basal, que afeta o sistema colinérgico. Este sistema é um dos mais afetados na DA, uma vez que a acetilcolina (ACh) desempenha um papel importante na memória e na função cognitiva. O sistema colinérgico desempenha um papel fundamental na regulação dos processos de neurogénese, diferenciação neuronal, plasticidade sináptica e neuroproteção no SNC (34).

Na DA, ocorre uma degeneração progressiva de neurónios colinérgicos que origina uma redução dos níveis de ACh no cérebro. A perda de sinalização colinérgica contribui para a perda de memória a curto prazo, afeta outras funções cognitivas como a capacidade de aprendizagem, a atenção e a função de execução, como de organização, planeamento entre outras (34).

O *stress* oxidativo também parece desempenhar um papel significativo na DA, levando à deposição de A $\beta$ , hiperfosforilação da proteína tau e, conseqüentemente, à neurodegeneração. Este processo ocorre devido ao aumento na produção de espécies

reativas de oxigênio, resultante da perda da função mitocondrial, desequilíbrio de metais e redução da defesa antioxidante. As espécies reativas de oxigênio afetam vários alvos moleculares no cérebro, como DNA, lipídios, proteínas e mitocôndrias, levando à disfunção celular e ao acúmulo de A $\beta$  e proteína tau hiperfosforilada. A barreira hematoencefálica também é comprometida, facilitando a entrada de substâncias prejudiciais no cérebro (35, 36). Na figura 2 é possível verificar as diferenças entre um cérebro saudável e um cérebro afetado pela DA.



**Figura 2 - Comparação entre um cérebro saudável e um cérebro afetado pela doença de Alzheimer, abordando as diferenças na formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares. Adaptado de (13).**

### 1.1.5 Neuroinflamação

A inflamação é descrita como uma resposta natural e protetora do sistema imunitário destinada a combater lesões, infecções ou outras perturbações em ambiente interno ou externo. É considerada um processo complexo que envolve uma série de eventos bioquímicos e celulares com o objetivo de proteger o corpo e restaurar a homeostasia (37).

A inflamação pode ocorrer em várias condições, tanto crônicas quanto agudas estando associada a várias doenças, incluindo neurodegenerativas, metabólicas, cardiovasculares entre outras (38). Na DA a neuroinflamação desempenha um papel crítico. A via do complemento e células imunitárias cerebrais, como astrócitos e microglia, são ativadas em resposta à presença de componentes tóxicos, como placas de A $\beta$  e emaranhados de proteína tau, características distintivas da DA (39).

Como referido anteriormente, o envelhecimento é principal fator de risco para o desenvolvimento da DA, ao qual está associado à imunossenescência, uma deterioração gradual do sistema imunológico. Este fenômeno torna os indivíduos idosos mais vulneráveis a infecções e a doenças, estando a DA incluída (38) (40). Mudanças genéticas

e morfológicas na microglia afetam a sua capacidade funcional, comprometendo a sua função na remoção de detritos celulares (37).

A microglia é a principal célula imunológica cerebral, desempenha um papel crucial na DA, uma vez que a sua ativação é observada em torno das placas de A $\beta$  e dos emaranhados de tau, contribuindo para a remoção desses depósitos, fagocitando e eliminando os detritos celulares (figura 1) (41). A ativação da microglia leva à produção e libertação de citocinas inflamatórias, tais como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), que, por sua vez, são responsáveis por causar neuroinflamação, o que contribui para a progressão da DA. Estas citocinas podem influenciar a função sináptica, interferir na comunicação entre os neurónios e desencadear mecanismos de morte celular (9). Além disso, a produção de espécies reativas de oxigénio pela ativação microglial pode levar a danos oxidativos e *stress* oxidativo que acabam por ser prejudiciais aos neurónios (41).

A via do complemento, um dos principais mecanismos do sistema imunológico, é ativada em resposta a lesões ou infeções. A sua ativação está envolvida na formação e resposta às placas A $\beta$  no cérebro de pessoas com DA, desencadeando um processo inflamatório que leva à formação de citocinas pró-inflamatórias, exacerbando a neuroinflamação (32, 42). A ativação crónica desta via tem sido implicada na neurodegeneração como consequência da resposta inflamatória (18).

Os astrócitos são células gliais do cérebro que desempenham um papel neuroprotetor, removendo componentes tóxicos e limitando o dano neuronal. Contudo, quando ativados, ampliam a produção de citocinas inflamatórias, iniciando uma cascata prejudicial que resulta na deficiência de funções neuronais (39, 43).

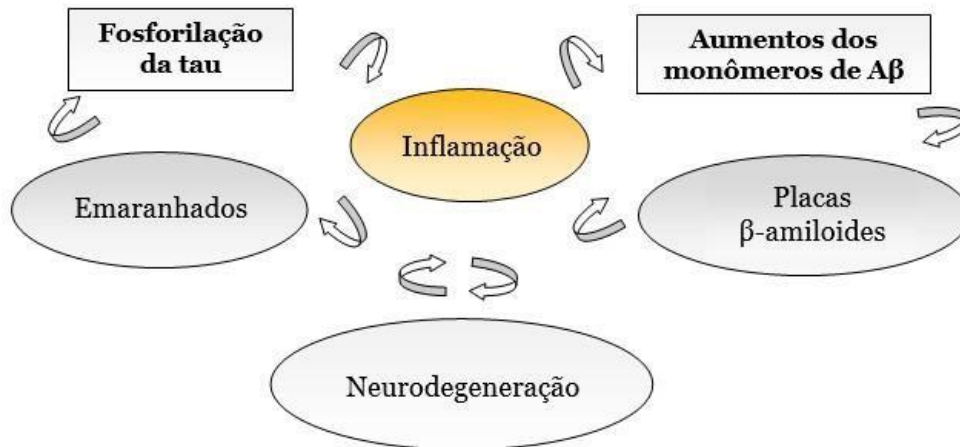
O aumento de citocinas pró-inflamatórias no cérebro durante a DA, como IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ , está intimamente relacionado com o processo de neuroinflamação. A IL-1, em particular, é considerada relevante na progressão da DA, aumentando o processamento anormal da APP e a formação de placas A $\beta$  (44).

A IL-1 também induz a libertação de outras citocinas e aumenta a atividade da enzima óxido nítrico sintetase, resultando na produção de óxido nítrico e toxicidade neuronal. Relativamente à IL-6 em circunstâncias normais desempenha um papel benéfico. No entanto, quando ocorre um aumento da sua produção é prejudicial ao processo de neuroregulação. Mutações nesta interleucina potencializam o risco de desenvolver DA (44).

O TNF- $\alpha$  desempenha um papel crucial na neuroinflamação e patogénese da DA. Níveis elevados foram observados no LCR e plasma de doentes com DA, com a ativação crónica

associada à progressão da doença e impacto negativo na sobrevivência neuronal. Estratégias terapêuticas que visam a inibição do TNF- $\alpha$  mostraram uma redução na patologia cerebral e alívio do declínio cognitivo em modelos animais e doentes com DA. (45) A sinalização elevada de TNF- $\alpha$  pode induzir a necroptose neuronal, um processo de morte celular influenciado pelo comprometimento do fluxo autofágico, essencial para a manutenção da saúde celular e eliminação de componentes celulares danificados ou desnecessários (46).

Cada característica da DA tem uma relação única com a inflamação, podendo tanto ser desencadeada, como desencadear inflamação. As placas A $\beta$  ativam a microglia e desencadeiam as suas vias de sinalização pró-inflamatórias, o que pode causar aumento da produção de A $\beta$ . A fosforilação da tau pode ser causada pela produção de placas A $\beta$ , bem como pelo aumento da sinalização inflamatória. A hiperfosforilação e os emaranhados da tau também podem levar ao aumento da inflamação. Finalmente, a neurodegeneração pode ser causada por uma resposta microglial excessiva, enquanto os detritos neuronais da neurodegeneração podem levar a uma estimulação adicional da microglia (figura 3).



**Figura 3 - Correlação entre a inflamação e as características da DA. Adaptado de (38).**

A investigação sobre o papel da neuroinflamação na DA é fundamental para entender as causas subjacentes da doença e identificar possíveis alvos terapêuticos (Figura 4). A inflamação crônica ao nível do SNC desempenha um papel significativo no dano neuronal e na progressão da doença. Compreender o papel das células gliais e da via do complemento pode abrir novos caminhos para o desenvolvimento de novas terapias. A modulação da resposta inflamatória cerebral e a restauração da função de suporte dessas células aos neurónios podem ser novas estratégias terapêuticas assim como a modulação da via do complemento (39, 42).

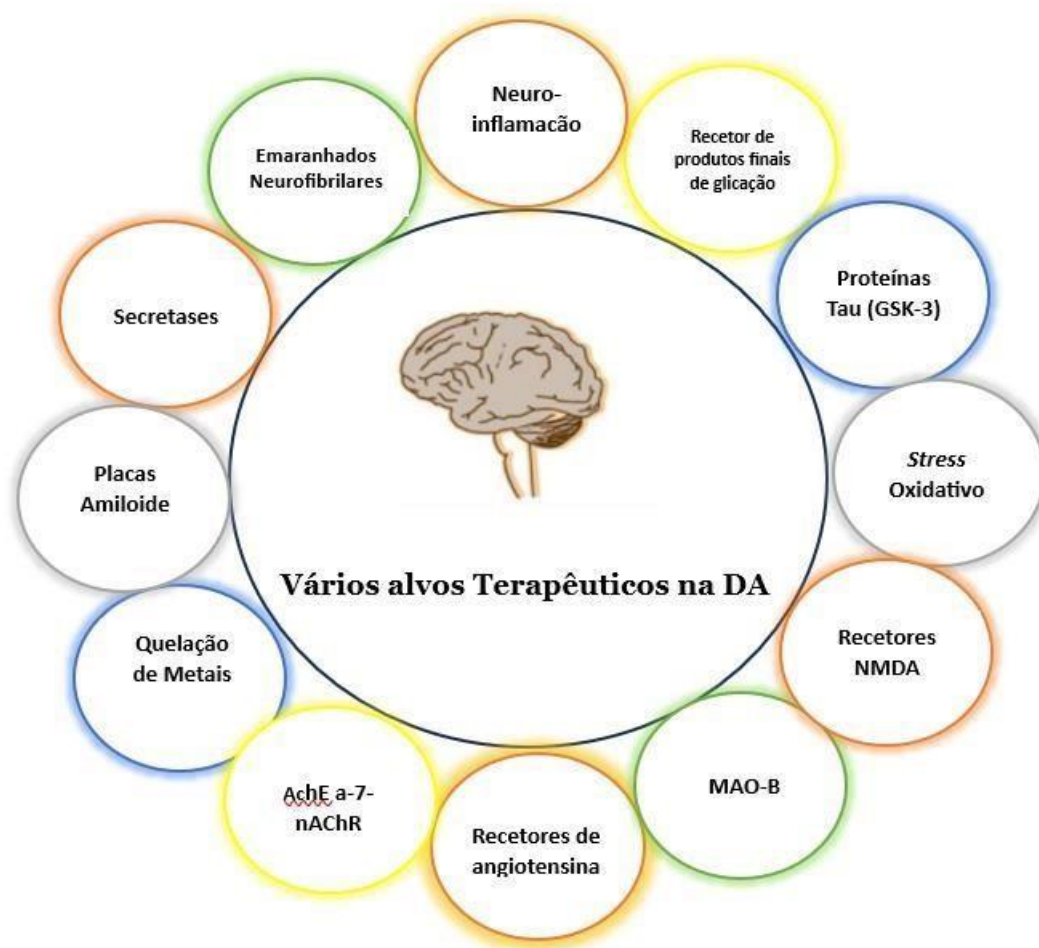


Figura 4 - Potenciais alvos terapêuticos para o tratamento da DA. Adaptado de (13).

### 1.1.6 Terapêutica Farmacológica e Não Farmacológica

As abordagens farmacológicas da DA têm como principal intuito retardar a progressão da doença e desta forma poder melhorar a qualidade de vida dos doentes, visto não haver até ao momento, uma terapêutica que trate a doença e os seus mecanismos fisiopatológicos (19).

Atualmente, o tratamento sintomático da doença está centrado em três terapias:

- Inibidores da colinesterase;
- Antagonistas do RNMDA;
- Terapia combinada.

Os inibidores da acetilcolinesterase (IACHÉ) inibem a enzima que degrada a ACh, aumentando assim os níveis deste neurotransmissor, de crucial importância para as funções cognitivas, como anteriormente descrito. Na DA ocorre uma redução da

quantidade de ACh ao nível cerebral, levando a défices cognitivos. Exemplos desta classe de fármacos são a rivastigmina, a galantamina e o donepezilo (47).

Os antagonistas dos RNMDA bloqueiam este recetor, que fisiologicamente é ativado pelo glutamato. Quando ativados, estes recetores permitem a entrada de iões cálcio para que ocorra o processo de neurotransmissão. Na DA, a excessiva ativação dos RNMDA pelo glutamato provoca excitotoxicidade, que contribui para a neurodegeneração (8). A memantina é um exemplo desta classe farmacológica, que visa a redução da excitotoxicidade (32).

A terapia combinada envolve o uso das duas propostas terapêuticas anteriormente citadas, a administração conjunta de IChE e antagonistas do RNMDA. A terapia combinada visa oferecer benefícios sinérgicos no tratamento dos sintomas. Esta abordagem é considerada de primeira linha em doentes com DA moderada a grave (8, 48).

As estratégias não farmacológicas são abordagens importantes para o tratamento e gestão da DA, são importantes para retardar a progressão da doença e reduzir o risco de comprometimento cognitivo. Estas medidas visam melhorar a qualidade de vida dos doentes e podem ter impactos significativos nos sintomas e no bem-estar geral (49).

Como foi abordado anteriormente, o exercício físico tem demonstrado benefícios a nível da saúde cerebral, melhorando a circulação sanguínea e a reduzindo o risco de deterioração cognitiva (24).

Outras abordagens não farmacológicas, são a aromaterapia que utiliza aromas e óleos essenciais para reduzir a ansiedade e promover o relaxamento dos doentes, a musicoterapia que tem o potencial de evocar memórias e emoções promovendo e estímulos cognitivo em doentes com a doença, atividades sociais que ajudam a manter a conexão social e a estimulação mental o que é benéfico para a saúde cognitiva, a fototerapia que utiliza a exposição à luz natural ou artificial específica que pode influenciar o ritmo circadiano e ajudar a regular os padrões de sono, que na DA estão alterados, entre outras abordagens (49, 50).

Avanços no desenvolvimento de novas terapias destinadas a alterar a fisiopatologia subjacente da DA têm sido investigadas, destacando a utilização de anticorpos monoclonais anti-A $\beta$  como o aducanumab, gantenerumab e lecanemab. Destes, o aducanumab e lecanemab receberam aprovação da *Food and Drug Administration*, mas nenhum foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (51).

Estas moléculas têm como objetivo modificar a biologia subjacente à doença, removendo a proteína beta-amiloide do cérebro e retardando o declínio cognitivo e funcional em pessoas que vivem com DA precoce. Embora representem avanços significativos, estes medicamentos não são potenciais curas para a DA e não são apropriados para todos os indivíduos afetados por esta doença (51).

A aprovação e implementação desses medicamentos estão direcionadas especificamente para pessoas com DA precoce, incluindo aquelas com declínio cognitivo ligeiro (DCL) ou demência ligeira devido à DA. Importa destacar que não existem dados de segurança ou eficácia relativos ao início do tratamento em indivíduos sem DCL ou naqueles que vivem com demência moderada ou severa provocada pela DA (52).

A terapia adjuvante com fármacos antipsicóticos e antidepressivos na DA é uma prática complexa que requer uma abordagem cuidadosa e individualizada. Os antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos de recaptção de serotonina, são considerados para tratar sintomas depressivos na DA. A escolha do medicamento é orientada pela tolerabilidade e perfil de efeitos colaterais (53).

Nas fases avançadas, como já foi referido, comportamentos como inquietação, gritos e agressão podem surgir. É crucial compreender as causas destes comportamentos. Existem diversas abordagens não medicamentosas para os gerir. Embora os antipsicóticos tenham sido amplamente prescritos para esses problemas, o seu uso tem diminuído em muitos países devido aos riscos associados, sendo agora reservados para casos graves (54).

## **1.2 Anti-inflamatórios não-esteroides (AINE)**

Os AINE são uma classe farmacológica regularmente utilizada devido aos seus efeitos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios. São amplamente utilizados na prática clínica para tratar dores agudas e crónicas, estando muitas destas últimas associadas a doenças reumatológicas, como artrite reumatóide e osteoartrite e dores comuns, como dores de cabeça ou tendinites (55).

A eficácia dos AINE depende da dose e do tempo de uso, sendo que os usos prolongados destes medicamentos podem aumentar o risco de aparecimento de efeitos adversos, sendo o rim um dos órgãos mais afetados. É importante estar consciente das interações medicamentosas aquando da utilização de AINE, principalmente em idosos que podem estar a realizar outras terapêuticas com diferentes medicamentos, como antihipertensivos e anticoagulantes. Os AINE podem interagir com estes e aumentar os

riscos de efeitos secundários e/ou diminuir a eficácia destas classes farmacológicas. Portanto, um uso prolongado de AINE requer uma monitorização bastante cuidadosa, especialmente em doentes idosos (55).

No que se refere à sua composição química, muitos dos AINE apresentam características de ácidos orgânicos e praticamente todos esses medicamentos têm uma alta afinidade pelas proteínas plasmáticas, com percentagens de ligação superiores a 90% da sua quantidade total. No geral, o processo de eliminação desses medicamentos ocorre no fígado, onde sofrem metabolismo mediado por enzimas específicas, como o citocromo P450 - notavelmente CYP3A, CYP2C9 ou por ambas. Durante esse processo, são gerados metabolitos inativos que, posteriormente, são excretados do organismo por meio do sistema biliar ou urinário (56).

Existem AINE que requerem prescrição médica e outros que não necessitam de receita médica. A partir de 2005, AINE não sujeitos a prescrição médica passaram a estar disponíveis para compra em locais de venda livre em Portugal, como farmácias e parafarmácias (57).

Esta classe farmacológica, como foi referido anteriormente, é dos fármacos mais prescritos a nível mundial, e são também muitas vezes utilizados em situações de automedicação. Estima-se que a utilização destes medicamentos por pessoas com idade superior a 60 anos encontra-se entre os 40-60% (58).

Na medida em que a inflamação desempenha um papel fundamental na progressão de várias doenças degenerativas, abrangendo condições que afetam o sistema nervoso, o sistema cardiovascular, a diabetes entre outras patologias. Existem estudos científicos que tentaram avaliar a possível contribuição dos AINE na prevenção e tratamento destas doenças (59).

### **1.2.1 Mecanismo de Ação**

Os AINE atuam inibindo a ação de enzimas ciclooxigenases (COX), enzimas importantes na formação do eicosanóides envolvidos em várias vias fisiológicas e patológicas (55).

Os eicosanóides são uma classe de compostos lipídicos bioativos derivados do ácido araquidónico. Este é um ácido gordo polinsaturado ómega-6 que está presente na posição sn-2 do glicerofosfolípidos da membrana celular. A enzima fosfolipase A2 tem como função clivar a ligação nessa posição e por conseguinte libertar o ácido araquidónico, que atua como um precursor de vários eicosanóides (56).

A COX devido à sua atividade ciclooxigenase oxida e cicliza o ácido araquidónico que originará a formação do endoperóxido cíclico (PGG<sub>2</sub>) que por meio de uma reação de

hidroperoxidase irá perder dois elétrons e dar origem ao PGH<sub>2</sub>. Este composto é um intermediário instável que se reorganiza espontaneamente ou será convertido por enzimas sintetases em prostanóides, que incluem quatro grupos de prostaglandinas (PGs) ((PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> e PGI<sub>2</sub> (prostacilina)) e tromboxanos (TXA<sub>2</sub>). Todo o processo anteriormente descrito encontra-se esquematizado na Figura 5. Os AINE, exercem os seus efeitos antipiréticos, analgésicos e anti-inflamatórios pela supressão da biossíntese destes mediadores lipídicos (56).

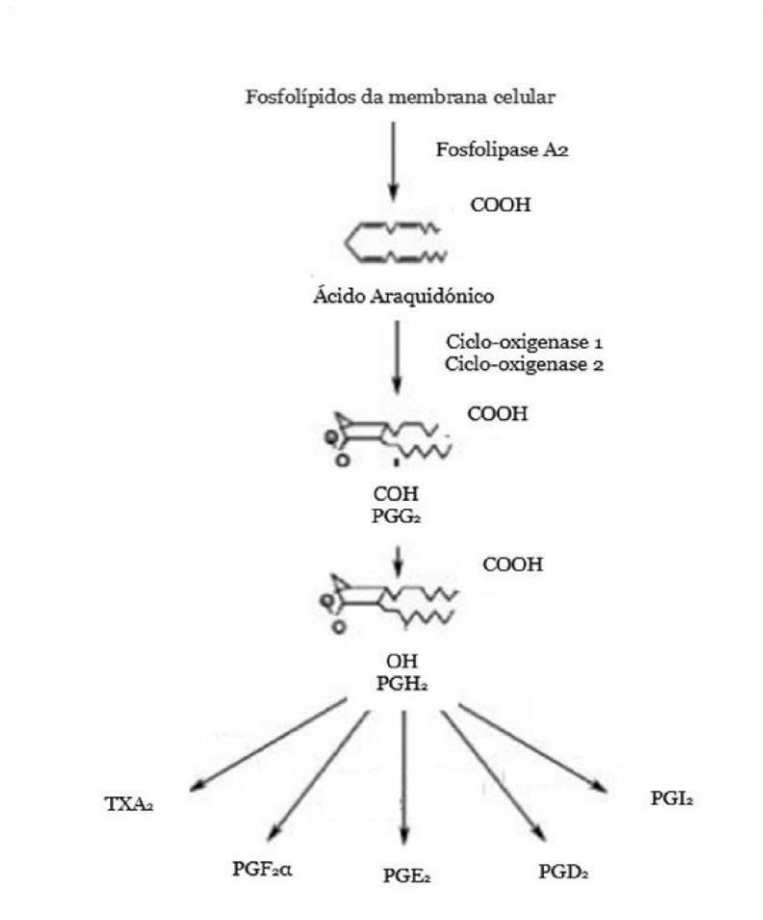


Figura 5 - Via biossintética dos prostanóides. Adaptado de (52).

Existem duas isoformas principais da COX, a COX-1 e a COX-2, os AINE podem inibir seletivamente a COX-1 ou a COX-2, ou possuir ação sobre ambas as isoformas. A enzima COX-1 está presente em várias células e tecidos do corpo e é responsável pela produção de prostanóides que desempenham um papel importante na regulação de várias funções fisiológicas, como a proteção gastrointestinal, renal, vascular, manutenção da função plaquetária, entre outros efeitos reguladores e protetores. Já a COX-2 é uma isoforma indutível e é expressa principalmente em resposta a estímulos inflamatórios e mediadores da inflamação (55, 59).

Para além das isoformas da COX anteriormente referenciadas existem ainda uma outra isoforma, a COX-3, que é uma variante da isoforma COX-1, encontrada em abundância no coração e córtex cerebral, porém ainda há pouca informação sobre a sua função e modulação (60).

O efeito anti-inflamatório é conseguido pela inibição da COX, inibindo assim também a produção de prostanoídes, como já referenciado. Estes mediadores têm, por exemplo, uma função essencial na vasodilatação, que aumenta o fluxo sanguíneo para a área afetada e desta forma fornece mais nutrientes e células do sistema imunitário para o local. São ainda fundamentais no aumento da permeabilidade vascular, que facilita a migração de leucócitos e de outras células do sistema imunitário do sangue para os tecidos afetados. Os prostanoídes são capazes de ativar as terminações nervosas e de potenciar a ação de outras substâncias, como a bradicinina, histamina e serotonina o que torna a resposta inflamatória mais rápida (61).

### **1.2.2 Classificação dos AINE**

Os AINE podem ser classificados em várias categorias com base em diferentes critérios, como a sua estrutura química, a seletividade para inibir a COX-1 ou COX-2 e com base na biodisponibilidade (62).

De acordo com a sua estrutura química, os AINE podem ser divididos em salicilatos como o ácido acetilsalicílico e o diflunisal, os derivados do ácido propiónico que abrange diversos fármacos como o ibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, naproxeno entre outros, os derivados do indol e indeno como a indometacina, sulindac e etodolac, os derivados do ácido enólico como o piroxicam e o meloxicam, os derivados do ácido acético como o diclofenac, derivados sulfanilamídicos como a nimesulida e ainda derivados do ácido antranílico como exemplo o ácido mefenâmico (63, 64).

Para classificar os AINE consoante o seu potencial para inibir a COX é calculado o quociente entre as concentrações de um AINE que inibe 50% a atividade da COX-1 e da COX-2, e assim podemos obter informações sobre a seletividade do medicamento para uma dessas isoformas. Se o quociente for igual a 1, isso significa que o AINE inibe ambas as isoformas de maneira equivalente, sem uma seletividade significativa entre COX-1 e COX-2; se o quociente for menor do que 1, isso indica que o AINE é menos seletivo para a COX-2 do que para a COX-1 e caso o quociente for maior que 1, o AINE é mais seletivo para a COX-2 (62).

Consoante a sua seletividade para a isoforma da COX, os AINE podem ser classificados da seguinte forma:

- Inibidores não seletivos da COX, que tanto inibem a COX-1 como a COX-2, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno e piroxicam;
- Inibidores seletivos da COX-2, celecoxib e etoricoxib.

Os AINE podem ainda ser categorizados em duas classes segundo a sua biodisponibilidade, uma classe compreende os AINE de ação curta, que têm uma meia-vida plasmática inferior a 6 horas, incluindo fármacos como a aspirina, diclofenac e ibuprofeno. Estes AINE de ação curta são conhecidos por proporcionar alívio rápido e são frequentemente utilizados para tratar dores agudas (65).

Ainda existe a outra classe, os AINE de ação prolongada, cuja meia-vida no organismo é geralmente superior a 10 horas, como é o caso do naproxeno e o etoricoxib. São fármacos mais adequados para o tratamento de condições crónicas, uma vez que a duração de ação permite um alívio prolongado dos sintomas ao longo do tempo (65). Na figura 6 encontram-se os tempos de meia-vida de alguns AINE.

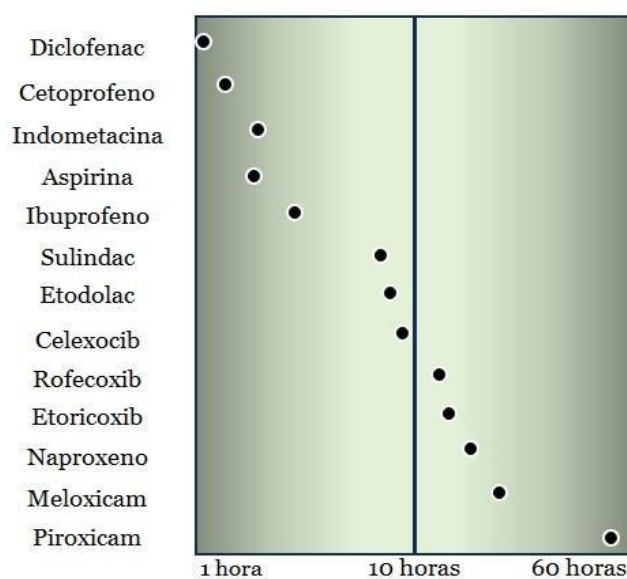


Figura 6 - Tempo de semivida plasmático dos principais AINE. Adaptado de (62).

### 1.2.3 Efeitos Adversos dos AINE

A utilização de AINE é um assunto complexo, especialmente quando se trata de doentes idosos. A principal preocupação a ter em conta nesta faixa etária é o perfil de segurança destes medicamentos (66).

No contexto do envelhecimento, o organismo passa por transformações significativas que afetam a forma como os medicamentos são processados. A farmacocinética, pode ser alterada em idosos devido a mudanças na função hepática e renal e alterações na

percentagem de tecido adiposo. Estas mudanças podem influenciar a concentração de AINE no sangue e tecidos e, por conseguinte, a sua eficácia e potenciais riscos. Ao considerar a distribuição de medicamentos em idosos, é importante ter em atenção que geralmente eles têm menos água corporal, em comparação com adultos jovens. Portanto, medicamentos hidrossolúveis podem atingir níveis perigosamente elevados no organismo, tornando-se potencialmente tóxicos (56, 66).

Por outro lado, os medicamentos lipossolúveis tendem a permanecer no corpo por mais tempo devido ao aumento do tecido adiposo, especialmente na área abdominal, que ocorre com o envelhecimento. Deste modo, ao administrar medicamentos lipossolúveis em idosos, é necessário ter cuidado com a dosagem, respeitar as doses recomendadas e ampliar o intervalo entre as doses para garantir a segurança do indivíduo. O ajuste adequado da dosagem e da frequência de administração é essencial para evitar riscos de toxicidade e/ou efeitos adversos (56, 66).

De acordo com as suas características farmacológicas, como biodisponibilidade e tempo de meia-vida, bem como à diferente afinidade para a enzima COX, os AINE têm diferentes potenciais efeitos adversos (56).

A inibição da COX-1 induz maiores riscos de efeitos adversos gastrointestinais e renais uma vez que os prostanoídes produzidos por esta enzima desempenham um papel protetor e regulador na mucosa gástrica e renal, respetivamente, podendo levar à irritação da mucosa, inflamação, úlceras e hemorragia gastrointestinal. Relativamente à função renal, os AINE podem levar à redução desta, potenciando a retenção de líquidos e aumento da pressão arterial. Outros efeitos colaterais são as alterações na função plaquetária e o risco aumentado de eventos cardiovasculares e de hemorragias (55, 62).

Por outro lado, a inibição da COX-2 comporta maiores riscos de efeitos adversos cardiovasculares, essencialmente devido à maior concentração desta enzima no endotélio vascular do rim. Isto conduz à inibição da produção de prostaglandinas, sobretudo a nível tubular ou glomerular, comprometendo a taxa de filtração glomerular (TFG) e provocando uma maior retenção de sódio e edema, contribuindo para insuficiência cardíaca e renal. Ocorrem também complicações a nível de distúrbios eletrolíticos, sobretudo hiponatremia e hipercaliemia (55, 62).

### **1.3 Exame Cognitivo de Addenbrooke-Revisto (ACE-R)**

Este exame é um instrumento de avaliação cognitiva desenvolvido para identificar e detetar várias condições clínicas relacionadas com a cognição, como o declínio cognitivo ligeiro (DCL), a DA, a demência frontotemporal, entre outras patologias que afetam o cérebro. A escala cognitiva de *Addenbrooke* revisto atua como uma ferramenta de *screening* que ajuda os profissionais de saúde a avaliar e distinguir diferentes distúrbios cognitivos nos doentes (67).

O ACE-R é uma versão revista e mais abrangente do exame cognitivo de Addenbrooke inicial, que analisa com mais detalhe os diferentes aspetos da cognição (Anexo 1). Este exame devido ao facto de ser mais completo é escolhido preferencialmente na prática clínica e em investigações que requerem informação mais detalhada. O ACE-R avalia cinco domínios do funcionamento cognitivo: a memória verbal e não verbal (26 pontos), fluência verbal (14 pontos), linguagem (26 pontos), atenção e orientação (18 pontos) e função visual-espacial (16 pontos). O resultado total é calculado somando os resultados alcançados em cada domínio, com uma pontuação que varia de 0 a 100 pontos. Pontuações mais altas refletem um desempenho cognitivo superior ou um nível de funcionamento cognitivo mais elevado (67).

As normas disponíveis abrangem não apenas a pontuação global do ACE-R (0-100) mas também incluem as pontuações relacionadas com os diversos domínios avaliados pelo teste. Além disso, o ACE-R incorpora elementos de outro teste de rastreio cognitivo amplamente conhecido, o Mini Exame do Estado Mental (MMSE) para o qual são indicadas as respetivas normas (68, 69).

### **1.4 Papel dos AINE na Doença de Alzheimer**

Vários estudos têm destacado a associação entre medicamentos com propriedades anti-inflamatórias, como os AINE, e um menor risco de desenvolvimento da DA. A abordagem anti-inflamatória tornou-se uma promissora estratégia terapêutica no desenvolvimento de fármacos para a DA (70).

Desde a década de 1990, estudos epidemiológicos e observacionais evidenciaram um potencial efeito neuroprotetor dos AINE, entre eles o estudo longitudinal de envelhecimento realizado em Baltimore entre 1980 e 1995, que incluiu informação obtida de exames médicos, psicológicos e cognitivos cada dois anos de 1686 participantes que tomavam AINE, com idades compreendidas entre os 17 e os 102 anos. Este estudo mostrou uma redução de 60% no risco de DA em doentes que utilizaram AINE por mais

de 2 anos, e uma redução do risco de desenvolver DA em 35% entre aqueles que os utilizaram por menos de 2 anos, concluindo que o risco de DA diminuiu com o aumento da duração do uso de AINE (71).

O *Cache County Study*, que envolveu 3227 participantes com mais de 65 anos. também relatou uma redução de risco de demência cerca de 55% em pacientes que usaram AINE por mais de 2 anos (72).

No entanto, os resultados do “estudo de Roterdão”, conduzido durante 10 anos numa amostra de 306 indivíduos, não corroboraram esta associação, relatando não ter ocorrido uma diminuição significativa do risco de DA com o uso prolongado de AINE (73).

O estudo “*Multi-Institutional Research in Alzheimer's Genetic Epidemiology (MIRAGE)*”, realizado com ~1700 participantes entre 1996 e 2002, analisou fatores de risco genéticos e ambientais para a DA, com um foco específico no uso anterior de AINE. Foi investigada a potencial ação neuroprotetora da toma de AINE entre portadores e não portadores do alelo APOE- $\epsilon$ 4. O estudo apontou que a neuroproteção conseguida pelos AINE foi significativamente maior entre portadores do gene APOE- $\epsilon$ 4, indicando a importância da genética na resposta aos AINE (74).

Outros dados destacaram que quanto maior a duração da exposição aos AINE antes do diagnóstico clínico da DA, maior é o efeito protetor (19). Segundo a revisão sistemática de *Zhang* com metanálise de estudos de coorte compilaram informações de vários estudos científicos e revelaram uma redução de risco de 19% na DA com o uso de AINE (75).

No entanto, apesar dos resultados promissores observados em estudos epidemiológicos, os ensaios clínicos envolvendo AINE como a indometacina, ibuprofeno, diclofenac, nimesulida e flurbiprofeno em doentes têm produzido resultados variados e, por vezes, contraditórios. Alguns ensaios clínicos controlados por placebo não conseguiram identificar qualquer efeito significativo dos AINE convencionais sobre o comprometimento cognitivo em doentes com DA ligeira a moderada (59, 76).

Além disso, os AINE parecem ser mais eficazes em estágios iniciais da DA, quando podem inibir a deposição de A $\beta$ , ativar a microglia e reduzir mediadores próinflamatórios, mas podem perder eficácia em estágios avançados, prejudicando a microglia cronicamente ativada. A tipo específico de AINE também pode afetar os resultados obtidos (59).

Por outro lado, é essencial considerar os potenciais efeitos secundários associados ao uso de AINE, como distúrbios gastrointestinais, risco de sangramento e, em determinados casos, complicações cardiovasculares. Esses efeitos colaterais podem restringir a utilização a longo prazo desses medicamentos, particularmente em idosos, que representam uma parte significativa da população afetada por esta patologia (77) (78).

A maioria dos estudos investigou os AINE convencionais, que inibem a COX-1 e a COX2. Neste sentido, houve um crescente interesse nos inibidores seletivos da COX-2 devido ao seu perfil de efeitos secundários melhorado e ao facto de a COX-2 parecer ser a isoforma enzimática predominante nas células neurais (79).

Tanto o celecoxib quanto o rofecoxib foram estudados quanto à sua eficácia no tratamento da DA tendo por base dados epidemiológicos. Em estudos com animais, o celecoxib demonstrou capacidade de reduzir a neuroinflamação, principalmente através da redução da expressão da proteína A $\beta$  no SNC (44, 80).

No entanto, os resultados de ensaios clínicos randomizados não confirmaram essa expectativa, pois não demonstraram capacidade preventiva significativa. No caso do rofecoxib, alguns estudos não encontraram benefícios significativos, inclusive um estudo concluiu que este fármaco pode acelerar os eventos fisiopatológicos na DA aumentando a taxa de diagnóstico de DA em doentes com comprometimento cognitivo ligeiro (80).

A relação entre os AINE e a neuroinflamação na DA é um campo desafiador e em evolução. Embora as evidências epidemiológicas sugiram potenciais benefícios dos AINE, os resultados em ensaios clínicos foram inconclusivos. No entanto, a complexidade da DA e a variedade de fatores envolvidos tornam a procura por terapias eficazes uma tarefa complexa. À medida que a investigação avança, abordagens mais direcionadas estão a ser exploradas, com a esperança de encontrar soluções terapêuticas mais eficazes para essa condição. A DA continua a ser um desafio significativo na medicina contemporânea, exigindo investigação contínua e abordagens multidisciplinares.

## **2. Objetivos**

Este presente estudo, centra-se na investigação dos efeitos dos AINE relativamente aos sintomas e ao estado cognitivo de pessoas idosas com demência e/ou com doença de Alzheimer na região da Beira Interior.

Os principais objetivos deste trabalho são os seguintes:

- Examinar os tratamentos anti-inflamatórios prescritos e agrupá-los de acordo com os diferentes fármacos utilizados.
- Avaliar a relação entre os tratamentos administrados (agrupados por classe) e diversos parâmetros associados aos idosos, tais como os resultados do ACE-R, as capacidades motoras (marcha e força manual) e parâmetros bioquímicos clínicos.
- Analisar os efeitos específicos dos AINE ou das combinações terapêuticas destes, entre um grupo controlo (sem demência) e três grupos de pessoas com diferentes níveis de demência.

## 3. Materiais e Métodos

### 3.1 Descrição da Amostra e Grupos de Estudo

O presente estudo está inserido no contexto do projeto ICON (*Interdisciplinary Challenges On Neurodegeneration*; CENTRO-01-0145-FEDER-000013), no âmbito do qual foi estabelecida a *EBIcohort* (*“Elderly of Beira Interior Cohort”*), composta por aproximadamente 450 idosos residentes em instituições de acolhimento, nomeadamente lares e centros de dia, localizados nos concelhos da Covilhã, Fundão e Belmonte. Durante a criação da *EBIcohort*, foram obtidos dados de natureza pessoal, sociodemográfica e clínica dos idosos, sendo relevante destacar que todos os procedimentos relativos à recolha e análise desses dados receberam parecer positivo da Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior (Ref. Number CE-UBI-Pj-2017012).

O estudo foi conduzido com a participação de indivíduos de lares de idosos e de centros de dia localizados nos municípios da Covilhã, Fundão e Belmonte das seguintes associações/centros:

- Associação Centro Social do Sagrado Coração de Maria do Ferro
- Associação de Socorros Mútuos Mutualista Covilhanense
- Centro de Apoio à Terceira Idade do Tortosendo
- Centro de Assistência Paroquial de Caria
- Centro de Assistência Social do Dominguizo
- Centro Social Comunitário do Peso
- Centro Social Cultural de Santo Aleixo
- Centro Social do Telhado
- Centro Social Nossa Senhora da Conceição da Vila do Carvalho
- Centro Social Nossa Senhora das Necessidades de Alcaria
- Fundação Centro de Assistência Anita Pina Calado (Teixoso)
- Lar das Oliveirinhas (Paul)
- Lar de São José (Covilhã)
- Residência Sénior Don António (Peraboa)
- Residencial de Idosos Nossa Senhora das Dores
- Santa Casa da Misericórdia da Covilhã
- Santa Casa da Misericórdia de Belmonte
- Santa Casa da Misericórdia do Fundão

Os critérios de inclusão para a participação neste estudo são os seguintes:

- Idade igual ou superior a 65 anos.
- Ter lido, compreendido e assinado com o consentimento informado, de acordo com o formulário aprovado pela Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior, no contexto do projeto ICON.

Os critérios de exclusão são os seguintes:

- Diagnóstico de Acidente Vascular Cerebral, Acidente Isquémico Transitório ou qualquer forma de leucoencefalopatia.
- Diagnóstico de neoplasias ou cancro.
- Diagnóstico de distúrbios psiquiátricos.
- Tratamentos farmacoterapêuticos agressivos que incluam medicamentos neuroléticos, antiepiléticos, antirretrovirais, antieméticos e/ou antipsicóticos.

Os testes cognitivos realizados aos participantes, nomeadamente a Escala de Deterioração Global (GDS), Exame Cognitivo de *Addenbrooke-Revisto* (ACE-R) e Mini Exame do Estado Mental (MMSE), foram realizados por uma equipa de investigadores qualificados.

Após a aplicação dos critérios anteriormente citados, a amostra utilizada compreendeu 196 pessoas. Quatro grupos de indivíduos foram formados com base no declínio cognitivo (DC) e em relação à pontuação na GDS: a) DC normal ou grupo controlo, com 51 indivíduos com estágio 1 ou 2 da GDS; b) DC Ligeiro, com 59 indivíduos com GDS estágio 3; c) DC Moderado, com 50 indivíduos com GDS nível 4 ou 5; d) DC Severo, com 36 indivíduos com estágio 6 ou 7 da GDS.

### **3.2 Informação Utilizada no Estudo**

Para a condução deste estudo, serão consideradas informações acerca das características sociodemográficas, como o sexo e a idade, e dados de natureza clínica, incluindo os diagnósticos clínicos e tratamentos. Os dados clínicos de cada participante foram fornecidos por médicos e corpo clínico das instituições colaboradoras. O índice de massa corporal (IMC; kg/m<sup>2</sup>) foi calculado a partir dos dados antropométricos.

Amostras sanguíneas dos indivíduos forem utilizadas para a quantificação dos parâmetros bioquímicos clínicos, incluindo glicose, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (HDL) e triglicerídeos. As amostras foram recolhidas e analisadas por

investigadores qualificados que faziam parte da equipa do projeto ICON. A análise clínica desses parâmetros foi realizada por meio de kits otimizados para este propósito. A composição dos kits é detalhada na tabela 1. Os valores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) foram derivados por meio de um cálculo baseado nos níveis de colesterol total, HDL e triglicerídeos. Esse cálculo segue a seguinte fórmula:  $LDL = (([Triglicerídeos] / 5) + [HDL]) - \text{colesterol total}$ .

**Tabela 1 – Informação sobre a análise de parâmetros bioquímicos**

<b>Parâmetro</b>	<b>Método</b>	<b>Código</b>
<b>Glicose</b>	Glicose oxidase/peroxidase	<i>Byosystems COD 11503</i>
<b>Colesterol Total</b>	Colesterol oxidase/peroxidase	<i>Byosystems COD 11505</i>
<b>HDL</b>	Direto detergente	<i>Byosystems COD 11557</i>
<b>Triglicerídeos</b>	Glicerol fosfato oxidase/peroxidase	<i>Byosystems COD 11528</i>

### **3.3 Análise dos Dados**

De modo a efetuar o tratamento e a análise estatística dos dados, utilizou-se a versão 29 do *software IBM SPSS Statistics*, recorrendo a testes estatísticos paramétricos como por exemplo a *ANOVA One-Way* e o teste T-Student, e a testes não paramétricos como o Kruskal-Wallis e o Mann-Whitney para os dados que não possuíam uma distribuição normal. Para a realização dos gráficos foi utilizado o programa *OriginPro 2024*.

O valor de referência designado foi o nível de significância de 0,05, sendo que se define por significativo para o caso do *p-value* ser inferior a este nível ( $p\text{-value} < 0,05$ ).

Em primeiro lugar procedeu-se à análise descritiva das variáveis, através do uso de frequências, médias e erros padrão médios e a tabelas de referência cruzadas. Neste sentido, no âmbito das tabelas de referência cruzadas, utilizou-se o teste do QuiQuadrado com o propósito de analisar a existência de associação entre duas variáveis.

## 4. Resultados

### 4.1. Análise dos Fatores Sociodemográficos e das Comorbilidades Existentes

Foram analisadas diferentes variáveis relacionadas com informações pessoais dos idosos entre as quais o sexo e a idade, de seguida procedeu-se à avaliação das comorbilidades e ainda o Índice de Massa Corporal (IMC) nos diferentes grupos de estudo.

No que concerne ao género, observa-se que no sexo feminino existe uma correlação entre o aumento do declínio cognitivo por grupos e o aumento da proporção de pessoas do sexo feminino ( $P < 0.05$ , teste Qui-quadrado) (Tabela 2; Figura 7).

Relativamente à idade, observou-se que, embora a média de idade aumenta com o aumento do Declínio Cognitivo (DC) por grupos, esta diferença não é estatisticamente significativa (Tabela 2).

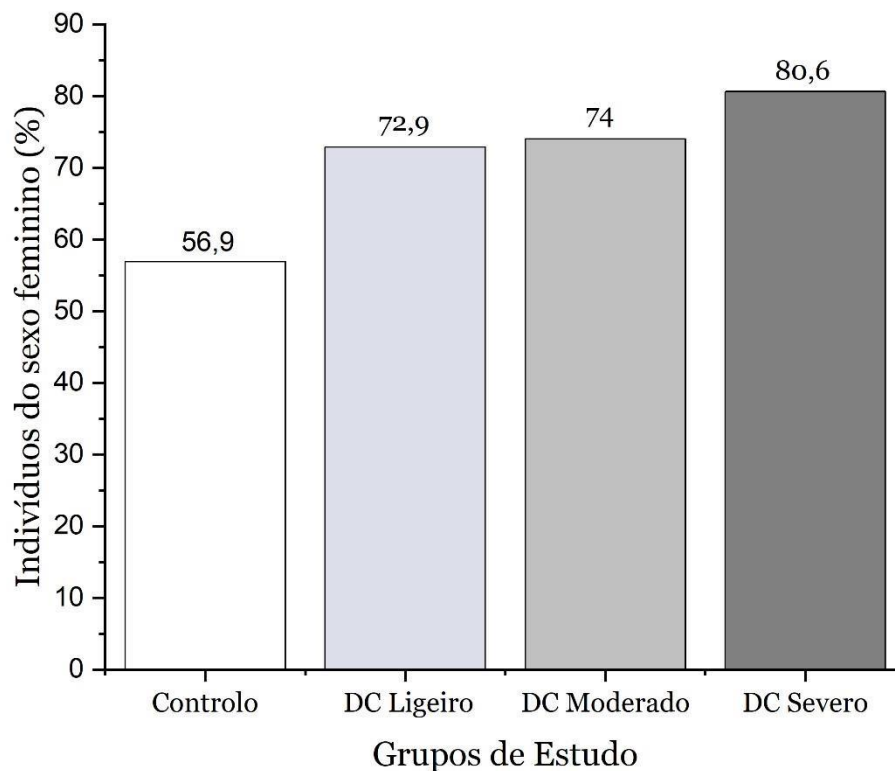
Foi realizada uma avaliação aos grupos de estudo relacionada com as comorbilidades mais prevalentes entre os idosos, considerando a sua relevância como fatores de risco para o desenvolvimento de demência. Em relação à hipertensão arterial foi observada uma correlação entre o declínio cognitivo por grupos e a diminuição do diagnóstico desta patologia ( $P < 0.05$ , teste Qui-quadrado) (Tabela 2; Figura 8). No entanto, nos valores médios de pressão arterial sistólica e diastólica não existem diferenças significativas (Tabela 2).

**Tabela 2 - Caracterização das variáveis sociodemográficas e das comorbilidades dos grupos de estudo de declínio cognitivo (DC). Os valores mostram a percentagem e o “n” para o género e o diagnóstico das diferentes doenças e a média  $\pm$  erro padrão da média nas variáveis idade, pressões arteriais e índice de massa corporal (IMC). Para analisar as diferenças estatísticas das variáveis contínuas foi utilizado o teste ANOVA One-Way (AOW) seguida a aplicação do post-hoc de *Tukey* e nas variáveis nominais foi utilizado o teste Qui-quadrado (TCQ). \* $P < 0.05$ .**

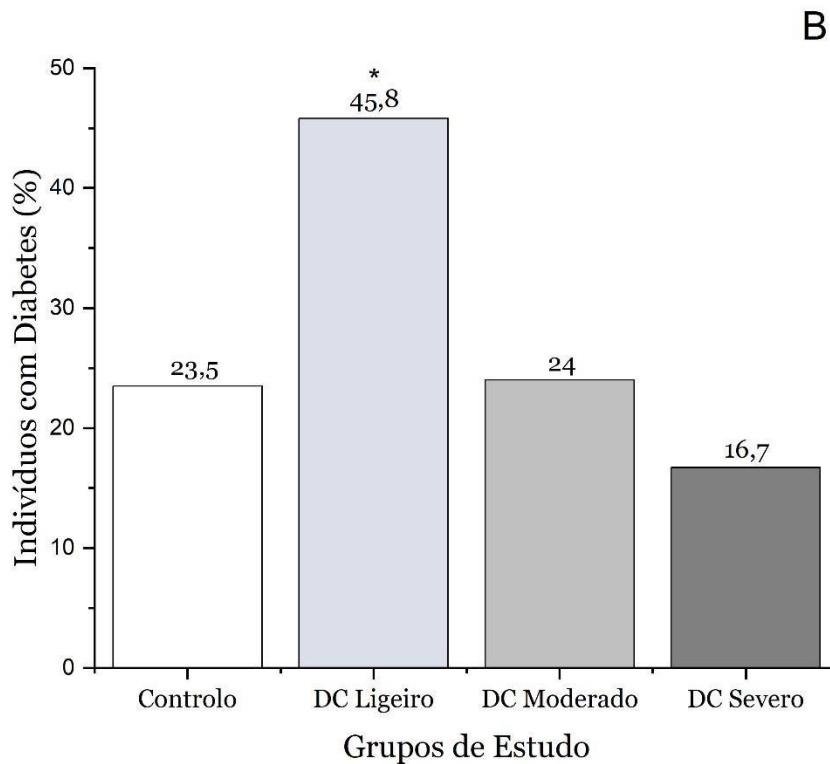
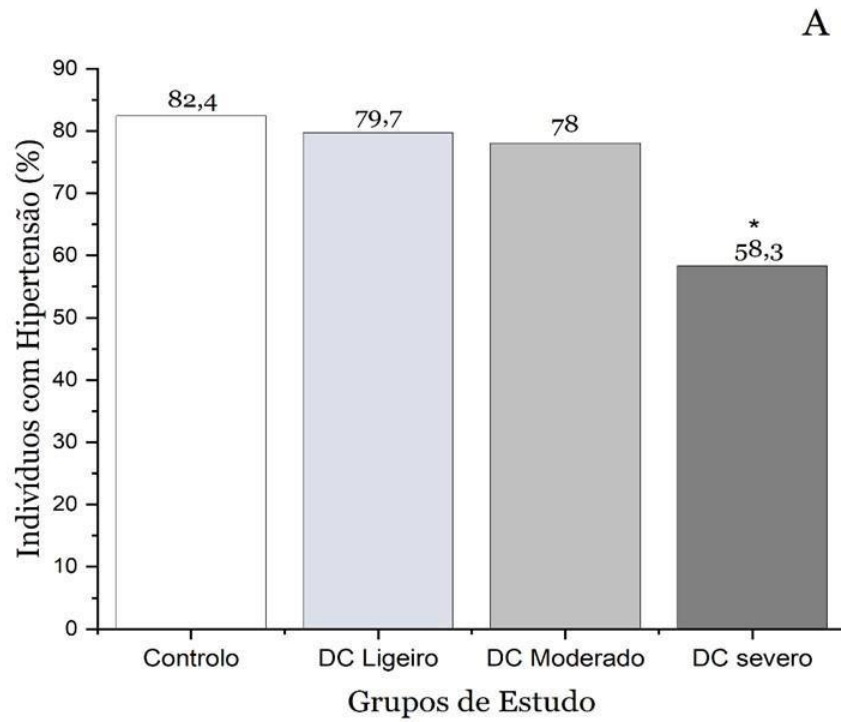
	Controlo n=51	DC Ligeiro n=59	DC Moderado n=50	DC Severo n=36	P	Teste
<b>Género (Fem.)</b>	56.9% (29)	72.9% (43)	74% (37)	80.6% (29)	0.04	TCQ
<b>Idade</b>	82.66 $\pm$ 1.03	83.31 $\pm$ 1.13	85.58 $\pm$ 1.10	85.14 $\pm$ 1.10	0.07	AOW
<b>Diagnóstico de Hipertensão</b>	82.4% (42)	79.7% (47)	78% (39)	58.3% (21)	0.0195*	TCQ
Pressão Arterial Sistólica	126.98 $\pm$ 2.92	123.72 $\pm$ 2.31	118.89 $\pm$ 2.61	128.15 $\pm$ 1.52	0.109	AOW
Pressão Arterial Diastólica	67.88 $\pm$ 1.52	70.56 $\pm$ 1.37	69.44 $\pm$ 1.49	65.97 $\pm$ 1.86	0.191	AOW
<b>Diagnóstico de Diabetes</b>	23.5% (12)	45.8% (27)	24% (12)	16.7% (6)	0.007*	TCQ
<b>IMC</b>	27.72 $\pm$ 0.68	27.44 $\pm$ 0.75	26.47 $\pm$ 0.66	22.77 $\pm$ 1.05	0.02*	AOW

No caso do diagnóstico de diabetes verificou-se a existência de uma correlação estatisticamente significativa entre a presença da diabetes e a diminuição da capacidade cognitiva, apesar de o grupo DC ligeiro apresentar uma maior proporção de diagnóstico da doença. ( $P < 0.05$ ; TCQ) (Tabela 2; Figura 8).

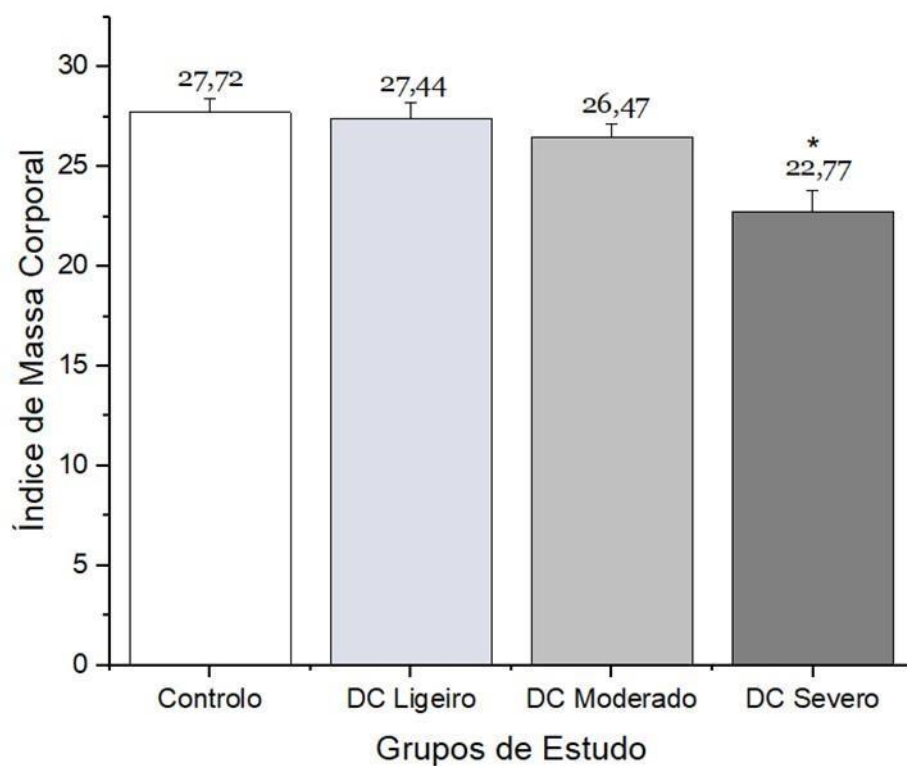
Ao analisar os valores médios de IMC de cada grupo, observa-se uma tendência consistente de diminuição à medida que o DC se intensifica. Esta variação estatisticamente significativa nos valores de IMC sugere uma possível associação entre o estado nutricional, representado pelo IMC, e a progressão do declínio cognitivo ( $P < 0.05$ ; AOW) (Tabela 2; Figura 9).



**Figura 7 - Proporção de indivíduos do sexo feminino nos grupos de DC. Os números indicados acima das barras indicam as percentagens correspondentes a cada grupo de estudo.**



**Figura 8 -** Proporção de indivíduos com diagnóstico de hipertensão (A) e diabetes (B) nos grupos de DC. Os números representados por cima das barras correspondem às percentagens de diagnóstico em cada grupo de estudo. \* $P < 0.05$ , Teste Qui-quadrado (TCQ). \*Representa diferenças significativas com o grupo controlo, DC ligeiro e DC moderado (A). \*Representa diferenças significativas com o grupo controlo, DC moderado e DC Severo (B).



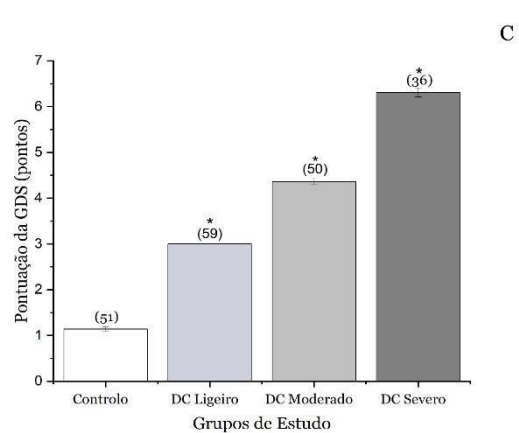
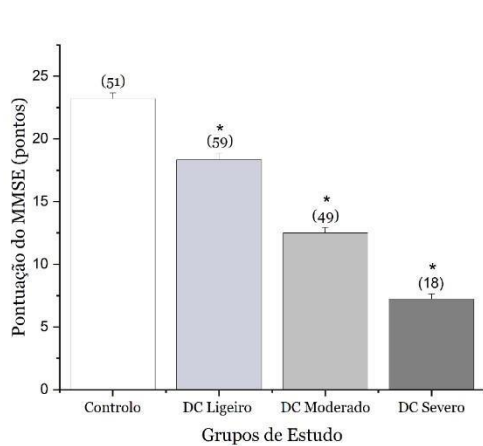
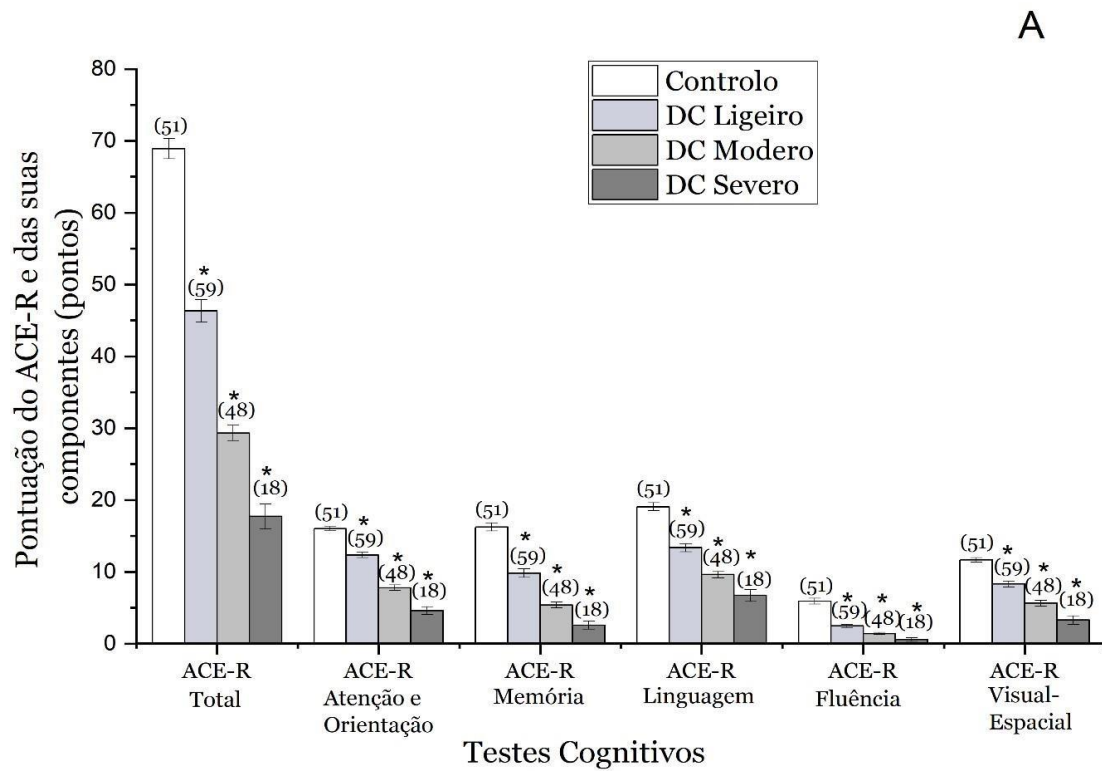
**Figura 9 - Valores de IMC para cada um dos grupos de estudo. As barras representam as médias dos valores de IMC, as linhas correspondem ao erro padrão médio do número de indivíduos “n” indicado no topo de cada barra. \*P<0.05, Teste ANOVA One-way (AOW).\*Representa diferenças significativas com o grupo controlo, DC ligeiro e DC moderado.**

## 4.2. Análise das Capacidades Cognitivas

De modo a poder avaliar o DC dos idosos procedeu-se à realização de alguns testes de avaliação cognitiva como o Exame Cognitivo de *Addenbrooke-Revisto* (ACE-R) bem como todas as suas componentes, o Mini Exame do Estado Mental (MMSE) e a Escala de Deterioração Global (GDS).

Relativamente ao ACE-R, o grupo controlo possui uma pontuação significativamente mais elevada em relação às dos grupos de DC esta pontuação vai diminuindo com o aumento do DC. Esta facto acompanha para todas as componentes que compõem o ACER, atenção-orientação ( $P < 0.05$ , KWT), memória ( $P < 0.05$ ; KTW), linguagem ( $P < 0.05$ ; AOW), fluência ( $P < 0.05$ ; KTW), visual-espacial ( $P < 0.05$ ; AOW) e o total ( $P < 0.05$ ; KTW) (Tabela 3; Figura 10).

A análise para o MMSE demonstra a mesma situação anterior, as pontuações médias são significativamente mais elevadas no grupo controlo enquanto as pontuações mais reduzidas correspondem aos grupos de DC com maior detioro cognitivo, como seria de esperar. ( $P < 0.05$ ; KTW) Na GDS ocorre a situação contrária, os grupos de DC mais elevados são os que apresentam valores significativamente mais elevados, enquanto a pontuação vai diminuindo à medida que o DC é menor ( $P < 0.05$ ; KTW) (Tabela 3; Figura 10).



**Figura 10 - Valores do Teste do ACE-R e das suas componentes (A), do MMSE (B) e da GDS (C). As barras representam a média das pontuações obtidas nos testes e as linhas o erro padrão médio do número de indivíduos “n” indicado por cima da barra. A análise estatística foi realizada usando o Teste ANOVA One-way (AOW) e o Teste de Kruskal-Wallis (KWT), dependendo da existência de uma distribuição normal ou não das variáveis. \*P<0.05. \*Representa diferenças significativas com o grupo controlo.**

**Tabela 3 - Média  $\pm$  erro padrão médio das pontuações obtidas nos diversos exames cognitivos pelgrupos de estudo sendo que a significância estatística foi definida através de dois testes estatísticos o ANOVA One-way (AOW) e pelo teste Kruskal-Wallis (KWT), conforme a distribuição dos dados. \*P<0.05.**

	<b>Controlo</b>	<b>DC Ligeiro</b>	<b>DC moderado</b>	<b>DC severo</b>	<b>P</b>	<b>Teste</b>
<b>ACE-R Total</b>	68.90 $\pm$ 1.39	46.32 $\pm$ 1.58	29.32 $\pm$ 1.07	17.72 $\pm$ 1.72	< 0.001*	<i>KWT</i>
<b>Atenção-Orientação</b>	16.02 $\pm$ 0.24	12.34 $\pm$ 0.37	7.78 $\pm$ 0.38	4.61 $\pm$ 0.53	< 0.001*	<i>KWT</i>
<b>Memória</b>	16.25 $\pm$ 0.56	9.83 $\pm$ 0.61	5.37 $\pm$ 0.39	2.56 $\pm$ 0.53	< 0.001*	<i>KWT</i>
<b>Linguagem</b>	19.06 $\pm$ 0.56	13.37 $\pm$ 0.56	9.61 $\pm$ 0.44	6.72 $\pm$ 0.84	< 0.001*	<i>AOW</i>
<b>Fluência</b>	5.90 $\pm$ 0.41	2.47 $\pm$ 0.24	1.41 $\pm$ 0.17	0.56 $\pm$ 0.27	< 0.001*	<i>KWT</i>
<b>Visual-Espacial</b>	11.67 $\pm$ 0.31	8.31 $\pm$ 0.42	5.65 $\pm$ 0.42	3.28 $\pm$ 0.62	< 0.001*	<i>AOW</i>
<b>MMSE</b>	23.20 $\pm$ 0.46	18.32 $\pm$ 0.52	12.49 $\pm$ 0.44	7.22 $\pm$ 0.41	< 0.001*	<i>KWT</i>
<b>GDS</b>	1.14 $\pm$ 0.05	3.00 $\pm$ 0.00	4.36 $\pm$ 0.07	6.31 $\pm$ 0.10	< 0.001*	<i>KWT</i>

### **4.3. Análise dos Tratamentos Farmacológicos usados**

Após a distribuição dos idosos institucionalizados pelo grupo cognitivo correspondente, fez-se uma análise aos seus regimes terapêuticos (Tabela 4) e de uma forma mais específica à terapêutica com AINE, verificando quais as substâncias ativas mais prevalentes dentro da amostra (Tabela 5).

Relativamente à terapêutica farmacológica com ação no SNC utilizada pelos idosos, como era de esperar, a utilização dos IChE e dos antagonistas do RNMDA aumentam significativamente com o aumento do DC por grupos (P<0.05; TCQ). Em relação aos antidepressivos, o seu uso aumenta significativamente com o aumento do DC por grupos (P<0.05; TCQ) (Tabela 4; Figura 11).

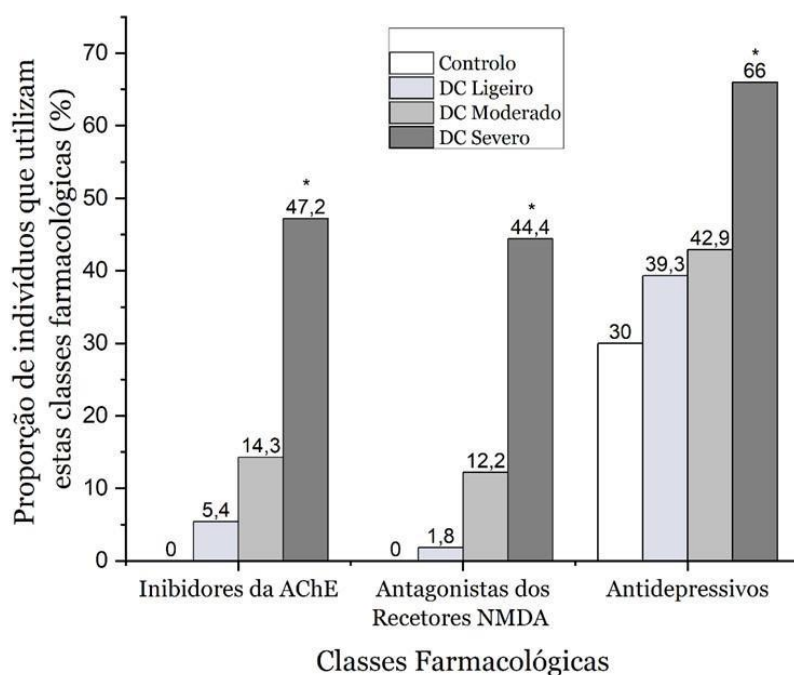
No contexto da terapêutica hipertensiva e mais especificamente em relação aos ARA observa-se uma diminuição significativa na utilização desta classe com o aumento do DC por grupos (P<0.05; TCQ) (Tabela 4; Figura 12).

Não foram observadas associações significativas entre o aumento de DC e a utilização de outros tipos de fármacos usados para tratar doenças cardiovasculares, como diuréticos, IECA, BCC e ABA (Tabela 4; Figura 12). A mesma situação acontece para os antianginosos e antiarrítmicos (Tabela 4).

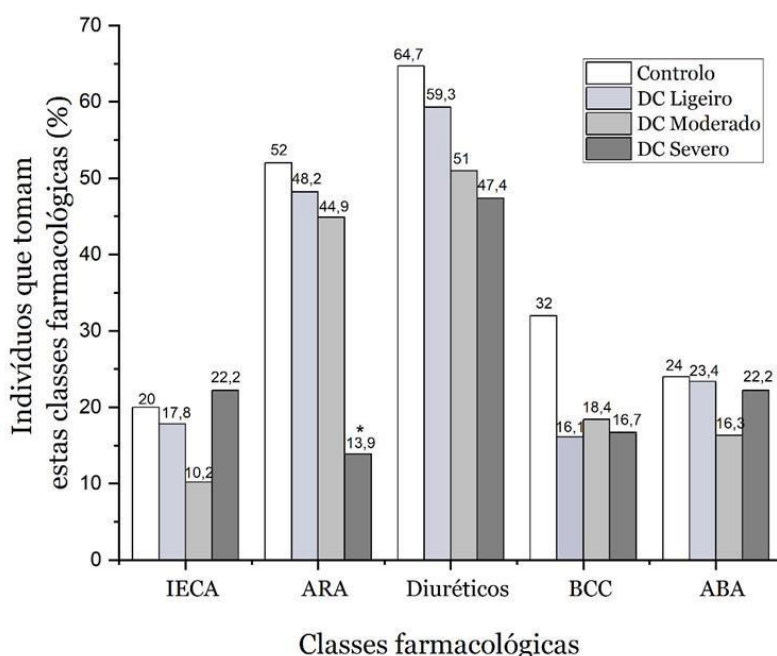
Relativamente à terapêutica antidiabética, observa-se que a utilização de biguanidas diminui com o aumento dos estágios de declínio cognitivo ( $P < 0.05$ ; TCQ) (Tabela 4; Figura13). No entanto, a utilização de sulfonilureias e insulina não correlacionam com o aumento de DC por grupos ( $P > 0.05$ ; TCQ) (Tabela 4; Figura13).

**Tabela 4 - Proporção de utilização de diferentes tipos de fármacos nos grupos de DC. Os valores mostram a percentagem e o “n” para os indivíduos que utilizam a classe terapêutica em questão. O Teste do Quiquadrado (TCQ) foi utilizado para analisar a significância estatística dos dados. \* $P < 0.05$ .**

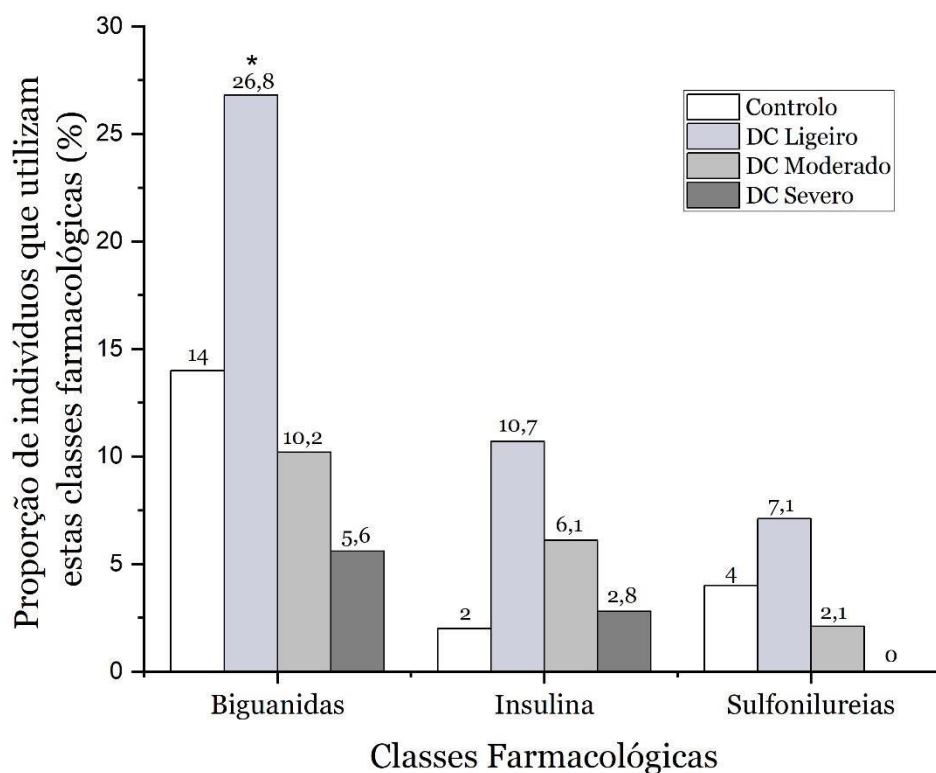
	<b>Controlo</b>	<b>DC Ligeiro</b>	<b>DC moderado</b>	<b>DC severo</b>	<b>P</b>
IChE	0% (0)	5.4% (3)	14.3% (7)	47.2 % (17)	<0.001*
IMAO	0% (0)	1.8% (1)	0% (0)	2.9% (1)	0.272
Antagonistas do RNMDA	0% (0)	1.8% (1)	12.2% (6)	44.4% (16)	<0.001*
Anticonvulsionantes	10% (5)	12.5% (7)	6.2% (3)	11.1% (4)	0.348
Antidepressivos	30% (15)	39.3% (22)	42.9% (21)	66% (24)	0.011*
Moduladores do RGABA	47.7% (21)	52.8% (28)	46.5% (20)	42.4% (14)	0.216
IECA	20% (10)	17.8% (10)	10.2% (5)	22.2% (8)	0.257
ARA	52% (26)	48.2% (27)	44.9% (22)	13.9% (5)	0.003*
Diuréticos	64.7% (33)	59.3% (35)	51% (25)	47.4% (18)	0.342
BCC	32% (16)	16.1% (9)	18.4% (9)	16.7% (6)	0.131
ABA	24% (12)	23.4% (12)	16.3% (8)	22.2% (8)	0.368
Antianginosos	14% (7)	14.3% (8)	20.4% (10)	8.3% (3)	0.265
Antiarrítmicos	4% (2)	1.8% (1)	4.1% (2)	0% (0)	0.302
Biguanidas	14% (7)	26.8% (15)	10.2% (5)	5.6% (2)	0.031*
Insulina	2% (1)	10.7% (6)	6.1% (3)	2.8% (1)	0.161
Sulfonilureias	4% (2)	7.1% (4)	2.1% (1)	0% (0)	0.197
Estatinas	38% (19)	39.3% (22)	40.8% (20)	36.1% (13)	0.416
AINE	39.2% (20)	23.7% (14)	16% (8)	22.2% (8)	0.026*
Aspirina	31.4 % (16)	15.2% (9)	16% (8)	16.6% (6)	0.034*



**Figura 11 - Proporção de indivíduos tratados com IACHe, antagonistas dos RNMDA e com antidepressivos nos grupos de DC. As barras representam a percentagem correspondente ao número indicado por cima da barra. \*P<0.05, Teste do Qui-Quadrado (TCQ). \*Representa diferenças significativas com o grupo controlo, DC ligeiro e DC moderado.**

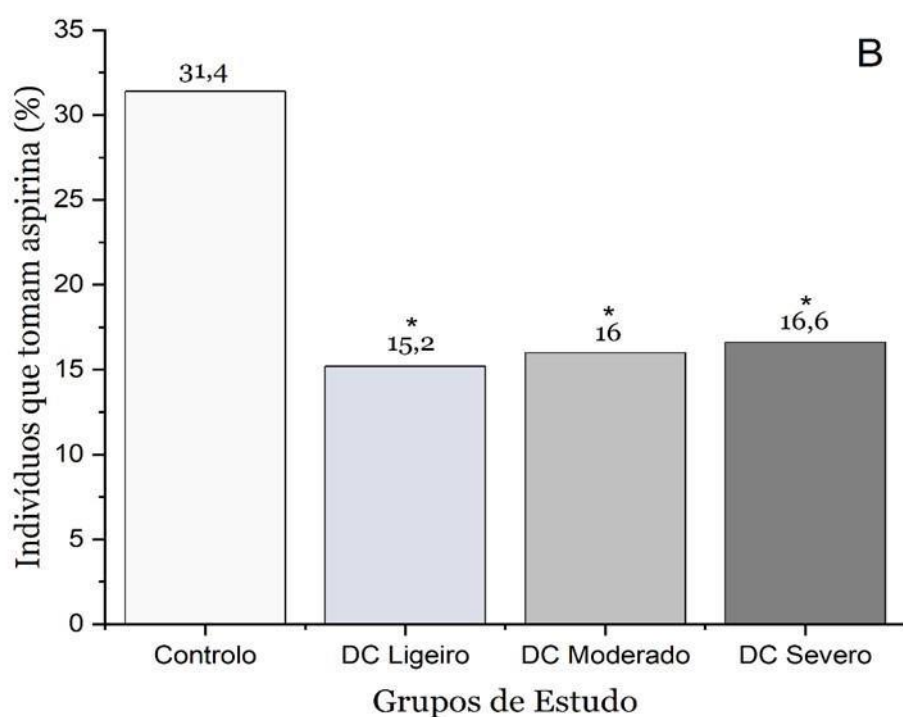
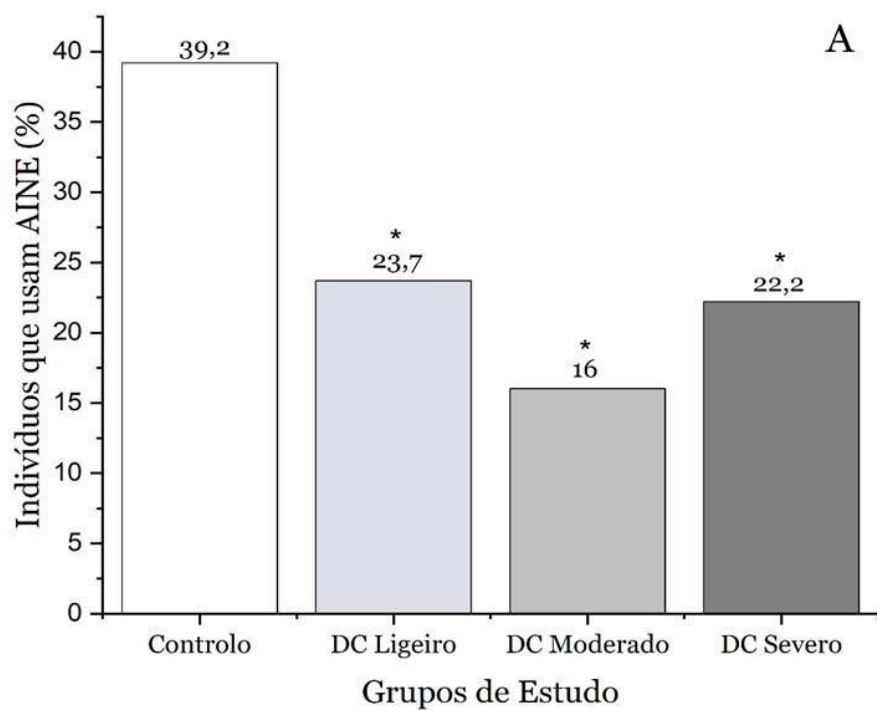


**Figura 12 - Proporção de indivíduos tratados com diferentes tipos de fármacos para a HTA nos grupos de DC. As barras representam a percentagem correspondente ao número indicado por cima da barra. \*P<0.05, Teste do Qui-Quadrado (TCQ). \*Representa diferenças significativas com o grupo controlo, DC ligeiro e DC moderado.**



**Figura 13 - Proporção de indivíduos tratados com biguanidas, insulina e sulfonilureias nos grupos de DC. As barras representam a percentagem correspondente ao número indicado por cima da barra. \* $P < 0.05$ , Teste do Qui-Quadrado (TCQ). \*Representa diferenças significativas com o grupo controlo, DC moderado e DC severo.**

Por último, procedeu-se a uma análise da terapêutica adotada pelos idosos que integraram o estudo, centrada nos AINE e na aspirina. Relativamente a estas variáveis constatou-se uma correlação negativa entre a sua utilização e o DC por grupos ( $P < 0.05$ ; TCQ) (Tabela 4; Figura 14).



**Figura 14 - Proporção de indivíduos que utilizam AINE (A) e aspirina (B) nos grupos de DC. As barras representam a percentagem correspondente ao número indicado por cima da barra. \*P<0.05, Teste do Qui-Quadrado (TCQ). \*Representa diferenças significativas com o grupo controlo.**

Na tabela 5, o uso da aspirina destaca-se de uma forma expressiva, uma vez que não é possível discernir se esta elevada percentagem se deve aos seus efeitos anti-inflamatórios ou antiagregantes. Esta diferenciação depende da dose administrada, porém essa informação não está disponível no estudo ( $P < 0.05$ ; KWT) (Tabela 5; Figura 14).

**Tabela 5 - Distribuição por frequência de substâncias ativas na terapêutica anti-inflamatória não esteroide nos idosos em estudo.**

AINE	N	%
Aceclofenac	2	4
Aspirina	39	78
Diclofenac	3	6
Etodolac	1	2
Etoricoxib	1	2
Naproxeno	4	8

#### 4.4. Análise dos Parâmetros Bioquímicos Clínicos

Em relação aos parâmetros bioquímicos séricos, as médias dos níveis de colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e os níveis de triglicéridos não apresentam diferenças estatísticas significativas entre os grupos de estudo. (Tabela 5) Porém os níveis médios de glicose diminuem significativamente do DC ligeiro até o DC severo, indicando uma associação significativa com o DC, exceto no grupo DC ligeiro, uma vez que é o grupo que apresenta valores superiores neste parâmetro. ( $P < 0.05$ ; KWT). (Tabela 6; Figura 15)

**Tabela 6 - Parâmetros bioquímicos nos grupos de DC. Os dados correspondem à média  $\pm$  erro padrão médio. O valor de p associado a estes parâmetros foi obtido através do teste ANOVA One-Way (AOW) e do teste de Kruskal-wallis (KWT), dependendo da existência de uma distribuição normal ou não das variáveis. \* $P < 0.05$ .**

	Controlo	DC ligeiro	DC moderado	DC severo	P	Teste
<b>Glicose</b>	100.1 $\pm$ 3.3	111.6 $\pm$ 5.0	90.6 $\pm$ 2.5	87.7 $\pm$ 2.1	<0.001*	KWT
<b>Colesterol Total</b>	168.1 $\pm$ 8.6	168.5 $\pm$ 5.4	163.9 $\pm$ 5.4	168.0 $\pm$ 5.9	0.946	KWT
<b>Colesterol HDL</b>	57.3 $\pm$ 1.8	54.4 $\pm$ 1.7	53.0 $\pm$ 1.7	59.2 $\pm$ 3.0	0.200	AOW
<b>Colesterol LDL</b>	89.6 $\pm$ 7.7	89.8 $\pm$ 4.7	88.7 $\pm$ 4.8	89.1 $\pm$ 4.6	0.989	KWT
<b>Triglicéridos</b>	105.8 $\pm$ 6.9	121.7 $\pm$ 7.5	111.2 $\pm$ 7.1	98.4 $\pm$ 6.6	0.160	AOW

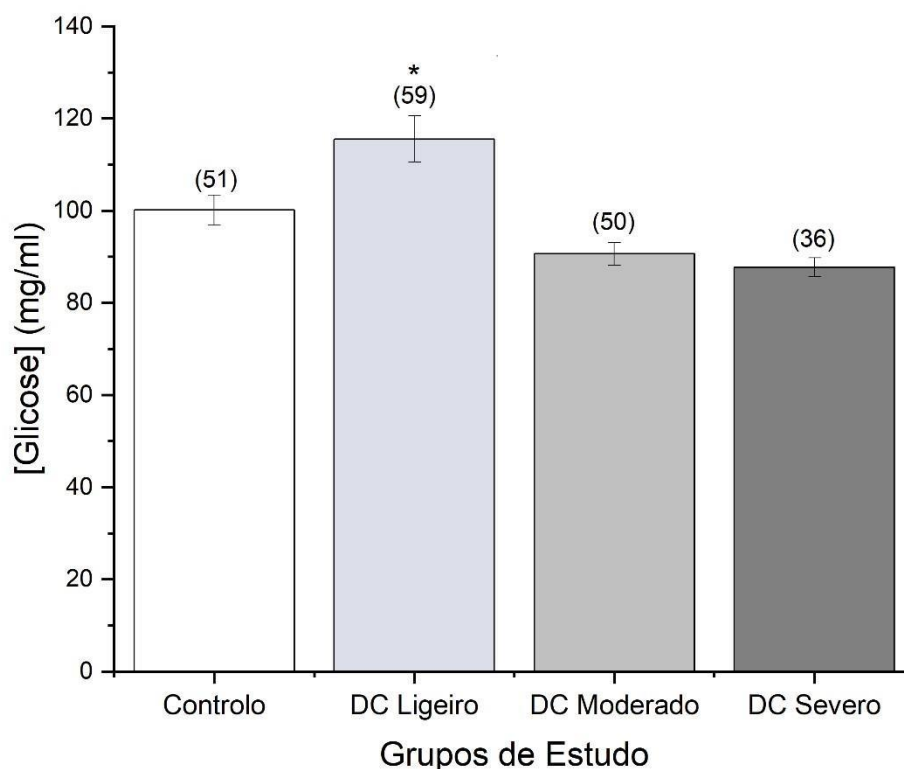


Figura 15 - Níveis de glicose nos grupos de DC. As barras representam a média dos valores de glicose e as linhas o erro padrão médio do número de indivíduos “n” indicado por cima da barra. \* $P < 0.05$ , Teste Kruskal-Wallis (KWT). \*Representa diferenças significativas com o grupo controlo, DC moderado e DC severo.

#### 4.5. Análise das Capacidades Motoras

Analisar os parâmetros relacionados com a função motora é essencial em indivíduos com DA de modo a compreender a progressão da doença e melhorar a qualidade de vida. Para além de serem indicadores de deterioração funcional associada à doença, estes testes podem destacar sintomas não cognitivos importantes, tais como a diminuição da coordenação motora, desequilíbrio, maior dificuldade de locomoção e um risco aumentado de quedas. Neste sentido, foram realizados dois testes para avaliar a função motora, o teste da força da mão dominante e o teste da marcha.

Ao observar os valores médios da força da mão, é possível verificar uma estabilidade que transcende aos diferentes grupos de estudo o que indica que este parâmetro não resultou significativamente afetado com o aumento do declínio cognitivo. ( $P > 0.05$ ; AOW). Relativamente à marcha, embora os valores médios não revelem diferenças estatisticamente significativas, identifica-se uma tendência de diminuição à medida que a gravidade do DC aumenta, o que sugere que, à medida que nos deparamos com DC mais significativos, a marcha pode ser afetada ( $P > 0.05$ ; AOW) (Tabela 7).

Tabela 7- Valores dos testes da marcha e força da mão dominante nos grupos de DC. Os dados correspondem à média ± erro padrão. A análise estatística foi realizada usando o teste ANOVA Oneway (AOW) \*P<0.05.

	<b>Controlo</b>	<b>DC Ligeiro</b>	<b>DC Moderado</b>	<b>DC Severo</b>	<b>P</b>
<b>Força da Mão Dominante</b>	13.21 ± 0.90	14.46 ± 1.06	14.12 ± 1.01	13.35 ± 1.04	0.783
<b>Marcha</b>	9.31 ± 0.70	9.59 ± 0.84	8.79 ± 1.07	8.45 ± 0.81	0.621

#### 4.6. Avaliação Cognitiva e Funcional com/sem AINE

A realização de uma avaliação cognitiva e funcional, considerando a toma ou a não toma de AINE em idosos, é crucial para compreender os efeitos desta categoria terapêutica a estes níveis. Esta avaliação foi realizada em cada grupo de DC para poder estabelecer um se existem diferenças nalgumas variáveis intragrupo.

Dentro do grupo de controlo, ao analisar os quatro principais parâmetros (ACE-R total, MMSE, Força da Mão e Marcha) não se observaram diferenças significativas nestes parâmetros entre aqueles que tomaram ou não AINE.

Tabela 8 - Valores dos testes cognitivos e funcionais relativos ao grupo controlo considerando o uso ou não uso de AINE. Os dados correspondem à média ± erro padrão. A análise estatística foi realizada usando o Teste T-Student (STT) \*P<0.05

	<b>Controlo</b>		<b>P</b>
	<b>AINE</b>	<b>NÃO AINE</b>	
<b>ACE-R Total</b>	69.30 ± 2.49	68.65 ± 1.79	0.410
<b>Atenção-Orientação</b>	16.3 ± 0.41	15.84 ± 0.30	0.178
<b>Memória</b>	16.8 ± 0.89	15.9 ± 0.73	0.221
<b>Linguagem</b>	18.75 ± 0.99	19.26 ± 0.66	0.330
<b>Fluência</b>	6.25 ± 0.62	5.98 ± 0.53	0.247
<b>Visual-Espacial</b>	11.2 ± 0.52	11.97 ± 0.38	0.115
<b>MMSE</b>	23.95 ± 0.67	22.71 ± 0.62	0.098
<b>Força da Mão Dominante</b>	14.47 ± 1.63	12.3 ± 1.02	0.125
<b>Marcha</b>	9.55 ± 1.33	9.16 ± 0.80	0.396

Dentro do grupo DC ligeiro ao analisar ACE-R, MMSE, força na mão e marcha, em relação ao uso ou não de AINE também não foi observada uma relação significativa. A mesma situação ocorreu para o grupo de DC moderado e DC severo.

**Tabela 9 - Valores dos testes cognitivos e funcionais relativos ao grupo DC ligeiro considerando a toma e a não toma de AINE. Os dados correspondem à média ± erro padrão. A análise estatística foi realizada usando o Teste T-Student (STT). \*P<0.05.**

	<b>DC Ligeiro</b>		<b>P</b>
	<b>AINE</b>	<b>NÃO AINE</b>	
<b>ACE-R Total</b>	46.33 ± 1.79	46.29 ± 3.49	0.495
<b>Atenção-Orientação</b>	12.71 ± 0.82	12.22 ± 0.41	0.288
<b>Memória</b>	10.21 ± 1.41	9.71 ± 0.68	0.365
<b>Linguagem</b>	13.00 ± 1.21	13.49 ± 0.64	0.357
<b>Fluência</b>	2.57 ± 0.50	2.44 ± 0.27	0.412
<b>Visual-Espacial</b>	8.79 ± 1.02	8.47 ± 0.46	0.249
<b>MMSE</b>	18.64 ± 1.26	18.22 ± 0.56	0.366
<b>Força da Mão Dominante</b>	12.09 ± 2.74	14.97 ± 1.15	0.153
<b>Marcha</b>	9.17 ± 1.45	9.69 ± 0.99	0.468

**Tabela 10 - Valores dos testes cognitivos e funcionais relativos ao grupo DC moderado considerando a toma e a não toma de AINE. Os dados correspondem à média ± erro padrão. A análise estatística foi realizada usando o Teste T-Student (STT). \*P<0.05.**

	<b>DC Moderado</b>		<b>P</b>
	<b>AINE</b>	<b>NÃO AINE</b>	
<b>ACE-R Total</b>	31.25 ± 2.79	29.54 ± 1.17	0.280
<b>Atenção-Orientação</b>	7.75 ± 1.22	7.78 ± 0.39	0.488
<b>Memória</b>	5.13 ± 0.85	5.41 ± 0.44	0.393
<b>Linguagem</b>	10.63 ± 0.95	9.41 ± 0.49	0.159
<b>Fluência</b>	2.00 ± 0.38	1.29 ± 0.19	0.068
<b>Visual-Espacial</b>	5.75 ± 0.66	5.63 ± 0.48	0.468
<b>MMSE</b>	12.88 ± 1.16	13.79 ± 1.12	0.351
<b>Força da Mão Dominante</b>	15.65 ± 2.55	13.79 ± 1.12	0.239
<b>Marcha</b>	7.27 ± 1.36	9.22 ± 1.93	0.233

**Tabela 11- Valores dos testes cognitivos e funcionais relativos ao grupo DC moderado considerando a toma e a não toma de AINE. Os dados correspondem à média ± erro padrão. A análise estatística foi realizada usando o Teste T-Student (STT) e do Teste *Mann-Whitney* (MWT) dependendo da existência de uma distribuição normal ou não das variáveis.**

	<b>DC Severo</b>		<b>P</b>	<b>Teste</b>
	<b>AINE</b>	<b>NÃO AINE</b>		
<b>ACE-R Total</b>	15.5 ± 3.47	18.36 ± 2.01	0.254	<i>STT</i>
<b>Atenção-Orientação</b>	4.25 ± 0.48	4.71 ± 0.66	0.878	<i>MWT</i>
<b>Memória</b>	3.50 ± 1.55	2.29 ± 0.54	0.179	<i>STT</i>
<b>Linguagem</b>	5.50 ± 1.71	7.07 ± 0.97	0.226	<i>STT</i>
<b>Fluência</b>	1.25 ± 0.95	0.36 ± 0.23	0.089	<i>STT</i>
<b>Visual-Espacial</b>	3.93 ± 0.70	1.00 ± 0.41	0.061	<i>MWT</i>
<b>MMSE</b>	6.50 ± 0.29	7.43 ± 0.51	0.360	<i>STT</i>
<b>Força da Mão Dominante</b>	14.17 ± 2.47	13.04 ± 1.12	0.318	<i>STT</i>
<b>Marcha</b>	8.73 ± 1.84	8.36 ± 0.93	0.426	<i>STT</i>

## 5. Discussão

A Doença de Alzheimer (DA) tem uma incidência preponderante na população idosa, sendo que sua prevalência cresce de forma acentuada em indivíduos com 65 anos ou mais. Com o envelhecimento da população, a DA emergiu como uma preocupação abrangente de saúde pública em escala global (1).

A análise dos exames cognitivos, o ACE-R, MMSE e GDS, revela uma construção robusta dos grupos de estudo, pois as pontuações obtidas com estes testes estão em concordância com o grau de DC em cada grupo. Observa-se uma correlação coerente entre as pontuações desses testes e a gravidade do DC em cada grupo, o que valida a criteriosa seleção e estratificação dos utentes. Esta coerência reforça a confiabilidade e a consistência interna dos grupos, proporcionando uma base sólida para as conclusões derivadas da análise destes dados cognitivos.

Foram estabelecidas correlações entre algumas variáveis, como a idade, o género, o diagnóstico de comorbidades como a hipertensão e a diabetes, peso corporal (IMC) e o regime terapêutico seguido pelos idosos em estudo. Além disso, foram incorporadas avaliações cognitivas, funcionais e parâmetros bioquímicos para obter uma perspectiva mais abrangente.

Em relação às variáveis mais pessoais, como o género e a idade, observou-se que apenas o género apresentou diferenças significativas entre os grupos de estudo. Contudo, a correlação com a idade ficou muito próxima de atingir diferenças estatísticas, isto é, embora com a idade não foram observadas diferenças significativas, a sua relação com o DC parece ser bastante próxima, indicando uma tendência que poderia ser relevante com um tamanho de amostra maior ou em análises mais detalhadas (23).

A análise do género revelou padrões consistentes com estudos anteriores que apontam uma maior predisposição do sexo feminino para a DA em comparação com o sexo oposto (7). Esta situação deve-se ao facto de a proporção de indivíduos do sexo feminino ser maior nas estruturas residenciais para pessoas idosas em comparação ao sexo masculino e devido ao facto de os homens viverem menos anos e enquanto casados permanecem no domicílio atuando as mulheres como cuidadoras.

Portanto, essa prevalência do sexo feminino vai ao encontro da realidade destas instituições que colaboraram no estudo em que a maioria dos idosos são mulheres. Essa predominância torna-se mais evidente à medida que se avança nos diferentes estágios de DC. No grupo controlo, a proporção de sexos é a mais semelhante (56.9% no sexo feminino e 43.1% no sexo masculino), enquanto no grupo de DC Severo, a predominância feminina é mais acentuada (80.6% no sexo feminino e 19.4% no sexo masculino) (Tabela 2) (16).

Em relação à idade, ao longo do presente trabalho, destaca-se que esta variável assume a condição de fator de risco mais proeminente para as doenças neurodegenerativas, sendo que o risco de desenvolvimento para a DA e outras condições aumenta de forma substancial com o avançar da idade (14).

Embora o envelhecimento, por si só, não induza necessariamente o aparecimento de doenças neurodegenerativas, é comum observar um DC natural associado ao processo de envelhecimento. Os resultados obtidos reforçam essa associação, demonstrando que os grupos com declínio cognitivo mais acentuado estão correlacionados com médias de idades mais elevadas. Essa tendência sugere que, à medida que a idade avança, há um aumento na suscetibilidade a distúrbios cognitivos (Tabela 2) (14, 34).

O processo de envelhecimento traz consigo transformações naturais no corpo humano, incluindo a redução da massa muscular, alterações metabólicas e redistribuição da gordura corporal. No contexto da institucionalização de idosos, observamos uma complexa interação entre envelhecimento, comorbidades e peso corporal. A mudança para ambientes institucionais frequentemente implica restrições à liberdade e autonomia dos idosos, afetando hábitos alimentares e níveis de atividade física (40).

A padronização da alimentação nessas instituições nem sempre atende às preferências individuais, influenciando diretamente o índice de massa corporal (IMC). O isolamento social decorrente da institucionalização pode impactar o estado emocional, influenciando padrões alimentares e atividade física (81).

A variável IMC destaca-se como um elemento de significância relativa neste estudo. Esta associação entre DC mais severo e uma redução significativa no IMC destaca uma interação complexa entre o estado cognitivo e a saúde física dos idosos institucionalizados. À medida que o DC se intensifica, observa-se deterioração nas funções cognitivas, mas também mudanças marcantes no peso corporal (Tabela 2).

Dificuldades na alimentação, desnutrição e outros fatores de saúde podem contribuir para essa correlação. A medicação e as doenças crônicas podem estar diretamente associadas ao aumento de peso e, conseqüentemente, do IMC, interferindo no apetite, metabolismo e retenção de líquidos, contribuindo assim para alterações no peso corporal. De notar que os grupos controlo e DC ligeiro, nos quais os idosos tomam mais medicação e apresentam mais diagnósticos de doenças crônicas e IMC mais elevado apresentam-se em contraste com o grupo DC severo, que faz menos medicação e possui um IMC mais baixo. Essa discrepância destaca a complexidade das interações entre medicação, condições de saúde e peso corporal em idosos institucionalizados (7) (29).

A relação entre as comorbidades, hipertensão arterial (HTA) e diabetes ao longo da idade apresenta implicações significativas no contexto do DC, especialmente no

desenvolvimento da DA. À medida que o envelhecimento ocorre, estas comorbidades tornam-se mais prevalentes, estando associadas a processos inflamatórios, stress oxidativo e lesões microvasculares que contribuem para a neuroinflamação e disfunção cerebral, características distintivas da DA (29).

Ao analisar os grupos de estudo de DC, observa-se uma diminuição nos diagnósticos de HTA, conforme evidenciado na Tabela 4 e na Figura 8, bem como uma redução no uso de medicação hipertensiva ao longo dos grupos de estudo (Figura 12). Em contexto institucional, a efetiva gestão de comorbidades, entre as quais a hipertensão, emerge como uma prioridade, dado o impacto significativo na saúde dos utentes. A presença contínua de profissionais de saúde habilitados proporciona não apenas monitorização regular, mas também a implementação de intervenções assertivas e cuidados personalizados adaptados às necessidades específicas de cada indivíduo para um melhor controlo da condição.

A melhoria na adesão ao tratamento pode conduzir a resultados mais favoráveis de pressão arterial, contribuindo para um melhor controlo da doença (82). A presença de hipertensão, quando associada ao DC em estágios mais avançados, pode influenciar diretamente a mortalidade, sugerindo uma possível subnotificação de casos de hipertensão nesse grupo específico de idosos (71).

A análise da terapêutica hipertensiva revelou uma correlação significativa com os grupos de declínio cognitivo, destacando-se especialmente ARA. Ao longo dos grupos de estudo, as percentagens de utilização de ARA foram mais elevadas nos grupos Controlo e DC ligeiro, assim como da grande maioria das restantes classes. Esta tendência era expectável, uma vez que são os grupos que apresentam maiores números de diagnósticos de hipertensão arterial, como evidenciado na Tabela 2.

Os ARA são conhecidos principalmente pelos seus efeitos na regulação da pressão arterial e na gestão de condições cardiovasculares. Embora existam algumas investigações que sugerem que esses fármacos podem ter efeitos neuroprotetores em modelos experimentais e em condições específicas, essa área ainda está em estudo e não representa uma característica bem estabelecida desses fármacos (83, 84). Neste estudo, poder-se-ia inferir que a presença mais elevada dos ARA nos grupos com ausência de declínio cognitivo ou com declínio cognitivo ligeiro poderia sugerir um efeito neuroprotetor desses fármacos. No entanto, mais estudos científicos são necessários para uma compreensão mais aprofundada desta possível relação.

A análise do diagnóstico de diabetes revelou uma associação significativa no grupo de declínio cognitivo ligeiro (DC ligeiro), evidenciando uma taxa mais elevada de diagnóstico

(45.8%) em comparação com os outros grupos de estudo. A associação entre essas duas condições pode ser influenciada por fatores como predisposição genética, estilo de vida e histórico familiar. Esta combinação de elementos pode amplificar consideravelmente o risco associado ao desenvolvimento de diabetes. Diferenças substanciais nos perfis de risco entre os indivíduos deste grupo contribuem para esta disparidade (9, 29).

A análise dos dados também indica uma frequência mais elevada na prescrição de medicação para gerir a diabetes no grupo de DC ligeiro (Tabela 4), destacando a importância do controle metabólico neste estágio específico do declínio cognitivo. Esta tendência é apoiada por médias mais elevadas nos valores de glicemia, que também desempenham um papel estatisticamente relevante para o estudo, nesse grupo específico (Tabela 6).

Nas classes farmacológicas para o tratamento da diabetes, destacam-se as biguanidas, que são as únicas classes de fármacos para o tratamento desta doença que apresentam relevância estatística. Este facto, pode ser justificado pela posição proeminente destes fármacos como uma escolha inicial no tratamento da diabetes devido à sua eficácia no controlo da doença e no perfil de segurança. A presença mais significativa desta classe farmacológica acompanha a maior incidência de diagnósticos de diabetes nos diferentes grupos analisados, especialmente no Grupo DC ligeiro (85).

Relativamente aos fármacos com ação a nível do SNC, os IChE e os antagonistas dos recetores NMDA foram os que apresentaram significâncias estatísticas entre os grupos de estudo, como seria expectável. À medida que os idosos progridem nos estágios de declínio cognitivo, é esperado que enfrentem uma deterioração mais acentuada das funções cognitivas. Portanto, a prescrição desses fármacos pode refletir a necessidade de abordagens terapêuticas mais intensas para mitigar os sintomas cognitivos mais severos (Tabela 4).

Além disso, a observação de significância estatística sugere que essas classes de fármacos estão correlacionadas com a progressão do declínio cognitivo nos grupos estudados. A prescrição mais frequente pode indicar uma resposta médica à evolução da condição cognitiva dos doentes, procurando oferecer suporte adequado em diferentes estágios da doença (9,33).

Também os fármacos antidepressivos demonstraram ter relevância para o estudo, (Tabela 4) é possível observar que à medida que aumenta o DC nos grupos a percentagem de fármacos antidepressivos acompanha esse aumento. Existem evidências de uma interligação biológica entre depressão e o DC (53).

A relação entre declínio cognitivo e depressão é muitas vezes bidirecional. O surgimento de sintomas depressivos pode preceder, coincidir ou seguir o início do DC. Ambas as condições podem compartilhar fatores de risco semelhantes, como idade avançada, presença de doenças crônicas, isolamento social, perda de entes queridos e alterações na funcionalidade física. A coexistência de DC e de depressão pode resultar em uma redução significativa na qualidade de vida. Os sintomas depressivos podem amplificar a percepção de dificuldades cognitivas, enquanto o declínio cognitivo pode aumentar a vulnerabilidade emocional, tornando os idosos mais propensos a experimentar sintomas depressivos (9, 17)

A institucionalização de idosos pode ter um impacto significativo no desenvolvimento e na intensidade de quadros depressivos. A mudança para ambientes institucionais frequentemente implica em uma série de alterações na vida dos idosos, podendo desencadear ou agravar sintomas de depressão (53).

Outra componente que parece ter relevância no DC, é a terapêutica anti-inflamatória não esteroide. Percentagens maiores desta classe farmacológica encontram-se nos grupos sem DC ou com um ligeiro DC. Este aspeto pode ser justificado com a potencial ação neuroprotetora que estas substâncias parecem ter, como já demonstrado neste trabalho. O AAS foi a substância mais representativa dos AINE revelando-se estatisticamente relevante devido às mesmas razões supracitadas (75).

Nos parâmetros bioquímicos analisados, destaca-se a glicose como o único que apresentou significância estatística nos resultados do estudo. A glicose desempenha um papel fundamental como fonte de energia para o cérebro, e quaisquer alterações em seus níveis podem influenciar diretamente a função cognitiva. A resistência à insulina, comumente observada no diabetes tipo 2, compromete a eficiente absorção de glicose pelas células cerebrais. Estudos científicos têm consistentemente associado o diabetes a um maior risco de comprometimento cognitivo e doenças neurodegenerativas. A persistência de desregulações nos níveis de glicose está relacionada a problemas cognitivos, contribuindo para o envelhecimento cerebral acelerado e caracterizando condições como a doença de Alzheimer, evidenciada por placas de beta-amiloide e emaranhados de proteína tau (37, 76).

Nos casos dos testes cognitivos, o ACE-R total, engloba várias componentes analisadas na Tabela 3, a soma de todas estas componentes origina o valor do ACE-R total que tem uma pontuação máxima de 100 pontos oferecendo uma visão abrangente das habilidades cognitivas uma vez que analisa várias áreas. É possível observar através da tabela 6 que o grupo de controlo atingiu uma média de 68.90 pontos, indicando um nível cognitivo relativamente preservado. Em contraste, os grupos com declínio cognitivo ligeiro, moderado e severo apresentaram médias decrescentes (46.32; 28.32 e 17.72,

respetivamente), refletindo uma diminuição progressiva nas habilidades cognitivas à medida que o declínio se acentua (68).

O MMSE, com sua pontuação máxima de 30, reforça esses padrões. O grupo controle obteve uma média de 23.20 pontos, sugerindo uma função cognitiva mais robusta. Por outro lado, os grupos com declínio cognitivo ligeiro, moderado e severo apresentaram médias mais baixas (18.32; 12.49 e 7.22, respetivamente), indicando um comprometimento cognitivo progressivo. Assim como a GDS que corroborou estes resultados. Os testes cognitivos fornecem, igualmente, informações preciosas sobre a gravidade desse comprometimento, orientando estratégias de intervenção e cuidados personalizados para esta população. Estas avaliações cognitivas são fundamentais para compreender e abordar de forma específica as necessidades de cada indivíduo ao longo dos diferentes estágios de declínio cognitivo (68, 69).

Para além dos testes cognitivos, foram analisados testes motores com o intuito de avaliar se a função motora estaria comprometida visto que há evidências que na DA pode ocorrer comprometimento funcional. Os testes que foram aplicados foram o teste da marcha e o da força da mão dominante, porém ambos não demonstraram ser significativos para o estudo. Poderá ser explicado pelo facto de a população idosa poder ser extremamente diversa em termos de saúde, condições físicas, histórico médico e estilo de vida. A variabilidade nesses fatores pode resultar em uma ampla gama de desempenho nos testes motores. Comorbidades, como condições ortopédicas, neuromusculares ou outras doenças crónicas, podem influenciar os resultados dos testes motores (86).

Por fim, procedeu-se a uma análise mais profunda dentro de cada um dos grupos. Nesta última análise o objetivo da mesma seria avaliar diferenças a nível cognitivo e motor dentro de cada grupo com a toma ou não toma de AINE para poder comparar estas variáveis em cima mencionadas e retirar conclusões relativas à terapia anti-inflamatória não esteroide. Após esta análise foi possível verificar que para nenhum dos grupos cognitivos ocorrem diferenças significativas entre a toma e a não toma de AINE para as variáveis cognitivas e motoras. Estudos sugerem que os AINE podem ser mais eficazes em estágios iniciais da DA. Eles parecem ter a capacidade de interferir na deposição de beta-amiloide ( $A\beta$ ), reduzir a inflamação e modular a resposta imunológica, principalmente através da ativação da microglia. No entanto, em estágios mais avançados, a eficácia dos AINE pode diminuir (59).

Deste modo e avaliando o grupo controle existem pequenas diferenças nas pontuações entre os grupos que tomam AINE e os que não tomam, embora essas diferenças não tenham atingido significância estatística. Mesmo que essas diferenças possam indicar uma tendência, as magnitudes destas diferenças não são clinicamente significativas.

No grupo ligeiro, acontece a mesma situação ocorrem pequenas diferenças ao nível das médias nas principais variáveis do estudo, ACE-R total, MMSE, marcha e força da mão dominante. Relativamente ao grupo DC moderado os valores destes parâmetros já se encontram quase sem diferenças nos valores das médias. Por fim, relativamente ao grupo DC Severo acontece a situação contrária em que valores de médias são superiores no grupo que não toma AINE, se bem que ainda de forma muito ligeira relativamente aos que tomam, tornando esta análise inconclusiva.

A literatura sugere que os AINE podem ser mais eficazes em estágios iniciais da DA. Realizar uma investigação mais detalhada focada especificamente nesta população pode proporcionar perspetivas valiosas sobre os potenciais benefícios dos AINE. Ao centrar a investigação em doentes nos estágios iniciais da DA, é possível avaliar de maneira mais precisa o impacto terapêutico desses medicamentos nesse subgrupo específico. Isso pode envolver a análise de biomarcadores, avaliação de sintomas específicos para entender melhor como os AINE podem influenciar o processo da DA em estágios iniciais. Essa abordagem mais focada pode contribuir para uma compreensão mais aprofundada e adaptada do papel dos AINE no tratamento da DA.

## 6. Conclusão

No contexto da DA, a procura de estratégias terapêuticas eficazes é vista como algo necessário. Os AINE emergiram como uma hipótese para serem candidatos, porém acarretaram com eles várias controvérsias, como os potenciais efeitos colaterais especialmente numa população idosa, onde a DA exerce seu impacto de maneira mais pronunciada. A associação positiva entre o uso prolongado de AINE e a redução do risco de desenvolvimento da DA, como evidenciado por estudos epidemiológicos, sustenta a esperança de intervenções preventivas e neuroprotetoras. Contudo, a transição dessas observações para a prática clínica, marcado por ensaios controlados e aleatórios, revela uma narrativa mais complexa e, por vezes, contraditória. Enquanto alguns estudos sugerem que os AINE podem exercer efeitos benéficos, outros apontam para resultados inconclusivos ou ausência de impacto significativo em fases mais avançadas da doença.

Com o presente estudo, foi possível correlacionar diversas variáveis com o declínio cognitivo associado à doença de Alzheimer. Contudo quando se realizou uma análise mais focada na eficácia dos AINE, não foi possível identificar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que tomam e não tomam AINE em todos os estágios cognitivos analisados. Embora estudos sugiram que os AINE possam ter eficácia em estágios iniciais da DA, o estudo não conseguiu capturar diferenças clinicamente significativas, mesmo que pequenas variações tenham sido observadas.

A sugestão de realizar investigações mais aprofundadas e centradas especificamente em doentes nos estágios iniciais da DA, pode esclarecer sobre o potencial terapêutico dos AINE neste subgrupo. A análise de biomarcadores e sintomas específicos pode proporcionar perspectivas valiosas sobre como os AINE podem influenciar o curso da DA nos estágios iniciais.

## 7. Referências Bibliográficas - Capítulo I

1. Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):33.
2. Tahami Monfared AA, Byrnes MJ, White LA, Zhang Q. Alzheimer's Disease: Epidemiology and Clinical Progression. *Neurol Ther.* 2022;11(2):553-69.
3. Heneka MT, Carson MJ, El Khoury J, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388-405.
4. Organization WH. Dementia: number of people affected to triple in next 30 years [Internet]. 2017 [cited 2023 jul 10]. Available from: <https://www.who.int/news/item/0712-2017-dementia-number-of-people-affected-to-triple-in-next-30-years>.
5. Elahi FM, Miller BL. A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(8):457-76.
6. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(11):1106-25.
7. Aarsland D. Epidemiology and Pathophysiology of Dementia-Related Psychosis. *J Clin Psychiatry.* 2020;81(5).
8. Aguirre-Milachay E, Alva-Diaz C. [Is it possible to reduce the prevalence of dementia? New approaches are needed to deal with dementia]. *Semergen.* 2018;44(8):586-589.
9. Andrews SJ, Fulton-Howard B, O'Reilly P, Marcora E, Goate AM, collaborators of the Alzheimer's Disease Genetics C. Causal Associations Between Modifiable Risk Factors and the Alzheimer's Phenome. *Ann Neurol.* 2021;89(1):54-65.
10. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurología (English Edition).* 2017;32(8):523-32.
11. Ismail Z, Black SE, Camicioli R, Chertkow H, Herrmann N, Laforce R, Jr., et al. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. *Alzheimers Dement.* 2020;16(8):1182-95.
12. Gallucci Neto J, Tamelini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo).* 2005;32.
13. Athar T, Al Balushi K, Khan SA. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Mol Biol Rep.* 2021;48(7):5629-45.

14. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chetelat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):33.
15. Elonheimo HM, Andersen HR, Katsonouri A, Tolonen H. Environmental Substances Associated with Alzheimer's Disease-A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(22).
16. Qiu S, Miller MI, Joshi PS, Lee JC, Xue C, Ni Y, et al. Multimodal deep learning for Alzheimer's disease dementia assessment. *Nat Commun*. 2022;13(1):3404.
17. Arber C, Lovejoy C, Harris L, Willumsen N, Alatz A, Casey JM, et al. Familial Alzheimer's Disease Mutations in PSEN1 Lead to Premature Human Stem Cell Neurogenesis. *Cell Rep*. 2021;34(2):108615.
18. Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield TR, Liu CC, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(9):501-18.
19. Santos FMdCS. A doença da Alzheimer - importância dos metais na neuropatologia da doença: Universidade Fernando Pessoa - Faculdade Ciências da Saúde; 2011.
20. Dulewicz M, Kulczynska-Przybik A, Mroczko P, Kornhuber J, Lewczuk P, Mroczko B. Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease in Clinical Practice: The Role of CSF Biomarkers during the Evolution of Diagnostic Criteria. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15).
21. Cummings JL, Tong G, Ballard C. Treatment Combinations for Alzheimer's Disease: Current and Future Pharmacotherapy Options. *J Alzheimers Dis*. 2019;67(3):779-94.
22. Rammes G, Hasenjager A, Sroka-Saidi K, Deussing JM, Parsons CG. Therapeutic significance of NR2B-containing NMDA receptors and mGluR5 metabotropic glutamate receptors in mediating the synaptotoxic effects of beta-amyloid oligomers on long-term potentiation (LTP) in murine hippocampal slices. *Neuropharmacology*. 2011;60(6):98290.
23. Czapski GA, Strosznajder JB. Glutamate and GABA in Microglia-Neuron CrossTalk in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21).
24. Dinamarca MC, Rios JA, Inestrosa NC. Postsynaptic Receptors for Amyloid-beta Oligomers as Mediators of Neuronal Damage in Alzheimer's Disease. *Front Physiol*. 2012;3:464.
25. Chen ZR, Huang JB, Yang SL, Hong FF. Role of Cholinergic Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*. 2022;27(6).
26. Chen Z, Zhong C. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull*. 2014;30(2):271-81.

27. Tonnes E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(4):1105-21.
28. Aguera Sanchez MA, Barbancho Ma MA, Garcia-Casares N. [Effect of physical exercise on Alzheimer's disease. A sistematic review]. *Aten Primaria.* 2020;52(5):307-18.
29. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2018;14(11):653-66.
30. Pugazhenth S, Qin L, Reddy PH. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(5):1037- 45.
31. Wang Q, Duan L, Li X, Wang Y, Guo W, Guan F, et al. Glucose Metabolism, Neural Cell Senescence and Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8).
32. Vidoni ED, Gayed MR, Honea RA, Savage CR, Hobbs D, Burns JM. Alzheimer Disease Alters the Relationship of Cardiorespiratory Fitness With Brain Activity During the Stroop Task. *Physical Therapy.* 2013;93(7):993-1002.
33. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413-46.
34. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-62.
35. Ovod V, Ramsey KN, Mawuenyega KG, Bollinger JG, Hicks T, Schneider T, et al. Amyloid beta concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Alzheimers Dement.* 2017;13(8):841-9.
36. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Res.* 2018;7.
37. Warren SL, Moustafa AA. Functional magnetic resonance imaging, deep learning, and Alzheimer's disease: A systematic review. *J Neuroimaging.* 2023;33(1):5-18.
38. Billmann A, Pezzini MF, Poeta J. Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano no desenvolvimento da doença de alzheimer: uma revisão sistemática. *Revista Psicologia e Saúde.* 2020:141-53.
39. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal fluid levels of  $\beta$ -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed

- already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(1):98106.
40. 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.
  41. Lima RR, Costa AMR, Souza RDD, Gomes-Leal W. Inflamação em doenças neurodegenerativas. *Revista Paraense de Medicina*. 2007;21:29-34.
  42. Al-Ghraiyyah NF, Wang J, Alkhalifa AE, Roberts AB, Raj R, Yang E, et al. Glial Cell Mediated Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18).
  43. Bowirrat A. Immunosenescence and Aging: Neuroinflammation Is a Prominent Feature of Alzheimer's Disease and Is a Likely Contributor to Neurodegenerative Disease Pathogenesis. *J Pers Med*. 2022;12(11).
  44. Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clin Biochem*. 2019;72:87-9.
  45. Forloni G, Balducci C. Alzheimer's Disease, Oligomers, and Inflammation. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(3):1261-76.
  46. Liu P, Wang Y, Sun Y, Peng G. Neuroinflammation as a Potential Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *Clin Interv Aging*. 2022;17:665-74.
  47. Dhapola R, Hota SS, Sarma P, Bhattacharyya A, Medhi B, Reddy DH. Recent advances in molecular pathways and therapeutic implications targeting neuroinflammation for Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*. 2021;29(6):1669-81.
  48. McCoy MK, Tansey MG. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*. 2008;5:45.
  49. Xu C, Wu J, Wu Y, Ren Z, Yao Y, Chen G, et al. TNF-alpha-dependent neuronal necroptosis regulated in Alzheimer's disease by coordination of RIPK1-p62 complex with autophagic UVRAG. *Theranostics*. 2021;11(19):9452-69.
  50. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep*. 2019;20(2):1479-87.
  51. Guo J, Wang Z, Liu R, Huang Y, Zhang N, Zhang R. Memantine, Donepezil, or Combination Therapy-What is the best therapy for Alzheimer's Disease? A Network MetaAnalysis. *Brain Behav*. 2020;10(11):e01831.
  52. Blackman J, Swirski M, Clynes J, Harding S, Leng Y, Coulthard E. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: A systematic review. *J Sleep Res*. 2021;30(4):e13229.

53. Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med.* 2007;8(6):623-36.
54. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia.* 2023;19(4):1598-695.
55. Shi M, Chu F, Zhu F, Zhu J. Impact of Anti-amyloid-beta Monoclonal Antibodies on the Pathology and Clinical Profile of Alzheimer's Disease: A Focus on Aducanumab and Lecanemab. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:870517.
56. Moraros J, Nwankwo C, Patten SB, Mousseau DD. The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety.* 2017;34(3):217-26.
57. Muhlbauer V, Mohler R, Dichter MN, Zuidema SU, Kopke S, Luijendijk HJ. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;12(12):CD013304.
58. Lucas GNC, Leitao ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019;41(1):124-30.
59. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013;15 Suppl 3(Suppl 3):S2.
60. Nunes APD. Anti-inflamatórios não esteroides: automedicação versus regime de prescrição: Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2013.
61. Tannenbaum H, Davis P, Russell AS, Atkinson MH, Maksymowych W, Huang SH, et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. *Canadian NSAID Consensus Participants. Cmaj.* 1996;155(1):77-88.
62. Kadusevicius E. Novel Applications of NSAIDs: Insight and Future Perspectives in Cardiovascular, Neurodegenerative, Diabetes and Cancer Disease Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12).
63. Biswas D, Somkuwar BG, Borah JC, Varadwaj PK, Gupta S, Khan ZA, et al. Phytochemical mediated modulation of COX-3 and NFkappaB for the management and treatment of arthritis. *Sci Rep.* 2023;13(1):13612.
64. Castel-Branco MM, Santos, A. T., Carvalho, R. M., Caramona, M. M., Santiago, L. M., FernandezLlimos, F., Figueiredo, I. V. As bases farmacológicas dos cuidados farmacêuticos: o caso dos AINEs. *Acta Farmacêutica Portuguesa.* 2013:79-87.
65. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol.* 2020;180:114147.

66. Mateus AFG. O Uso Clínico dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides: Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde; 2014.
67. Blanca-Lopez N, Soriano V, Garcia-Martin E, Canto G, Blanca M. NSAID-induced reactions: classification, prevalence, impact, and management strategies. *J Asthma Allergy*. 2019;12:217-33.
68. Cavkaytar O, Arga M. NSAID Hypersensitivity in the Pediatric Population: Classification and Diagnostic Strategies. *J Asthma Allergy*. 2022;15:1383-99.
69. Ribeiro H, Rodrigues I, Napoleao L, Lira L, Marques D, Verissimo M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pain and aging: Adjusting prescription to patient features. *Biomed Pharmacother*. 2022;150:112958.
70. Firmino H, Simões, M. R., Pinho, M. S., Cerejeira, J., & Martins, C. . Avaliação Cognitiva de Addenbrooke-Revista: Versão Portuguesa. Laboratório de Avaliação Psicológica e Psicometria (PsyAssessmentLab). 2018.
71. Ferreira IS, Simoes MR, Maroco J. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised as a potential screening test for elderly drivers. *Accid Anal Prev*. 2012;49:278-86.
72. Kotyrba M, Habiballa H, Volna E, Jarusek R, Smolka P, Prasek M, et al. Proposal of neural network model for neurocognitive rehabilitation and its comparison with fuzzy expert system model. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2023;23(1):221.
73. Jordan F, Quinn TJ, McGuinness B, Passmore P, Kelly JP, Tudur Smith C, et al. Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;4(4):CD011459.
74. Waldstein SR, Wendell CR, Seliger SL, Ferrucci L, Metter EJ, Zonderman AB. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, and cognitive function in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(1):38-43.
75. Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM, Mehta K, Mayer L, Breitner JC, et al. Reduced incidence of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology*. 2002;59(6):880-6.
76. in 't Veld BA, Launer LJ, Hoes AW, Ott A, Hofman A, Breteler MM, et al. NSAIDs and incident Alzheimer's disease. The Rotterdam Study. *Neurobiol Aging*. 1998;19(6):607- 11.
77. Yip AG, Green RC, Huyck M, Cupples LA, Farrer LA, Group MS. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and Alzheimer's disease risk: the MIRAGE Study. *BMC Geriatr*. 2005;5:2.
78. Zhang C, Wang Y, Wang D, Zhang J, Zhang F. NSAID Exposure and Risk of Alzheimer's Disease: An Updated Meta-Analysis From Cohort Studies. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:83.

79. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:575-90.
80. Szczechowiak K, Diniz BS, Leszek J. Diet and Alzheimer's dementia - Nutritional approach to modulate inflammation. *Pharmacol Biochem Behav*. 2019;184:172743.
81. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509-18.
82. Yang H, Chen C. Cyclooxygenase-2 in synaptic signaling. *Curr Pharm Des*. 2008;14(14):1443-51.
83. El-Malah AA, Gineinah MM, Deb PK, Khayyat AN, Bansal M, Venugopala KN, et al. Selective COX-2 Inhibitors: Road from Success to Controversy and the Quest for Repurposing. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(7).
84. Moreno-Fergusson ME, Caez-Ramirez GR, Sotelo-Diaz LI, Sanchez-Herrera B. Nutritional Care for Institutionalized Persons with Dementia: An Integrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(18).
85. Brunstrom M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):28-36.
86. Chrysant SG. The role of angiotensin II receptors in stroke protection. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14(3):202-8.

# Capítulo II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

No contexto da conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, é requerido a realização de um estágio curricular, que constitui o elo de ligação entre os conhecimentos teórico-práticos obtidos durante o período acadêmico e a realidade laboral.

Para além disso, o estágio proporciona a oportunidade de familiarização com o ambiente de trabalho de uma farmácia, entender dinâmicas, rotinas e as responsabilidades inerentes à profissão, oferecendo assim a oportunidade de entender e aplicar princípios éticos e legais relacionados com a dispensa de medicamentos.

A farmácia comunitária, pela sua proximidade e facilidade de acesso assume um papel essencial ao Sistema de Saúde, desempenhando um papel de extrema importância na vida da população.

A manutenção do conhecimento é algo essencial, que envolve estar ciente dos mais recentes desenvolvimentos científicos em medicamentos e terapias, bem como estar em conformidade com as regulamentações que se encontram em constante mudança e que regem o setor farmacêutico e do medicamento. Acompanhar os avanços tecnológicos relacionados aos medicamentos também é algo importante para poder oferecer serviços de qualidade e garantir que a dispensa de medicamentos seja precisa e segura. Além disso, a sua intervenção pode ajudar a evitar erros de medicação e ajudar na melhoria da qualidade de vida dos utentes, oferecendo cuidados de saúde completos e personalizados (87).

Com o passar dos anos, a farmácia comunitária evoluiu e tornou-se parte integrante dos cuidados de saúde, com farmacêuticos a trabalhar lado a lado com outros profissionais de saúde para otimizar regimes terapêuticos e garantir a segurança do paciente. As farmácias comunitárias expandiram os seus serviços para incluir rastreios de saúde, vacinação, gestão de doenças crónicas e aconselhamento sobre saúde.

Neste sentido, realizei o meu estágio curricular na Farmácia dos Pastorinhos, na cidade de Fátima, que decorreu de 6 de fevereiro a 21 de junho, sob orientação do Diretor Técnico, Dr. Jonatas Mangas, com auxílio de toda a equipa, permitiu consolidar e aplicar todos os conceitos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso.

## **2. Organização da Farmácia**

### **2.1 Localização, perfil dos utentes e horário de funcionamento**

A Farmácia dos Pastorinhos, insere-se num grupo de farmácias, o Grupo Sanches, com sede na Farmácia Sanches em Leiria, neste grupo inclui-se ainda a Farmácia Caxarias e a Farmácia Mosteiro localizadas nas vilas de Caxarias e da Batalha, respetivamente.

Situa-se no centro da cidade de Fátima, mais especificamente na Avenida Beato Nuno, numa zona habitacional, perto de várias lojas de comércio local onde estão inseridos diversos espaços de lazer e de restauração, supermercados e com uma relativa proximidade ao Santuário de Nossa Senhora de Fátima.

Os utentes que frequentam a farmácia representam um público bastante heterogêneo, que abrange pessoas de diversas idades e nacionalidades, sendo os idosos a maioria expressiva dos que procuram os serviços da farmácia. Esta diversidade de utentes requer uma abordagem adaptada e atenciosa por parte dos profissionais de saúde que trabalham na farmácia, com o objetivo de atender às necessidades específicas de cada indivíduo.

Para os utentes que visitam a farmácia com relativa frequência e para qualquer um que utilize os serviços da mesma, oferece-se a possibilidade de criar uma ficha de registo na farmácia. Esse registo é bastante útil pois permite aceder ao histórico medicamentoso do paciente e, desse modo, fornecer um acompanhamento terapêutico mais abrangente e preciso. É ainda importante mencionar que este processo é particularmente valioso para muitos utentes que são polimedicados.

Relativamente ao horário da farmácia, encontra-se em funcionamento nos dias úteis das 8h:30m-20h:00m, de forma contínua, aos sábados a farmácia presta serviço das 9h:00m-19h:00m, também de forma interrupta. A prestação de serviços na farmácia aos domingos é realizada com uma programação que alterna entre as diferentes farmácias da cidade de Fátima, em conformidade com um horário estabelecido das 9h:00m às 13h:00m e das 14h:00m às 19h:00m.

Relativamente ao serviço permanente os dias de serviço são determinados em coordenação com as demais farmácias de Fátima. Em serviço permanente a Farmácia dos Pastorinhos encontra-se em funcionamento até às 00h:00m num intervalo de cinco em cinco dias e encontra-se aberta nos feriados em que este serviço lhe é designado.

## **2.2 Espaço físico da farmácia**

### **2.2.1 Espaço exterior**

A Farmácia dos Pastorinhos é facilmente identificável por meio de um letreiro de grande dimensão que exibe o nome da farmácia na fachada de entrada. Além disso, a farmácia é reconhecida pela presença de uma cruz verde iluminada, na qual são exibidas informações relacionadas à temperatura externa, data e horários de funcionamento.

Na entrada da farmácia, há um quadro de informações relativas ao serviço permanente, o nome do diretor técnico, o horário de atendimento e está descrito os serviços disponíveis na farmácia.

A Farmácia dos Pastorinhos tem um forte compromisso com a acessibilidade, garantindo que todas as pessoas, incluindo aquelas com mobilidade reduzida ou portadores de qualquer deficiência, possam aceder facilmente às suas instalações e serviços. Esta abordagem inclusiva reflete-se em vários aspetos do seu espaço.

A entrada da farmácia possui uma suave inclinação que torna a travessia segura e acessível a todos facilitando a entrada e saída de pessoas que usam cadeiras de rodas ou outros equipamentos de mobilidade.

Adicionalmente, a farmácia dispõe de duas montras de vidro, uma na parte da frente e outra na parte de trás da farmácia nas quais são destacados produtos específicos, levando em consideração campanhas vigentes e a estação do ano.

A Farmácia dos Pastorinhos também disponibiliza estacionamento na parte frontal e na parte traseira das suas instalações. Na área posterior da farmácia, opera o *farmadrive*, um serviço que permite aos utentes serem atendidos de maneira rápida, conveniente e prática, sem a necessidade de sair de seus veículos.

### **2.2.2 Espaço interior**

#### **2.2.2.1 Área de atendimento ao público**

Ao atravessar a porta de entrada acede-se a este espaço, uma área com traços modernos, ampla e bem iluminada. Este é o local em que se efetua o atendimento aos utentes, constituído por cinco balcões para esse mesmo efeito.

Cada balcão está equipado com um computador, um leitor de código de barras, uma impressora de faturas e de etiquetas de posologia, uma caixa registadora e por um terminal de multibanco.

Atrás dos balcões, os produtos são rotativos, consoante os interesses da farmácia, a época do ano e campanhas em vigor, aqui encontram-se os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), produtos homeopáticos, produtos fitoterapêuticos e no *cockpit* alguns Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) mais vendidos.

O *cockpit* é um espaço de armazenamento, organizado através de gavetas, nas quais se encontram os MSRM que tem mais rotação. Os contraceptivos orais e medicamentos veterinários também se encontram em gavetas atrás dos balcões.

Nos lineares ao longo da farmácia, encontram-se os produtos de cosmética e dermocosmética, que estão subdivididos por categorias: rosto, corpo e produtos capilares. Também é possível encontrar nos lineares produtos de higiene íntima, bucodentários, de emagrecimento, suplementos alimentares, nutrição infantil, produtos para bebés e pós-parto e dispositivos médicos.

#### **2.2.2.2 Gabinetes**

A farmácia apresenta três gabinetes, sendo dois deles destinados ao utente de forma a permitir a um atendimento privado e personalizado e o terceiro gabinete que se encontra reservado ao diretor técnico.

Um dos gabinetes destinados aos utentes, funciona com o intuito de fazer uma avaliação de alguns parâmetros bioquímicos como a medição da glicémia, perfil lipídico e medição da pressão arterial. Neste gabinete são realizados os testes ao SARS-COVID-2, a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) e a administração de injetáveis.

O outro gabinete é utilizado por outros profissionais de saúde que se deslocam até à farmácia semanalmente ou mensalmente para consultas de podologia, nutrição e consultas de aconselhamento de produtos cosméticos aos clientes da farmácia. Este espaço é também utilizado para se realizar as formações a toda a equipa.

O terceiro gabinete é de acesso restrito aos funcionários da farmácia, destinado à realização de todas as tarefas de Diretor Técnico. Neste sentido, é aqui que se encontra toda a documentação, receitas médicas e faturas de utentes das instituições com que a farmácia colabora.

### **2.2.2.3 Área de Receção das Encomendas**

Este espaço tem como finalidade a receção e a introdução no Sistema Informático (SI) de todas as encomendas que chegam à farmácia quer sejam estas medicamentos, dispositivos médicos, produtos de cosmética, a realização de devoluções e a etiquetagem de MNSRM.

Esta área está equipada com três bancadas, armários, dois computadores, dois leitores de códigos de barras, telefone e uma impressora. Este local tem acesso direto à rua através de uma porta.

Nos armários que se encontram neste espaço é possível consultar todas as notas de encomendas, notas de devoluções, contactos dos armazenistas tudo devidamente organizado por *dossiers*.

### **2.2.2.4 Área de Armazenamento de Medicamentos e Produtos de Saúde**

Relativamente aos medicamentos, maioritariamente os MSRM e alguns MNSRM, podem ser arrumados em dois locais, ambos situados atrás da zona de atendimento.

Primeiramente estes são armazenados nas gavetas por ordem alfabética (de Denominação Comum Internacional (DCI) da substância ativa ou marca), seguindo uma ordem de dosagem e ainda separados consoante a sua forma farmacêutica e via de administração. Nesta área ainda existe um frigorífico utilizado para armazenar insulinas, vacinas e outros medicamentos que necessitem de refrigeração entre os 2°C e os 8°C.

Já relativamente aos produtos de saúde, quer sejam suplementos alimentares, dispositivos médicos, produtos de higiene entre outros produtos, todos eles têm um local específico de arrumação em lineares, gavetas ou em armários.

Quando há um excedente tanto de medicamentos como de produtos de saúde, este excesso é organizado em armários bilaterais com portas deslizantes. Cada uma destas portas encontra-se devidamente identificada consoante a forma farmacêutica. Para uma mais fácil arrumação e identificação estes produtos organizam-se também por uma forma alfabética.

#### **2.2.2.5 Laboratório**

O laboratório tem como principal intuito a preparação de medicamentos manipulados, estando este devidamente equipado e abastecido com todos os materiais essenciais em conformidade com as disposições da Deliberação nº 1500/2044, datada de 7 de dezembro. Este espaço é igualmente provido das matérias-primas necessárias à preparação desses medicamentos (88).

Nos armários existentes no laboratório estão arquivadas as fichas detalhadas dos medicamentos manipulados previamente preparadas, o registo das movimentações das matérias-primas e fichas de segurança correspondentes a essas matérias-primas. As próprias matérias-primas são meticulosamente armazenadas em gavetas designadas para esse fim, juntamente com os recipientes destinados à formulação dos medicamentos manipulados.

No laboratório encontra-se presente um termohigrómetro que desempenha a crucial função de monitorizar e manter sob controlo a temperatura, com o intuito de assegurar que a faixa estabelecida de 15 a 25°C seja estritamente observada. Simultaneamente, esse dispositivo visa manter a humidade num nível aproximado de 55%. É importante ressaltar que os termohigrómetros são submetidos a análises e calibrações anuais, resultando na emissão de um certificado de calibração que atesta a precisão desses instrumentos. Este dispositivo encontra-se também na zona de armazenamento e outro na zona de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) e outro localizado no frigorífico.

Adicionalmente, este mesmo espaço é utilizado para o armazenamento das medicações psicotrópicas, as quais são cuidadosamente dispostas em gavetas específicas com o propósito de garantir a segurança e o controlo adequado dessas substâncias.

#### **2.2.2.6 Copa**

Este espaço é utilizado pela equipa da farmácia para realizar as suas refeições ao longo do dia, por esse mesmo motivo esta dispõe de uma mesa e cadeiras, de uma bancada com lava-louça, frigorífico, micro-ondas e uma máquina de café.

### **2.3 Recursos Humanos**

Os recursos humanos são parte crucial na dinâmica de qualquer estabelecimento. Na Farmácia dos Pastorinhos as responsabilidades de cada um estão bem definidas, para cada tarefa está nomeado um responsável e um substituto para essa função, o que ajuda na organização e no bom funcionamento da farmácia.

A equipa é formada por onze elementos:

- Dr. Jonas Mangas – Diretor Técnico;
- Dr. João Franco – Farmacêutico Adjunto e Substituto;
- Dr.<sup>a</sup> Marylin Sousa – Farmacêutica Substituta;
- Dr.<sup>a</sup> Joana Carvalho – Farmacêutica;
- Dr.<sup>a</sup> Mariana Neves – Farmacêutica;
- Dr.<sup>a</sup> Valentina Reis – Farmacêutica;
- Rute Saraiva – Técnica de Farmácia;
- Patrícia Viegas – Técnica de Farmácia;
- Raquel Silva – Técnica de Farmácia;
- Daniela Pires – Auxiliar de Farmácia;
- Dona Emília – Responsável pela limpeza.

As disposições dos cargos da farmácia visam assegurar a gestão adequada da mesma e a garantia que os serviços de saúde relacionados a medicamentos e produtos farmacêuticos sejam conduzidos por profissionais qualificados. Portanto, a presença de farmacêuticos desempenha um papel central na operação de uma farmácia, de acordo com as regulamentações vigentes.

### **3. Sistema Informático**

A tecnologia é algo fundamental nos tempos atuais, não sendo as farmácias comunitárias exceção na medida em que lidam com uma variedade muito grande de utentes, de medicamentos, de efeitos secundários, interações e contra-indicações que os medicamentos possam estar relacionados.

Portanto, a presença de um *software* capaz de atender a todas as necessidades dos profissionais de saúde, desde a chegada dos medicamentos até sua dispensa, torna-se algo essencial.

A Farmácia dos Pastorinhos está equipada com dois *softwares* de gestão, o Sifarma 2000® e o Sifarma® Módulo Atendimento, ambos desenvolvidos pela *Glintt- Global Intelligent Technologies*

O Sifarma 2000®, o *software* mais antigo e abrangente dos dois, é utilizado para várias funções entre as quais, a receção das encomendas, impressão de etiquetas, para tratar das devoluções aos armazenistas, gestão de faturação, para o controlo de prazos de validade e das vendas suspensas.

Relativamente ao Sifarma®-Atendimento é nele em que é consultado todo o histórico de medicamentos do utente através da sua ficha e no qual é possível acrescentar observações relativas ao doente, como possíveis alergias ou reações adversas prévias. É também através desta plataforma que se faz as reserva de produtos bem como a gestão das mesmas.

Em ambas as plataformas é possível consultar toda a informação científica e detalhada do medicamento em questão e as duas pedem que se faça uma dupla verificação da medicação a dispensar acabando por evitar erros na altura da cedência.

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de me familiarizar com ambos os programas, ampliando deste modo o meu conhecimento sobre as suas diversas funcionalidades e recursos.

## **4. Aprovisionamento e Armazenamento**

Numa farmácia comunitária é essencial assegurar a prestação de um serviço de elevado nível aos utentes. Da mesma forma, é de grande importância considerar a sustentabilidade do estabelecimento. A gestão de *stocks* está muito relacionada com a sustentabilidade de uma farmácia, sendo que para que isso aconteça é imprescindível uma correta elaboração e introdução das encomendas, uma adequada organização dos produtos nos devidos locais, e por fim, uma consideração das validades de cada medicamento.

É de notar que comecei o meu estágio na área de armazenamento, na qual a pouco e pouco fui aprendendo qual era o procedimento e local de arrumação dos MSRM nas gavetas, dos MNSRM, produtos de saúde e cosmética nos lineares e de todo o excedente destes produtos nos deslizantes.

De seguida, estive na parte do aprovisionamento, onde tive a oportunidade de confrontar mais diretamente com a introdução de encomendas, devolução de produtos e das reservas de utentes.

Este início foi importante pois permitiu-me desde cedo localizar qualquer produto na farmácia, ter uma noção do *stock* de alguns produtos e começar a vincular os princípios ativos aos nomes comerciais, o que foi muito útil quando iniciei o processo de atendimento uma vez que me permitiu ser mais rápido e eficiente.

## **4.1 Principais Fornecedores**

Os fornecedores e os distribuidores grossistas são parte fundamental para um bom desempenho da farmácia, sendo que são estes que fazem os medicamentos e os produtos de saúde chegar à farmácia garantindo sempre a sua segurança e o correto acondicionamento dos mesmos.

A escolha de um fornecedor é um dos aspetos essenciais na gestão de uma farmácia. Deste modo, é importante ter em consideração as condições que cada fornecedor apresenta, o período de entrega, o preço de aquisição ou até equacionar mandar vir o produto de outra farmácia pertencente ao grupo, de forma que seja alcançado um trabalho eficiente tendo em consideração a necessidade do utente.

O fornecedor primordial da Farmácia dos Pastorinhos é a Plural+Udifar pois este é o fornecedor que proporciona as condições mais vantajosas e tem ainda a vantagem de fazer duas entregas diárias, de manhã e à tarde, incluindo aos fins de semana. A grande maioria dos MSRM provém deste fornecedor, sendo que os restantes MNSRM, produtos de nutrição infantil, suplementos alimentares, e outros produtos de saúde são analisados consoante os fatores descritos anteriormente em mais dois fornecedores: a Alliance Healthcare, que realiza duas entregas diárias e não realiza entregas aos fins-de-semana e a Cooprofar – Cooperativa dos Proprietários da Farmácia, que só faz entregas na parte da manhã e faz entregas aos fins de semana também neste horário.

Em relação a produtos esgotados, neste caso entra mais um fornecedor em consideração sendo este a Empifarma – Produtos Farmacêuticos.

Também se podem fazer encomendas diretamente aos laboratórios, sendo que neste caso por norma são encomendas de maiores dimensões e a elas estão associadas mais valias para a farmácia, como produtos em bónus ou condições mais elevadas. Este caso aplicase principalmente a produtos sazonais, fraldas, dispositivos médicos mais específicos, produtos de cosmética, entre outros.

## **4.2 Critérios de aquisição de medicamentos e produtos de saúde**

Aquando do processo de aquisição de determinados medicamentos e produtos de saúde são vários os fatores que devem ser equacionados, como a sazonalidade, o histórico de vendas e a rotação do produto, e com base nestes critérios se possa garantir um *stock* adequado à necessidade da população.

Após avaliar os critérios descritos anteriormente, é possível através do SI definir um *stock* mínimo e um *stock* máximo para cada produto, tendo por base a rotação desse

produto na farmácia. Desta forma, é possível efetuar uma melhor gestão do *stock*, o que permite não possuir um excedente demasiado grande do produto, nem uma rotura de *stock*.

Quando um produto estiver abaixo do *stock* mínimo definido, o programa cria automaticamente uma proposta de encomenda numa quantidade necessária para que o *stock* máximo definido seja alcançado.

### **4.3 Realização de encomendas**

Podem ser geradas quatro tipos de encomendas:

- Encomenda diária;
- Encomenda instantânea;
- Encomenda do Projeto Via Verde do Medicamento;
- Encomenda manual;

A encomenda diária é gerada automaticamente pelo SI, mais especificamente pelo Sifarma® 2000, no qual toda a quantidade de produtos que seja inferior ao valor definido para *stock* mínimo vai estar nesta encomenda.

O sistema gera automaticamente uma lista para colmatar as saídas de *stock* para o fornecedor preferencial, sendo que esta lista é verificada e analisada por um colaborador antes de ser enviada para os fornecedores. São realizadas duas encomendas, uma ao final da manhã para ser entregue na parte da tarde e a outra no final da tarde para que seja entregue na manhã do dia seguinte.

A encomenda instantânea, que na sua grande maioria é realizada no decorrer do atendimento, é equacionada quando não há *stock* do produto em questão na farmácia.

Geralmente recorre-se a este tipo de encomendas para poder encomendar diretamente o produto em questão ao fornecedor sendo que com Sifarma® é possível consultar em todos os fornecedores a disponibilidade do produto, o seu preço de custo, os descontos a ele associados e o seu prazo de entrega.

Também nos é dada a informação de quando o fornecedor apresenta um *stock limitado* de unidades no qual o SI indica “Sujeito a rateio”, que por norma demoram dois dias úteis a serem entregues e ainda informa quando o produto se encontra esgotado “não disponível” a letras vermelhas. Normalmente associa-se este tipo de encomendas às reservas dos clientes.

Relativamente à encomenda do Projeto Via Verde, esta é realizada para alguns medicamentos listados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) que costumam ter quantidade escassa no mercado e de máxima importância para a continuidade da terapêutica dos utentes. Esta modalidade de encomenda somente pode ser concretizada quando o fármaco está a ser dispensado sendo necessário fornecer o número da receita médica. De notar que só é permitido requisitar duas unidades de cada referência por receita.

No decorrer do estágio, realizei algumas encomendas deste tipo especialmente na aquisição do Eliquis ®.

Por último quanto à encomenda manual, estas correspondem a todas as encomendas que são realizadas através do telefone ou e-mail, devido à impossibilidade de serem realizadas pelos processos anteriores.

#### **4.4 Receção de Encomendas e Armazenamento**

A receção das encomendas efetua-se duas vezes por dia, a primeira inicia-se por volta das 9h30m e a segunda pelas 17h00m. Todas estas encomendas, chegam à farmácia em baques selados e identificados.

Os produtos de frio são acondicionados da mesma forma, porém dentro de uma caixa térmica com um termoacumulador no interior. Dentro dos baques vêm as faturas identificadas pelo nome do armazenista com o respetivo número da encomenda, sendo que na fatura é possível consultar os baques que pertencem à fatura, o Código Nacional do Produto (CNP) de todos os produtos fornecidos, o Preço de Venda ao Armazenista (PVA), o Preço de Venda à Farmácia (PVF) e a data de validade.

O processo de receção de encomendas é efetuado com o suporte do Sifarma 2000®, no qual se encontram todas as encomendas pendentes com um código interno no separador “Receção de Encomendas”.

A fatura das encomendas vem acompanhada com uma referência para se identificar no SI. Após selecionada a encomenda a introduzir deve ser colocado o número da fatura e o valor associado à mesma, de seguida procede-se à leitura ótica dos produtos utilizando sempre que existente o código bidimensional. Devem ser confirmadas as quantidades enviadas e as que foram faturadas, as condições, o PVF, o Preço de Venda ao Público (PVP), quantidades em bónus e a data de validade.

A data de validade só se altera no sistema assim que se verifique que não há *stock* desse item ou que a validade do produto que estamos a introduzir seja inferior à existente em *stock*.

Em relação a atualizações do PVP só são alteradas no sistema se não existir *stock* desse mesmo produto, caso haja *stock* o PVP só será atualizado quando se escoar todos os produtos com o antigo PVP.

Por vezes, há medicamentos que são encomendados e não são entregues ou não vêm nas quantidades pedidas. Este facto acontece principalmente com os medicamentos esgotados, não disponíveis ou que foram descontinuados.

Para finalizar o processo de introdução da encomenda, os itens que estão esgotados ou em falta devem ser comunicados ao INFARMED, e deve-se transferir estes produtos para outro fornecedor, aquando da introdução da encomenda diária. A introdução da encomenda é impressa e agrafada à fatura, de seguida organizam-se todas as introduções consoante o fornecedor para posterior envio para a contabilidade.

As primeiras encomendas a serem introduzidas são as instantâneas, pois grande parte delas são reservas de clientes, e por isso são as encomendas que se dá prioridade.

De seguida, são introduzidas as encomendas manuais, depois são rececionadas as encomendas feitas através da Via Verde e por fim as encomendas diárias.

Quando se finaliza o processo de introdução, os produtos introduzidos ficam imediatamente disponíveis no *stock* da farmácia. De seguida os produtos seguem para a área de armazenamento, onde se procede à devida organização, repondo-se primeiramente consoante as validades e nos casos dos produtos com novo PVP certificar que não há produtos nos excessos com o PVP antigo antes de repor no local.

## **4.5 Margens de Comercialização**

O PVP consiste em vários elementos, conforme estipulado no Artigo 9º do Decreto-Lei nº 97/2015, datado de 1 de junho. Estes elementos incluem o PVA, as margens de distribuição do retalhista e do distribuidor grossista, a taxa aplicada sobre a comercialização do medicamento e o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) ao qual o produto está sujeito, juntamente com a margem de lucro estabelecida por lei para a farmácia (89).

No entanto, é fundamental seguir diretrizes específicas ao definir o PVP para um medicamento, conforme estipulado no Artigo 10º do Decreto-Lei mencionado anteriormente.

Os PVPs atribuídos a medicamentos, formas farmacêuticas ou dosagens que ainda não foram introduzidos no mercado em Portugal não podem exceder a média dos PVPs em vigor para o mesmo medicamento ou especialidade farmacêutica idêntica ou substancialmente semelhante em países de referência.

No caso de medicamentos genéricos, o PVP é calculado com base em uma percentagem relativa ao PVP do medicamento de referência em Portugal (89).

## **4.6 Controlo de Prazos de Validade**

O controlo dos prazos de validade representa uma função de extrema relevância na gestão eficaz dos *stocks* em uma farmácia comunitária. Em conjunto com o processo de inventário, essa prática garante uma dispensa responsável de todos os produtos, elevando substancialmente a segurança no momento da entrega ao utente, assegurando que nenhum item fora do prazo é fornecido.

Mensalmente é realizada uma vistoria para garantir o cumprimento rigoroso desse processo. Na última semana do mês, com o apoio do sistema informático, é gerada uma relação abrangente de todos os produtos cuja validade expira nos próximos seis meses. Essa listagem abrange o CNP, a designação do produto e o seu respetivo stock atual na farmácia, bem como a data de validade mais próxima.

Tendo por base essa listagem, procede-se a uma verificação física minuciosa dos produtos, focando na data de validade e na quantidade disponível. Todos os itens cuja validade se encontra dentro do prazo de seis meses são cuidadosamente retirados e transferidos para a área de *BackOffice*.

Posteriormente, inicia-se uma avaliação criteriosa para averiguar se os produtos podem ser devolvidos, caso seja viável, e aqueles que permanecem seguros para dispensa aos utentes, estes são colocados em locais de fácil acesso, priorizando a sua entrega. Somente após essa dispensa são considerados os produtos com datas de validade mais distantes.

Este processo meticuloso garante não apenas a conformidade com os prazos de validade, mas também a maximização da segurança do paciente e a eficiência na gestão dos recursos farmacêuticos.

## **4.7 Devolução aos armazenistas**

Na Farmácia dos Pastorinhos, diversas circunstâncias podem levar à devolução de medicamentos ou produtos de saúde, tais como prazos de validade reduzidos, danos nos produtos, troca de produtos, erros na faturação, entre outras situações. Ao efetuar uma devolução, o colaborador encarregue desta tarefa deve gerar uma nota de devolução por meio do Sifarma 2000®.

Na nota de devolução é essencial incluir informações detalhadas, como a identificação do armazenista, o número da fatura na qual o produto foi originalmente faturado, o motivo da devolução, uma descrição do produto e o seu preço de custo. É fundamental que esse procedimento seja realizado dentro de um prazo relativamente curto, uma vez que os fornecedores estabelecem limites temporais para aceitar devoluções.

Os produtos devolvidos são acondicionados em embalagens seladas, acompanhados pela nota de devolução devidamente emitida em triplicado. Todas as cópias são carimbadas e assinadas pela pessoa encarregada da devolução.

O documento original e a cópia seguem com os produtos de volta ao fornecedor, enquanto o triplicado é assinado e rubricado por um funcionário da empresa encarregada das entregas, que efetua a recolha das devoluções. Essa cópia triplicada permanece na farmácia, arquivada num *dossier* específico organizado por diferentes distribuidores.

## **4.8 VALORMED**

A VALORMED é uma organização sem fins lucrativos que opera em Portugal e tem como principal responsabilidade a gestão adequada dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso ou com prazo de validade expirado, que têm origem em contextos domésticos. Fundada em 2001, a VALORMED atua como um sistema integrado de gestão de resíduos, sendo uma parte essencial do sistema de saúde e do sistema de gestão de resíduos em Portugal (90).

A entidade disponibiliza recipientes em cartão, nas farmácias e hospitais, onde os utentes podem descartar embalagens vazias e medicamentos que não serão mais utilizados. Esses pontos de recolha garantem que esses resíduos sejam recolhidos e devidamente tratados, evitando a sua mistura com outros tipos de resíduos.

Esta abordagem de recolha seletiva visa promover a gestão adequada dos resíduos farmacêuticos, garantindo a sua eliminação correta e segura. Ao disponibilizar esses

pontos de recolha em estabelecimentos de saúde, a VALORMED facilita o processo de descarte apropriado para os utilizadores, contribuindo para a prevenção da poluição ambiental e para a promoção da saúde pública.

Após serem recolhidos os resíduos são submetidos a processos de valorização, tais como a reciclagem das embalagens ou a incineração controlada dos medicamentos. Esses processos visam garantir a eliminação apropriada dos produtos químicos presentes nos resíduos.

## **5. Interação farmacêutico-utente-medicamento**

O farmacêutico atua como um elo importante entre os utentes e os profissionais de saúde, garantindo assim a segurança e eficácia dos tratamentos farmacológicos que estão comprometidos com a promoção da saúde pública. É ainda da sua responsabilidade a consciencialização para o uso racional dos medicamentos, trabalhando em estreita colaboração com outros profissionais de saúde para oferecer um cuidado integrado e de qualidade à comunidade.

Para além disto, o farmacêutico desempenha um papel ativo na promoção de práticas saudáveis, fornecendo orientações e educando os utentes sobre a importância de cuidar da sua saúde que fornece informações precisas sobre os medicamentos prescritos, orienta sobre a posologia correta e possíveis efeitos colaterais.

Estes profissionais apresentam ainda um papel importante relativo à automedicação irresponsável, fornecendo sempre um aconselhamento personalizado e caso seja necessário um reencaminhamento para o atendimento médico.

As responsabilidades inerentes aos cargos dos farmacêuticos na supervisão dos sistemas de qualidade em todas as fases do medicamento exigem que o INFARMED seja informado, por meio de um registo profissional, sobre os farmacêuticos que assumem a responsabilidade técnica pelos atos relacionados ao exercício da atividade farmacêutica na área dos medicamentos (91).

### **5.1 Atendimento ao público**

A cedência de medicamentos é uma responsabilidade profissional do farmacêutico que após avaliação da medicação, fornece os medicamentos ou outras substâncias medicamentosas aos utentes mediante prescrição médica, automedicação ou por recomendação direta do farmacêutico, sempre acompanhado de informações essenciais para garantir o seu uso adequado (87).

A comunicação com a população é algo crucial, dado que é de extrema importância que o utente saia da farmácia totalmente esclarecido e que entenda a posologia da medicação, para que efeito a toma e as recomendações devidas para o seu caso em específico. Para isso deve-se considerar alguns pontos importantes como a prestação de informações relevantes e confiáveis, um conhecimento teórico atualizado, relativamente a terapias e diretrizes clínicas mais recentes, que garanta que as informações fornecidas sejam precisas.

No atendimento ao público é importante ter uma comunicação clara e objetiva, empatia, respeito, privacidade e confidencialidade para com o utente, orientação personalizada, adaptação das informações às necessidades de cada paciente, especialmente os idosos pois as capacidades auditivas, visuais e cognitivas podem estar modificadas e por fim, estar disponíveis para esclarecer dúvidas que possam surgir por parte do utente.

Durante o estágio antes de iniciar o atendimento ao público tive a oportunidade de poder observar atendimentos realizados pelos profissionais de saúde da farmácia e ir aprendendo com eles. Nesta fase aprendi como abordar os utentes, todo o passo a passo de como iniciar e terminar o atendimento, consultar o histórico medicamentoso, impressão de etiquetas de posologia, preparação de antibióticos entre muitas outras coisas.

## **5.2 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)**

A dispensa de MSRM está relacionada com a presença de uma prescrição médica, que pode ser apresentada em formato físico ou eletrónico. Atualmente, existem três tipos de receitas possíveis: prescrições manuais em papel, receitas eletrónicas materializadas e receitas eletrónicas desmaterializadas.

### **5.2.1 Receitas Manuais**

De todos os tipos de receitas, a receita manual é aquela que requer uma atenção redobrada uma vez que é o tipo de receita mais propícia a que ocorram erros na sua dispensa como por exemplo dificuldade de interpretação da caligrafia do prescriptor, nas dosagens e nas posologias.

Este tipo de receitas só poderá ser prescrito em situações legalmente descritas no artigo 8º da portaria nº 224/2025, de 27 de julho. Caso o médico prescriptor não consiga prescrever uma receita eletrónica deverá apresentar uma das seguintes justificações:

falência informática; inadaptação do prescriptor; prescrição no domicílio ou limite de prescrição até quarenta receitas por mês (92).

Este tipo de receitas tem caído muito em desuso devido ao facto do Serviço Nacional de Saúde (SNS) querer promover a prescrição desmaterializada das receitas, que para além da redução dos erros e de ser um processo mais rápido e eficiente, promove a sustentabilidade ambiental.

A receita manual deve seguir uma série de regras para que possa ser válida quando apresentada na farmácia. Segundo o artigo 12º da Portariaº224/2015, de 27 de julho, para uma receita manual ser válida tem de estar presente (92):

- Vinheta e assinatura do médico prescriptor;
- Nome do utente e o seu número de utente;
- Data em que a receita foi prescrita;
- Número de embalagens, a dosagem, dimensão da caixa do medicamento e respetiva posologia;
- Assinatura do médico que fez a prescrição;
- Entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, quando aplicável;
- Justificação da prescrição manual;
- Vinheta identificativa do local da prescrição, se aplicável;
- Especialidade médica, se aplicável e contacto telefónico do prescrito.

É fundamental enfatizar que as receitas devem ser preenchidas de forma precisa, sem rasuras, caligrafias variadas, ou uso de canetas diferentes, e não podem ser escritas a lápis. Qualquer violação dessas diretrizes resultará na não participação das receitas.

É ainda importante referir que esta receita possui validade de trinta dias após a prescrição e terá de ser dispensada na sua totalidade uma vez que não é renovável. Ainda existe limitações relativas às quantidades de embalagens e quantidade de medicamentos distintos que podem ser prescritos.

Na receita manual podem ser prescritos até quatro medicamentos diferentes, com diferentes substâncias ativas, dosagem, forma farmacêutica ou agrupamento de forma farmacêutica, sendo que no total da receita podem apenas constar quatro embalagens

por receita. No máximo, podem ser prescritas duas embalagens por medicamento. Já no caso de se tratar de medicamentos apresentados sob a forma unitária, podem ser prescritas quatro embalagens desse mesmo medicamento (93).

O número de embalagens prescritas deve constar em cardinal e por extenso. Adicionalmente, na ausência de especificação por parte do médico quanto à apresentação, a prática é dispensar a menor dosagem disponível e a embalagem de menor tamanho.

Durante o meu estágio deparei-me diversas vezes com este tipo de receitas, sendo que de forma a não cometer erros na dispensa, certificamo-nos com dois ou três profissionais de saúde para ter a certeza de que todos compreendem o mesmo que está descrito na receita. Quem processa a receita, deve efetuar uma rubrica, carimbar e datar no verso. Todas as receitas manuais são conferidas no fim de cada dia e no final de cada mês por um farmacêutico diferente.

### **5.2.2 Receita Eletrónica Materializada**

Este tipo de receita tem muitas similaridades com a receita manual sendo a assinatura do médico prescriptor obrigatória e manuscrita. Neste tipo de receita as prescrições têm validade de doze meses após a data da sua prescrição, e esta pode ser renovável com uma validade de doze meses.

Pode conter até 3 vias, sendo que cada uma deve ser identificada e impressa, sendo que esta situação é apenas destinada a um tratamento de longa duração. Em cada receita podem apenas ser prescritos quatro medicamentos diferentes, num total de quatro embalagens por receita e num máximo de duas embalagens por medicamento. Quando é prescrito em embalagem unitária podem ser prescritas quatro embalagens desse mesmo medicamento ou até doze embalagens se se tratar de um tratamento de longa duração (divido em três vias) (93).

Quando estamos perante uma receita eletrónica materializada, notamos que esta é impressa e dividida em duas partes distintas: uma que corresponde à prescrição médica e a outra que serve como guia de tratamento para o utente.

### **5.2.3 Receita Eletrónica Desmaterializada**

Estas constituem as receitas que são mais frequentes na farmácia, sendo que podem ser apresentadas através de uma mensagem enviada pelo SNS, no qual consta o número da receita, código de dispensa e o código de opção. Em alternativa, pode ser apresentado o

guia de tratamento cedido pelo médico prescrito em papel ou através da aplicação do SNS.

Cada linha de prescrição pode conter um máximo de duas embalagens de medicamentos, sendo estas destinados a tratamentos de curta ou média duração, ou seis embalagens destinados a tratamentos de longa duração, com uma validade de doze meses, contada a partir do dia seguinte da data de emissão da receita. No caso de ser sob forma de embalagem unitária podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento ou até doze embalagens o caso de medicação de longa duração.

Excecionalmente, o médico prescritor pode realizar prescrições com número de embalagem superior aos mencionados anteriormente, utilizando uma das seguintes justificações: doente crónico estabilizado, posologia, ausência prolongada do país ou outra (93).

### **5.3 Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos**

São uma categoria específica de medicamentos que contêm substâncias que afetam o sistema nervoso central e, portanto, têm um potencial para causar dependência, abuso ou efeitos psicoativos.

Devido a estes efeitos estes medicamentos exigem um maior controlo para garantir que são utilizados, prescritos e dispensados de forma segura, minimizando o risco de abuso, dependência e uso indevido. É importante prestar especial atenção a medicamentos pertencentes a essas classes farmacológicas em todas as etapas do seu ciclo, desde o momento em que são recebidos, até ao momento em que são dispensados aos utentes.

Os medicamentos que possuem substâncias ativas estupefacientes ou psicotrópicas, conforme definido nas tabelas I e II anexas ao Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de janeiro alterado pela Lei n.º 77/2014, de 11 de novembro e no artigo 86º do Decreto Regulamentar n.º61/94, de 12 de outubro. O objetivo é assegurar que esses medicamentos sejam utilizados apenas quando clinicamente necessários e sob supervisão adequada, de acordo com as regulamentações estabelecidas pelos decretos mencionados (94) (95) (96).

Numa dispensa de psicotrópicos é requerido que se faça a identificação do utente e do adquirente, que pode ou não ser a mesma pessoa. Para identificar o utente é necessário o seu nome, morada e código-postal, já em relação ao adquirente é preciso o nome, morada, código postal, número de um documento válido (cartão de cidadão, passaporte ou carta de condução), prazo de validade desse documento e idade.

Através do Sifarma®, é possível emitir o registo de saída de psicotrópico e estupefacientes da farmácia mensalmente, que devem ser confirmados com o talão de registo de saída, que são disponibilizados no final da dispensa e posteriormente devem ser enviados ao INFARMED por via *e-mail*.

## **5.4 Vendas Suspensas**

Uma venda suspensa é uma venda de um MSRM sem a apresentação da mesma que se destina a situações específicas, como a falta de medicação por parte de um utente que não lhe foi possível obter uma receita.

Este processo não se aplica a todos os utentes, estando apenas ao alcance de utentes habituais com ficha na farmácia atualizada e com histórico dessa medicação. Ao dispor desta informação, temos acesso à dosagem e ao laboratório que já é costume o utente realizar, finalizando a venda suspensa seguido da impressão do talão.

Em termos de pagamento, há diversas modalidades que podem ocorrer, a mais comum é o utente pagar o medicamento na sua totalidade, ou seja sem a comparticipação. Desta forma, quando a receita for apresentada na farmácia, regulariza-se a venda suspensa e ser-lhe-á devolvido o valor da comparticipação.

Em alternativa a esta situação, pode efetuar-se um crédito, ou seja, o utente leva o medicamento e não o paga no momento e quando trouxer a receita, paga o medicamento em dívida e regulariza-se a quantidade de medicamentos disponíveis na receita. É de destacar que esta última opção só é facultada a utentes fiéis e habituais.

## **5.5 Regimes de comparticipação**

O SNS possui diferentes regimes de comparticipação, que determinam o nível de cobertura e reembolso dos medicamentos. Os escalões variam consoante as indicações terapêuticas do medicamento e a sua utilização, as entidades que o prescrevem e o consumo adicional para utentes com determinada patologia caso não estejam incluídos na lista de medicamentos considerado imprescindíveis em termos de sustentação de vida.

Além do SNS, existem outros subsistemas de saúde em Portugal, que podem atuar como complementos e participar uma percentagem adicional dos medicamentos, de acordo com acordos estabelecidos, como as companhias de seguros, o Sindicato dos bancários, a Caixa Geral de Depósitos, entre outros.

Para terem acesso a esta comparticipação adicional o utente deve apresentar o cartão comprovativo, e no fim do atendimento deve assinar o comprovativo de como lhe foi cedido os medicamentos, de forma que, a companhia de seguros ou outra entidade em questão, efetuar o pagamento da comparticipação à farmácia.

No decorrer do estágio foi-me alertado para o caso do Betmiga®, um medicamento que não é comparticipado pelo SNS. Neste caso é o próprio laboratório que permite obter essa comparticipação,

## **5.6 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)**

Os MNSRM são destinados ao tratamento de problemas de saúde leves e podem ser adquiridos nas farmácias ou parafarmácias sem a necessidade de uma receita médica.

Os MNSRM são selecionados com base em critérios específicos que determinam a sua segurança e eficácia quando utilizados sem supervisão médica. Geralmente, esses medicamentos são indicados para o alívio de sintomas comuns, como dores de cabeça, febre, tosse, dores musculares, entre outros.

A dispensa de MNSRM é regulamentada por autoridades de saúde competentes, que estabelecem quais medicamentos podem ser disponibilizados dessa forma. Esses medicamentos são submetidos a testes rigorosos e análises científicas para garantir que sejam seguros para o uso sem a prescrição de um médico (97).

Os farmacêuticos e outros profissionais de saúde devem fornecer as informações e orientações necessárias durante o processo de dispensa de MNSRM e para isso é fundamental que os utentes sigam estas recomendações, de modo a poder garantir uma utilização mais segura e eficaz.

Os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica Exclusivos de Farmácia (MNSRM-EF) são uma categoria específica de medicamentos que podem ser adquiridos somente em farmácias, sem a necessidade de prescrição médica. São uma categoria especial que requer a intervenção e orientação direta do farmacêutico durante a sua dispensa. Essa abordagem tem como objetivo garantir o uso correto e seguro desses medicamentos, proporcionando aos utentes acesso a tratamentos eficazes e seguros para problemas de saúde leves (98).

Durante o estágio nestas situações procurava recolher a maior informação possível para poder realizar o meu aconselhamento, tendo por base os sintomas relacionados, duração dos mesmos, sobre a existência de alguma patologia, medicação habitual.

Grande parte do tempo em que estive no atendimento foi realizado na época da Primavera em que muitos casos eram relativos a alergias sazonais e picadas de insetos.

Posto isto, consegui estar em contacto com uma grande variedade de produtos, como por exemplo, o Telfast®, o Fenistil® e a sua variedade de formas farmacêuticas, vários descongestionantes nasais como o Vibrocil® e o Nasorhinathiol® entre muitos outros.

## **5.7 Automedicação**

A automedicação está associada ao uso de MNSRM. É importante referir que, embora a automedicação possa ser comum em situações leves e autolimitadas, existem riscos associados, como o diagnóstico incorreto, a dosagem inadequada, a falta de informações relevantes e os possíveis efeitos secundários indesejados (99).

As situações passíveis de automedicação estão previstas no Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho (100). Nas situações que não estão descritas no despacho anterior, encaminhar o utente para um médico é essencial para que o paciente receba uma avaliação completa da sua condição de saúde e possa obter um diagnóstico preciso e, por conseguinte, seja submetido a um tratamento apropriado.

Tanto o farmacêutico como os outros profissionais de saúde têm um papel importante em situações de automedicação, podendo fornecer informações úteis sobre o uso adequado dos medicamentos, como a dosagem, a posologia, a duração do tratamento e apresentar medidas não farmacológicas.

Por isso é fundamental aquando da dispensa de MNSRM passar o máximo de informação possível sobre como fazer a toma, em que condições e em que situações a deve fazer caso seja novamente necessário.

Relativamente à minha experiência no estágio, pude constatar um grande número de pedidos de MNSRM para automedicação, a grande maioria sem orientação de um profissional de saúde. Em todas estas situações, procurei entender a razão do pedido e a quem se destinava. Iniciei diálogos com os utentes, fazendo perguntas relevantes para fornecer aconselhamento adequado.

## **5.8 Farmacovigilância**

A farmacovigilância tem como propósito a detecção, compreensão e prevenção dos efeitos adversos dos medicamentos ou outros possíveis problemas que advenham de produtos terapêuticos, com o objetivo de garantir segurança em relação aos mesmos. (101) Neste sentido, destaca-se o papel fundamental do farmacêutico comunitário na farmacovigilância dada a proximidade existente entre o farmacêutico e o utente, sendo este o responsável por monitorar e relatar as reações adversas a medicamentos (RAM). Desta forma, podemos destacar a farmacovigilância como a recolha de informações sobre reações adversas, falta de eficácia, erros de medição, entre outros problemas. (101)

A notificação de RAM pode ser efetuada por diferentes partes às autoridades competentes, estando incluídos assim os profissionais de saúde, qualquer cidadão ou até mesmo o paciente que sofreu a reação. A comunicação deve ser efetuada através do Portal RAM, que se encontra no site do INFARMED e devem ser preenchidos vários campos como por exemplo a descrição e evolução do RAM, informações sobre o utente, medicação em causa e o número de lote.

De seguida, esses mesmos dados são transferidos para o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF). Este sistema foi implementado em 1992 em Portugal, dada a necessidade existente em controlar as reações adversas, com o propósito de verificar a segurança de continuar a comercializar certo tipo de medicamento. (102)

Durante o meu estágio, não tive a oportunidade de efetuar nenhuma notificação RAM, contudo durante as minhas interações com os utentes, prestei sempre atenção a qualquer possibilidade de existência do mesmo.

## **6. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde**

As farmácias de oficina têm a capacidade de disponibilizar uma variedade de produtos que vão além dos medicamentos. Estes produtos englobam uma ampla gama de categorias e incluem:

- Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene;
- Dispositivos médicos;
- Suplementos alimentares;
- Produtos fitoterapêuticos;

- Produtos dietéticos e de alimentação especial e infantil;
- Medicamentos e produtos veterinários, entre outros.

## **6.1 Produtos de dermocosmética, cosmética e higiene**

O produto cosmético é qualquer substância ou mistura de substâncias que têm como finalidade entrar em contato com a superfície externa do corpo humano, como a pele, cabelo, unhas, lábios e órgãos genitais externos que tem como objetivo limpar, perfumar, melhorar a aparência, proteger, manter em bom estado ou neutralizar os odores corporais (103) (104).

A indústria cosmética abrange uma ampla gama de produtos, que se dividem em duas categorias principais: produtos de higiene corporal e produtos de beleza.

Estes produtos encontram-se nos lineares da farmácia, organizados pelas diversas marcas para bebê, homem e mulher e organizados por uma lógica consoante o problema ou tipo de pele. Esta disposição é muito vantajosa tanto para o utente como para quem está a efetuar o atendimento tornando mais fácil encontrar os produtos e mostrar as diversas gamas e marcas de forma a tornar o atendimento mais eficiente.

Foi no campo da dermocosmética e da cosmética, que senti maiores dificuldades, deste modo tive a oportunidade durante o estágio de frequentar algumas formações que me auxiliaram bastante na hora do atendimento e deste modo evoluir nestas áreas.

## **6.2 Dispositivos médicos**

Um dispositivo médico define-se como sendo “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- iv) Controlo da concepção” (105).

Ao longo do estágio, trabalhar com termômetros, medidores de pressão arterial, nebulizadores e inaladores entre outros dispositivos ensinou-me a comunicar informações claras aos utentes, ajudando-os a usá-los de uma forma correta e segura.

### **6.3 Suplementos alimentares e Produtos fitoterapêuticos**

Os suplementos alimentares são produtos que complementam ou suplementam a dieta normal, fornecendo fontes concentradas de determinadas substâncias com efeito nutricional ou fisiológico. São comercializados em forma doseada, como cápsulas, pastilhas, comprimidos, saquetas de pó ou ampolas. Estes são destinados a serem tomados em unidades medidas de quantidade reduzida para auxiliar na obtenção de nutrientes específicos ou benefícios para a saúde.

Embora não substituam uma alimentação completa, podem contribuir para o bem-estar físico e psicológico dos utentes. No entanto, é importante usar suplementos com responsabilidade e sob orientação profissional.

Durante o meu estágio pude observar que vários utentes procuram estes como forma de complementar a dieta, aumentar o desempenho mental e psicológico, atenuar desequilíbrios causados pelo stress, fadiga e má alimentação.

Entende-se por medicamento à base de plantas como “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”, como descrito Decreto-lei nº 176/2006 de 30 de agosto (106).

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de frequentar uma formação da Arkopharma®, um laboratório de medicamentos e suplementos alimentares à base de plantas que me deu a conhecer o seu vasto catálogo de produtos como por exemplo as de uva-ursina para o normal funcionamento do trato urinário e de mariano para a desintoxicação hepática. Para situações de hematomas aconselhava gel à base de arnica como o Arnigel® ou o Arnidol® em formato de *stick* entre muitas outras situações.

### **6.4 Produtos dietéticos e de alimentação especial e infantil**

Estes produtos são desenvolvidos para atender às necessidades de grupos que requerem cuidados alimentares especiais devido às suas condições fisiológicas ou estágios específicos da vida.

Eles são formulados para fornecer os nutrientes essenciais necessários, de modo a garantir uma nutrição adequada e promover a saúde em situações em que as dietas convencionais podem não ser suficientes ou não serem bem absorvidas pelo organismo, como são os casos dos bebés e dos idosos.

No meu estágio deparei-me diversas vezes com estas situações, com produtos dietéticos não tanto, uma vez que a farmácia dispõe de consultas de nutrição, porém estive em bastante contacto com os leites de alimentação das diversas gamas da Nestlé®, da Nutribén® e da Aptamil® assim como papas para bebé.

Também tive a oportunidade de aconselhar vários produtos da Fressubin® e da Resource® que são projetados para complementar a dieta e fornecer nutrientes adicionais, ajudando a melhorar a nutrição e a saúde geral dos indivíduos. Estão disponíveis vários sabores destes produtos e há uma gama específica para os diabéticos. A gama Resource® dispõe de duas composições, em formato líquido e em creme.

A Resource® dispõe de um produto muito interessante, o Resource® Arginaid que contém arginina como ingrediente principal que é muito importante para o sistema imunológico e para a prevenção e cicatrização de úlceras.

Uma situação que me ocorreu durante o meu estágio foi um caso de um senhor que iria realizar um exame de colonoscopia e estava preocupado com as restrições alimentares que um exame de colonoscopia requer e com o esforço físico que exercia na sua profissão. Aproveitei a situação para aconselhar os Resource® Protein que é um complemento hiperproteico que pode ser utilizado em colonoscopia, exceto no dia do exame, que fornece energia, proteínas, vitaminas e minerais para uma alimentação completa.

## **6.5 Medicamentos e Produtos Veterinários**

Os utentes podem-se dirigir à farmácia e apresentar uma receita de medicina veterinária para aquisição de um MSRM, nesta situação deve-se tirar uma fotocópia da receita para entregar ao utente uma vez que a original fica na farmácia agrafada à respetiva fatura e arquiva-se num dossier destinado a estas situações.

Essa medida é adotada para comprovar que a dispensa do medicamento veterinário está de acordo com as normas e regulamentações vigentes. Assim, ao receber receitas de medicina veterinária para MSRM, a farmácia mantém um registo completo e organizado para garantir a conformidade e transparência na dispensa desses medicamentos, em concordância com as normas e regulamentos aplicáveis.

Na farmácia dos Pastorinhos foram várias as vezes que dispensei receitas de medicina veterinárias e desparasitantes externos e internos, principalmente. Ao dispensar estes desparasitantes tem de se ter em especial atenção o peso do animal, pois os desparasitantes estão padronizados segundo o peso do animal.

## **7. Preparação de Medicamentos**

### **7.1 Medicamentos Manipulados**

Segundo a Portaria nº594/2004, de 2 de junho, os medicamentos manipulados podem ser categorizados em duas classificações principais: fórmulas magistrais e preparados oficinais (107).

As fórmulas magistrais são medicamentos preparados de acordo com uma receita médica específica para atender às necessidades de um paciente em particular. Os preparados oficinais são medicamentos manipulados que seguem indicações descritas em uma Farmacopeia ou Formulário oficial (108).

Os medicamentos manipulados são personalizados de acordo com a prescrição médica e devem ter a indicação “manipulado”. A farmácia deve seguir as Boas Práticas de Fabrico de Manipulados para garantir a qualidade e segurança dos medicamentos preparados. Além disso, todas as matérias-primas utilizadas devem cumprir os padrões estabelecidos nas farmacopeias, o que é verificado através dos certificados de análise fornecidos pelos fornecedores. Isso assegura que os medicamentos manipulados atendam aos mais altos padrões de qualidade e eficácia (87).

Na farmácia dos Pastorinhos tive a oportunidade de realizar uma suspensão oral de nitrofurantuína, um manipulado que já é recorrente fazer para medicação habitual de um utente.

As fichas de preparação já se encontram pré-preenchidas com os cálculos das substâncias ativas e preço e com o procedimento da realização do manipulado, nesta ficha tinha de rubricar o passo a passo do procedimento, datar, indicar o lote do medicamento manipulado, a quantidade das substâncias ativas e respetivos lotes, características organoléticas, dados do utente e do médico prescritor e acondicionar.

Esta ficha de preparação era também assinada por um farmacêutico supervisor e pelo diretor técnico. Relativamente ao rótulo do manipulado, também este já estava pré-preenchido apenas tinha de indicar o lote do manipulado e a data de preparação do mesmo.

Outro manipulado que realizei foi a preparação de uma fórmula magistral de pomada salicilada a 5% contendo ácido salicílico e vaselina (qbp 100g). Como era uma pomada composta por 5% de ácido salicílico, a esta concentração o ácido salicílico possui propriedades queratolíticas, com isto poderíamos inferir que seria para um tratamento de possíveis calosidades, verrugas ou acne, por exemplo.

## **7.2 Preparações Extemporâneas**

As preparações extemporâneas não podem ser mantidas na sua forma final pronta para uso por muito tempo devido à sua baixa estabilidade. Assim, é necessário prepará-las no momento da dispensa, seguindo as instruções adequadas para garantir a sua eficácia e segurança.

Durante o período do meu estágio, tive a oportunidade de realizar a reconstituição de várias preparações extemporâneas, com destaque para antibióticos de uso pediátrico, como o Clavamox®, Betamox®, Klacid® entre outras preparações. Essas preparações eram realizadas no laboratório, com a utilização de água purificada.

O procedimento envolve a libertação do pó que frequentemente estava aglomerado no fundo do frasco após a sua abertura. Em seguida, era adicionada água purificada, ocupando aproximadamente dois terços do volume total, e procedia-se à agitação vigorosa. Posteriormente, completava-se o volume da preparação com água purificada e realizava-se nova agitação.

Durante o processo de dispensa, enfatizava sempre para importância da validade da preparação, as condições adequadas de armazenamento e a necessidade de agitar bem o frasco antes da administração.

## **8. Outros Cuidados de Saúde**

Com o intuito de promover o bem-estar dos utentes, as farmácias têm a capacidade de disponibilizar uma gama diversificada de serviços, que incluem a avaliação de parâmetros bioquímicos. Os farmacêuticos devem possuir a formação adequada para fornecer cuidados adicionais relacionados à saúde.

A Farmácia dos Pastorinhos disponibiliza uma ampla gama de serviços aos utentes, que incluem a medição da pressão arterial, a análise de parâmetros bioquímicos, consultas de nutrição, serviços de podologia, consultas para aconselhamento cosmético, consultas farmacêuticas e outras intervenções voltadas para a saúde e o bem-estar.

## 8.1 Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos

### 8.1.1 Pressão Arterial

Durante o meu estágio, este foi o serviço que mais frequentemente me foi solicitado. Muitos destes pedidos eram com o intuito de os utentes poderem acompanhar os seus valores de pressão ao longo do tempo e registá-los para futuras consultas médicas.

A Hipertensão Arterial (HTA) é definida como a condição na qual a pressão sanguínea exerce uma força excessiva nas paredes das artérias, ultrapassando os valores considerados normais, com uma leitura sistólica igual ou superior a 140 mmHg e uma leitura diastólica igual ou superior a 90 mmHg. (109) Os valores de referência para a HTA encontram-se na Tabela 12.

Antes de proceder à medição da pressão arterial, é essencial recolher algumas informações relevantes que incluem saber se o paciente se envolveu em alguma atividade física, como caminhadas, ou fez algum esforço físico recente e é importante verificar se o paciente fumou ou consumiu café nos últimos 30 minutos.

Se a resposta for positiva para qualquer um desses pontos, é fundamental adotar medidas adicionais. Nestes casos, é aconselhável que o paciente descanse por um período antes da medição da pressão arterial, com o objetivo de obter leituras o mais precisas possível.

Na Farmácia dos Pastorinhos, esta medição é realizada com o auxílio a um esfigmomanómetro digital, antes de começar a medição é solicitado ao paciente que esteja em um estado de repouso, relaxado e que evite falar durante o processo, para resultados mais precisos.

**Tabela 12 - Valores de referência para a HTA. Adaptado de (100).**

<b>Grau de HTA</b>	<b>Valores de PAS (mmHg)</b>		<b>Valores de PAD (mmHg)</b>
<b>Ótima</b>	<120	e	<80
<b>Normal</b>	120-129	e/ou	80-84
<b>Normal Alta</b>	130-139	e/ou	85-89
<b>HTA Grau I</b>	140-159	e/ou	90-99
<b>HTA Grau II</b>	160-179	e/ou	100-109
<b>HTA Grau III</b>	≥180	e/ou	≥110
<b>Hipertensão Sistólica Isolada</b>	≥140	e	<90

Depois de ser realizada a medição, o farmacêutico deve dar o seu parecer relativamente aos resultados obtidos. Caso o paciente apresente valores de pressão arterial elevados, a medição deve ser repetida após 5 minutos.

Se a pressão continuar alta, o paciente deve ser aconselhado a retornar à farmácia em outro momento do dia ou no dia seguinte para uma nova medição. Alternativamente, pode ser encaminhado ao médico, dependendo da avaliação da situação.

É fundamental saber se o paciente se encontra a tomar a medicação e se a está a seguir conforme a prescrição médica. Também é importante investigar os hábitos de vida, como a prática de exercícios físicos e uma alimentação adequada e se necessário, oferecer orientações sobre a adoção de estilos de vida mais saudáveis ou encaminhar o paciente ao médico.

### 8.1.2 Determinação dos níveis de glicémia

A Diabetes *Mellitus* (DM) é uma condição metabólica que envolve altos níveis de glicose no sangue devido à falta de produção de insulina e/ou ação de insulina insuficiente. (110) Os valores de referência de glicémia estão descritos na Tabela 13.

A medição dos níveis de glicose é útil para detetar ou controlar a doença. Os resultados dos testes de glicemia auxiliam as pessoas com diabetes a ajustar a sua terapia, a dieta e a atividade física e também fornecem informações valiosas ao médico para fazer alterações na medicação, caso seja necessário.

É importante ressaltar que a medição de glicose no sangue não é utilizada para diagnosticar a diabetes, mas é uma ferramenta útil para identificar indivíduos que possam ter diabetes não diagnosticada.

**Tabela 13 - Valores de referência de glicémia. Adaptado de (102)**

<b>Classificação</b>	<b>Jejum (mg/mL)</b>	<b>Pós-prandial – 2 horas após refeição (mg/ml)</b>
<b>Hipoglicemia</b>	<70	<70
<b>Normal</b>	70-100	70 – 139
<b>Pré diabetes</b>	100-126	140 – 200
<b>Diabetes</b>	≥126	≥ 200

### 8.1.3 Determinação dos níveis de colesterol e triglicéridos

O colesterol e os triglicéridos são tipos de lipídios que circulam na corrente sanguínea que desempenham um papel fundamental na função normal das células humanas e também servem como fonte de energia. Manter um equilíbrio adequado nos níveis de diferentes tipos de colesterol, como o HDL e o LDL, na corrente sanguínea é essencial para evitar o acúmulo do LDL nas paredes dos vasos sanguíneos.

Essa acumulação de LDL é um fator de risco importante para o desenvolvimento de doenças do coração e vasos sanguíneos. É crucial notar que essa acumulação ocorre de maneira silenciosa, tornando-se assim fundamental a medição desses níveis no sangue. (111) Os valores de referência para o colesterol total e triglicéridos encontram-se na Tabela 14.

O farmacêutico deve instruir o paciente sobre o estabelecimento de hábitos saudáveis, tais como a incorporação de atividades físicas, adesão rigorosa à medicação prescrita e adoção de uma dieta balanceada, incluindo a seleção apropriada de alimentos.

**Tabela 14 - Valores de referência do colesterol total e triglicéridos. Adaptado de (104)**

<b>Parâmetros</b>	<b>Valores de referência</b>
<b>Colesterol Total</b>	<190 mg/ml
<b>Triglicéridos</b>	<150 mg/ml

Na medição dos níveis de glicose, colesterol e triglicéridos, os instrumentos e materiais utilizados são adequadamente descartados em recipientes designados, com distinção entre materiais cortantes e resíduos contaminados.

## 8.2 Administração de vacinas e medicamentos injetáveis

A farmácia oferece serviços de administração de vacinas que não fazem parte do Plano Nacional de Vacinação (PNV) e também de medicamentos injetáveis. Este serviço proporciona uma opção conveniente e flexível para os utentes, sendo uma opção de fácil acesso e sem a necessidade de se deslocarem a centros de saúde ou clínicas externas após adquirirem esses medicamentos injetáveis.

Um dos aspetos fundamentais do serviço é a garantia da estabilidade das vacinas e dos medicamentos injetáveis termolábeis, que são assegurados por meio de rigorosos protocolos de armazenamento e administração, minimizando o tempo em que esses medicamentos permanecem fora de condições adequadas de refrigeração. Essa

abordagem assegura a qualidade e eficácia dos tratamentos, refletindo o compromisso com o bem-estar e segurança dos utentes.

### **8.3 Consultas de nutrição**

A promoção do bem-estar nutricional desempenha um papel fulcral na manutenção de uma saúde holística. Neste sentido o serviço de nutrição é importante na medida em que fornece aconselhamento especializado em nutrição, personalizado para atender às necessidades individuais dos clientes. Auxilia os utentes a entender a importância de escolhas alimentares saudáveis, oferece orientações sobre dietas específicas e ajuda na formação de planos alimentares individualizados.

Isto é particularmente relevante para aqueles que lidam com condições médicas, como diabetes, hipertensão ou alergias alimentares, uma vez que a nutricionista pode contribuir para o controlo destas condições por meio da dieta.

Integração de uma nutricionista acaba por ser uma decisão muito benéfica tanto para os utentes como para o estabelecimento contribuindo para a promoção da saúde e bemestar da comunidade atendida.

### **8.4 Consultas de podologia**

A podologia tem como objetivo o tratamento e a melhoria da saúde de forma que seja tida em conta o conforto dos grupos de alto risco, como os diabéticos e os idosos, que por norma são mais propícios a problemas associados aos pés.

Desta forma, esta área da saúde concentra-se no estudo de problemas como verrugas, calosidades, unhas encravadas, lesões, traumatismos, avaliação de problemas de postura, educação sobre cuidados a ter, entre outras.

Para além de todos os serviços disponibilizados, ainda é oferecido um suporte que permite a prescrição e o ajuste de palmilhas ortopédicas, ou seja, neste serviço é possível a criação de palmilhas personalizadas que fornecem suporte aos pés e corrigem os problemas de marcha que são bastante úteis tanto para desportistas, como para idosos e crianças.

## **8.5 Serviço de Preparação Individualizada da medicação (PIM)**

O processo de PIM implementado pela Farmácia dos Pastorinhos envolve a utilização de um sistema automatizado denominado Modelo DOOR, fornecido pela TI MEDI® que torna todo o processo bastante mais simples, seguro e eficiente.

Este equipamento dispõe de múltiplos compartimentos para comprimidos, designados como *canisters*, sendo que cada um deles é calibrado para acomodar um medicamento específico de um determinado laboratório. Esta calibragem justifica-se pelo facto dos vários tamanhos e formatos dos comprimidos, o que requer uma abordagem de armazenamento altamente específica.

Quando não há *canisters* calibrados para uma determinada molécula ou quando esta necessita ser fracionada, recorre-se a um tabuleiro STS multipaciente e a *autocanisters*. Este processo é realizado de forma manual, retirando os comprimidos do *blister* e quando necessário fraciona-se na proporção pretendida e insere-se nos *canisters* e no tabuleiro.

Após introdução da quantidade necessária à preparação da medicação, o robô faz a separação, que é previamente programada num sistema operativo e esta medicação sai na forma de pequenos sacos devidamente selados que vão sendo processados e originam o rolo da medicação para as instituições.

Em cada saco está designado o nome do utente, a data, hora e com o pictograma que a medicação deve ser tomada, o nome dos medicamentos e o prazo de validade. Após a saída do rolo da medicação este ainda é revisto por um responsável destacado para esse fim e de seguida segue para a sua entrega.

Este serviço é recomendado ao balcão quando utentes polimedicados se queixam da quantidade de comprimidos que toma ou quando começam a fazer confusão no esquema terapêutico.

## **9. Contabilidade e faturação**

### **9.1 Conferência do Receituário e Faturação**

A verificação das prescrições médicas e o subsequente processo de faturação constituem tarefas de vital importância na gestão financeira e sustentabilidade de qualquer farmácia. Na Farmácia dos Pastorinhos, à semelhança do que ocorre noutras farmácias

em território nacional, uma significativa parcela dos medicamentos dispensados é sujeita a comparticipação por parte do Estado Português.

Nesse sentido, é imperativo que estas atividades sejam desempenhadas com a máxima precisão, uma vez que quaisquer equívocos detetados na prescrição médica podem comprometer o reembolso dos montantes correspondentes à comparticipação estatal.

A dupla verificação e o envio das receitas devem ser efetuados no final de cada mês, durante o início do mês subsequente, para as respetivas entidades responsáveis pela comparticipação.

No caso das receitas em papel materializadas, o farmacêutico, além de realizar a conferência, deve proceder, igualmente no momento da dispensa, a uma verificação manual rigorosa para garantir a conformidade de vários campos e elementos. Alguns aspetos que estas devem conter são o nome do utente, o organismo e o número de beneficiário, as vinhetas do médico prescritor e o local de prescrição, bem como o prazo de validade da receita, a assinatura do médico e a correspondência dos medicamentos dispensados, incluindo a respetiva quantidade e número de embalagens. Em seguida, todas as receitas devem ser carimbadas e rubricadas pelo farmacêutico.

No que diz respeito às Receitas Eletrónicas Desmaterializadas, estas são automaticamente agrupadas numa única sequência de lotes que é encerrada e enviada ao Centro de Conferência de Faturas (CCF) no último dia do mês pelo Sistema Informático. Este processo inicia, igualmente de forma automática, uma nova sequência de lotes.

Após a minuciosa verificação de todas as receitas, a sua organização é baseada conforme os respetivos organismos ou planos de comparticipação. A cada conjunto de trinta receitas provenientes do mesmo organismo é atribuído o encerramento de um lote. Para fins de identificação de cada lote, o Sifarma 2000® procede à impressão de um verbete de identificação de lote, o qual contém um resumo das receitas nele inseridas. Este documento deve ser devidamente rubricado, carimbado e anexado ao respetivo lote.

Adicionalmente, juntamente com o conjunto de lotes, são igualmente impressos e enviados documentos complementares. Estes incluem a relação resumo de lotes, que apresenta um resumo dos verbetes, e a fatura mensal correspondente ao organismo em questão, ambos em triplicado. Uma quarta cópia da fatura é preservada e posteriormente encaminhada aos serviços de contabilidade da farmácia.

## **10. Kaizen**

A Farmácia dos Pastorinhos tendo como objetivo a otimização dos seus processos e dos seus serviços disponibilizados aos utentes, adota um sistema de melhoria contínua designado por *Kaizen*. Este sistema visa incentivar a participação e o envolvimento de todos os colaboradores com o propósito de aperfeiçoar os processos, estimular a inovação e a fomentar a aprendizagem contínua entre todos.

Este sistema traduz-se na implementação de reuniões semanais de curta duração no qual se informa e atualiza toda a equipa de assuntos variados como a análise dos processos de atendimento ao cliente, *stock* e compras. Para além disso, consiste ainda na discussão do *feedback* dos utentes, a delegação de possíveis tarefas para cada colaborador, e ainda a informação de possíveis eventos e campanhas a realizar na farmácia.

Por fim, o *Kaizen* permite ainda que haja a identificação devida dos materiais e utensílios convenientes da farmácia, de modo que toda a equipa saiba exatamente onde estes se encontram para que seja otimizado o atendimento ao utente.

## **11. Iniciativas Realizadas na Farmácia**

A Farmácia dos Pastorinhos, mantém um compromisso sólido com a comunidade, centrando as nossas ações nos cuidados de saúde abrangentes. A equipa de profissionais está intrinsecamente comprometida com a promoção da saúde e do bem-estar dos utentes, o que se reflete na diversidade de atividades que planeámos e executámos regularmente.

Adicionalmente, a realiza verificações regulares de parâmetros de saúde, como medições de pressão arterial e avaliações dos níveis de glicose no sangue, contribuindo para a gestão de saúde a longo prazo dos utentes. Os nossos serviços têm por objetivo fornecer informações personalizadas e aconselhamento que capacita os utentes na tomada de decisões informadas acerca da sua saúde.

Em datas de importância comemorativa, tais como o Dia Mundial da Saúde, planeámos e executámos eventos especiais na nossa farmácia. Conduzimos rastreios de saúde gratuitos, distribuímos material educativo e promovemos descontos em produtos de saúde fundamentais, incentivando ativamente os nossos utentes a cuidar da sua saúde.

Na Farmácia dos Pastorinhos transcende-se a função de um mero estabelecimento de distribuição de medicamentos, estabelecendo-se como parte vital da comunidade e como um parceiro dedicado na jornada de bem-estar dos seus utentes. A sua capacidade de ser mais do que uma farmácia convencional, conduz ao desempenho de um papel ativo na

promoção da saúde, contribuindo para o bem-estar geral de todos aqueles que a procuram.

## **12. Cartão Saúde**

O cartão saúde é um cartão de fidelidade e benefícios oferecido pelas farmácias em Portugal. Ele é destinado aos utentes que frequentam regularmente uma determinada farmácia ou farmácias associadas.

A aquisição de produtos relacionados com saúde e bem-estar, medicamentos que não requerem receita médica e serviços farmacêuticos permite acumular pontos que têm a flexibilidade de serem usados de duas formas distintas. Esses pontos podem ser diretamente convertidos em produtos disponíveis no catálogo de pontos da farmácia, ou então, têm a opção de serem transformados em vales de desconto que podem ser utilizados para abater no valor total da fatura da farmácia.

O acesso ao cartão faz-se de forma gratuita em qualquer farmácia aderente ou de forma *online*, e após a adesão, basta passar o código de barras por de trás do cartão ou indicar o contacto telefónico e desta forma fica associado à sua ficha, se for o caso, nessa farmácia.

Normalmente quando se entra na ficha do utente é possível ver se o utente já tem o cartão das farmácias associado à sua ficha, neste caso os pontos acumulam e no final da compra sai um talão que indica o número de pontos e se estão a caducar ou não.

Caso não tenha o cartão associado à sua ficha é possível ler o código de barras do cartão ou através do número de telemóvel o utente adquirir os pontos relativos à sua compra.

### **13. Conclusão**

No decorrer destes longos cinco anos no Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas, foram-me transmitidos vários conhecimentos teórico-científicos que acreditava serem fundamentais para o desenvolvimento da minha futura profissão. Contudo, apenas com a realização deste estágio é que tive a perceção real do papel crucial que um farmacêutico apresenta na sociedade.

As 800 horas de estágio realizadas na Farmácia dos Pastorinhos foram bastante enriquecedoras para a minha vida profissional. Contudo é inegável o impacto que este apresentou na minha vida pessoal. Primeiramente porque no início do estágio, há bastantes receios, como por exemplo qual será a maneira mais adequada de abordar os utentes, quais os melhores conselhos a dar aos mesmos, ou simplesmente como processar os pedidos de cada um.

No final deste estágio, consigo perceber que cada utente é um caso isolado, e por isso, cada um funciona de forma diferente e que cabe ao farmacêutico adaptar-se e fornecer todo o auxílio que for mais adequado.

Os desafios a que fui sujeito ao longo de todo este processo, rapidamente foram ultrapassados com o apoio, confiança e a orientação de uma equipa que sempre me incentivou e reconheceu o meu esforço.

Hoje, graças a todos aqueles que me auxiliaram nesta experiência, às formações que me foram disponibilizadas e aos *insights* de todos os meus colegas, sinto que sou um profissional mais autónomo e com maior capacidade de efetuar as responsabilidades inerentes à minha futura profissão.

Reconheço que ainda há um longo percurso a caminhar, dada a complexidade que as Ciências Farmacêuticas acarretam, contudo espero que o meu gosto pela aprendizagem e as ferramentas que me foram inculcadas, me permitam enfrentar o mundo profissional como sendo um “bom farmacêutico”.

## 14. Referências Bibliográficas - Capítulo II

87. Santos H. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária.
88. Ministério da Saúde. Deliberação n.º 1500/2004, de 29 de dezembro, Diário da República n.º 303/2004, Série II de 2004-12-29.
89. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho, Diário da República n.º 105/2015, Série I de 2015-06-01.
90. VALORMED. Quem somos [cited 2023 10 ago.]. Available from: <https://valormed.pt/quem-somos/>.
91. INFARMED I.P. "Farmacêuticos" [cited 2023 10 ago.]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/farmaceuticos>.
92. Ministérios da Saúde. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho, Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27.
93. INFARMED I.P. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [cited 2023 12 ago.]. Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3eea2983bdf90](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3eea2983bdf90).
94. Ministério da Justiça. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22.
95. Assembleia da República. Lei n.º 77/2014, de 11 de novembro, Diário da República n.º 218/2014, Série I de 2014-11-11.
96. Ministério da Justiça. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, Diário da República n.º 236/1994, Série I-B de 1994-10-12.
97. Apifarma. Estudos e Publicações-Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica [cited 2023 16 ago.]. Available from: <https://apifarma.pt/atividade/tratar-de-mim/medicamentos-nao-sujeitosa-receita-medica/>.
98. INFARMED I.P. Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa [cited 2023 18 ago.]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes\\_transferencia\\_titular\\_aim/lista\\_dci](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci).
99. Ordem dos Farmacêuticos. "Automedicação" [Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/automedicacao/>].
100. Ministério da Saúde. Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto, Diário da República n.º 154/2007, Série II de 2007-08-10.
101. INFARMED. I.P. Perguntas Frequentes [cited 2023 2 set.]. Available from: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-areatransversal/medicamentos\\_uso\\_humano/farmacovigilancia](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-areatransversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia).
102. INFARMED. I.P. Evolução do Sistema Nacional de Farmacovigilância [cited 2023 2 set.]. Available from: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/2872092/Marcos\\_Historicos/2d8d0646-80a4-4624b007-05f98236cbf2](https://www.infarmed.pt/documents/15786/2872092/Marcos_Historicos/2d8d0646-80a4-4624b007-05f98236cbf2).
103. Parlamento Europeu. Regulamento n.º 1223/2009 de 30 de novembro 2009.
104. INFARMED I.P. "Cosméticos" [cited 2023 26 ago.]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>.
105. INFARMED. I.P. Dispositivos médicos na farmácia [Available from: ]

[https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos\\_medicos\\_farmacia](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia).

106. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30.
107. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02.
108. INFARMED. I.P. Medicamentos manipulados [cited 2023 29 ago]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao/medicamentos-manipulados>.
109. Sociedade Portuguesa De Hipertensão. "Hipertensão Arterial" [cited 2023 2 set]. Available from: [https://www.sphta.org.pt/pt/base8\\_detail/24/89](https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/89).
110. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74.
111. CUF. Dislipidemia-Colesterol elevado [cited 2023 5 set]. Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/dislipidemia>.

# ANEXOS:

## ANEXO 1

**AVALIAÇÃO COGNITIVA DE ADDENBROOKE – Versão Revista**  
(J.Hodge, E.Moshi, 2005/8 / Versão experimental portuguesa autorizada: H.Ferreiro, M.R.Simões, S.Prinho, J.Cerejeira, C.Martins, 2008)

Nome: \_\_\_\_\_ Data da avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
 Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Nível escolar alcançado: \_\_\_\_\_  
 Nº Processo  Idade com que obteve esse nível de escolaridade: \_\_\_\_\_  
 Ocupação: \_\_\_\_\_ Dominância: \_\_\_\_\_  
 Actividade anterior: \_\_\_\_\_  
 Emigração (país/duração): \_\_\_\_\_ Avaliador: \_\_\_\_\_

ORIENTAÇÃO																										
Perguntar:	Dia da Semana	Dia do Mês	Mês	Ano	Estação do Ano	0-5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																				
Perguntar:	Edifício	Piso/Andar	Localidade	Distrito	País	0-5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																				
MEMÓRIA – Retenção																										
<p>"Vou dizer-lhe três palavras que quero que repita. As palavras são: limão, chave, bola". Depois do examinando as repetir, dizer: "Tente fixar estas palavras porque eu vou pedir-lhe para as dizer mais tarde". (repetir até 3 vezes, se necessário). Pontuar apenas o primeiro ensaio. Registrar o número de ensaios: _____</p> <p>Limão <input type="checkbox"/> Chave <input type="checkbox"/> Bola <input type="checkbox"/></p>						0-3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																				
ATENÇÃO E CONCENTRAÇÃO																										
<p>Perguntar: "Quanto é 100 menos 7?". Depois de o examinando ter respondido, dizer: "Agora, ao número encontrado, volte a subtrair 7.". Proceder desta forma cinco vezes. Se o examinando cometer algum erro, continuar a tarefa. Registrar e verificar as respostas subsequentes (ex., 93, 44, 77, 70, 63 – cotar com 4 pontos). Parar após cinco subtrações (93, 86, 79, 72, 65) _____</p> <p>Pedir para soletrar a palavra "MUNDO": "Diga, letra a letra, a palavra MUNDO.". Depois, pedir para soletrar de trás para a frente. Dizer: "Agora, diga letra a letra a palavra MUNDO, mas ao contrário:".            MUNDO <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> ODNUM <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/></p>						0-5 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																				
MEMÓRIA – Evocação Diferida																										
<p>Perguntar: "Quais foram as palavras que eu lhe pedi para repetir e fixar?".</p> <p>Limão <input type="checkbox"/> Chave <input type="checkbox"/> Bola <input type="checkbox"/></p>						0-3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																				
MEMÓRIA – Memória Anterógrada																										
<p>Dizer: "Vou dizer-lhe um nome e uma morada que gostaria que repetisse depois de mim. Vamos fazer isto 3 vezes, para que possa aprender. Mais tarde, irei perguntar-lhe novamente este nome e esta morada. Tem alguma dúvida?". Caso não subsistam dúvidas, dizer: "A morada é esta: João Macedo; Praça do Infante; nº53; Trancoso; Guarda.". _____</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 15%;">1ª tentativa</th> <th style="width: 15%;">2ª tentativa</th> <th style="width: 15%;">3ª tentativa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><u>João Macedo</u></td> <td>_____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td><u>Praça do Infante, nº 53</u></td> <td>_____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td><u>Trancoso</u></td> <td>_____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td><u>Guarda</u></td> <td>_____</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> </tbody> </table>							1ª tentativa	2ª tentativa	3ª tentativa	<u>João Macedo</u>	_____	_____	_____	<u>Praça do Infante, nº 53</u>	_____	_____	_____	<u>Trancoso</u>	_____	_____	_____	<u>Guarda</u>	_____	_____	_____	0-7 <input type="checkbox"/>
	1ª tentativa	2ª tentativa	3ª tentativa																							
<u>João Macedo</u>	_____	_____	_____																							
<u>Praça do Infante, nº 53</u>	_____	_____	_____																							
<u>Trancoso</u>	_____	_____	_____																							
<u>Guarda</u>	_____	_____	_____																							
MEMÓRIA – Memória Retrógrada																										
<p>- Nome do actual primeiro ministro _____          - Nome do primeiro rei de Portugal _____          - Nome do actual presidente dos EUA _____          - Nome do candidato presidencial português assassinado pela PIDE nos anos 60 _____          - Ano em que se deu a Revolução do 25 de Abril _____</p>						0-4 <input type="checkbox"/>																				

1

FLUÊNCIA VERBAL – Letra "P" e Categoria "Animais"			
<p><b>Letra "P"</b>            Dizer: "Durante um minuto, diga as palavras que se consegue lembrar e que comecem pela letra P. Não pode dizer nomes de pessoas (ex., "Paulo"), nem de lugares (ex., "Portalegre"), nem diminutivos (ex., "Paulinho"). Tem alguma dúvida?". Caso não subsistam dúvidas, dizer: "Pode começar." e acionar o cronómetro.            Tipo de erros: Nº de perseverações <input type="text"/>            Nº de intrusões <input type="text"/></p>		<p>0-7 <input type="text"/></p>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg
		>17	7
		14-17	6
		11-13	5
		8-10	4
		6-7	3
		4-5	2
		2-3	1
		<2	0
		Total	Corrig
<p><b>Categoria "Animais"</b>            Dizer: "Agora, começando por qualquer letra, diga <u>TODOS</u> os nomes de animais que se consegue lembrar. Tem um minuto. Tem alguma dúvida?". Caso não subsistam dúvidas, dizer: "Pode começar." e acionar cronómetro.            Tipo de erros: Nº de perseverações <input type="text"/>            Nº de intrusões <input type="text"/></p>		<p>0-7 <input type="text"/></p>	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg
		>21	7
		17-21	6
		14-16	5
		11-13	4
		9-10	3
		7-8	2
		5-6	1
		<5	0
		Total	Corrig
LINGUAGEM – Compreensão			
<p>Dizer: "Vou mostrar-lhe um cartão. Leia e faça o que está escrito no cartão.". Mostrar cartão correspondente (Folha Estímulo 1).</p>		<p>0-1 <input type="text"/> <input type="text"/></p>	
<p>Ordem com 3 etapas:            Dizer: "Vou dar-lhe uma folha de papel. Pegue na folha de papel com a sua mão direita, dobre a folha ao meio e coloque a folha no seu colo."            Mão direita                      Dobrar                      Colocar no colo  <input type="text"/>                      <input type="text"/>                      <input type="text"/></p>		<p>0-3 <input type="text"/> <input type="text"/></p>	
LINGUAGEM – Escrita			
<p>Pedir ao examinando para escrever uma frase. Dizer: "Escreva uma frase.". Virar a folha e permitir que o examinando escreva a frase no verso.</p>		<p>0-1 <input type="text"/> <input type="text"/></p>	
LINGUAGEM - Repetição			
<p>Dizer: "Repita as seguintes palavras (ler uma palavra de cada vez, esperando pela repetição do sujeito): Hipopótamo; Excentricidade; Ininteligível; Estatística".            Hipopótamo                      Excentricidade                      Ininteligível                      Estatística  <input type="text"/>                      <input type="text"/>                      <input type="text"/>                      <input type="text"/></p>		<p>0-2 <input type="text"/></p>	
<p>Dizer: "Repita, por favor, o que vou dizer: -Acima, atrás e abaixo-".</p>		<p>0-1 <input type="text"/></p>	
<p>Dizer: "Repita, por favor, o que vou dizer: -Nem mas, nem meio mas-".</p>		<p>0-1 <input type="text"/> <input type="text"/></p>	

**LINGUAGEM – Nomeação**

Apresentar ao examinando a Folha Estimulo 2. Perguntar, à medida que aponta para cada uma das imagens: "O que é isto?"

1. \_\_\_\_\_  2. \_\_\_\_\_  3. \_\_\_\_\_



0-2  
(lápis + relógio)

4. \_\_\_\_\_  5. \_\_\_\_\_  6. \_\_\_\_\_



0-10

7. \_\_\_\_\_  8. \_\_\_\_\_  9. \_\_\_\_\_



10. \_\_\_\_\_  11. \_\_\_\_\_  12. \_\_\_\_\_

**LINGUAGEM – Compreensão**

Considerando as figuras apresentadas na Folha Estimulo 2, dizer: "Destas figuras aponte ..."

- ...a que está associada à monarquia." \_\_\_\_\_
- ...a que é um réptil." \_\_\_\_\_
- ...a que está mais associada ao deserto." \_\_\_\_\_
- ...a que está relacionada com a navegação." \_\_\_\_\_

0-4

**LINGUAGEM – Leitura**

Apresentar ao examinando a Folha Estimulo 3. Dizer: "Leia, em voz alta, as seguintes palavras.".

Burguês

Táxi

Sector

Feixe

Duque






0-1

**CAPACIDADE VISUO-ESPACIAL****Pentágonos**

Apresentar ao examinando a página 5 e dizer: "Copie este desenho.".

0-1

**Cubo**

Apresentar ao examinando a página 6 e dizer: "Copie este desenho.".

0-2

**Relógio**

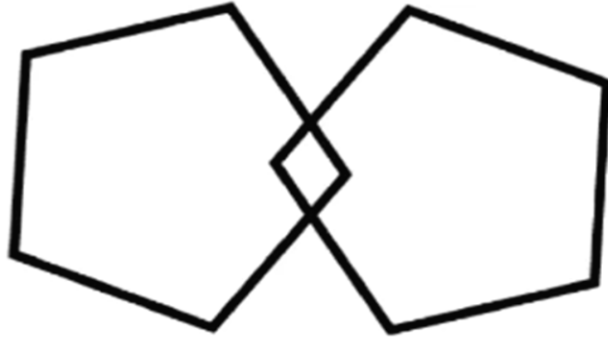
Fornecer ao examinando a página 7 e dizer: "Desenhe o mostrador de um relógio redondo, com os números todos." Uma vez terminada esta tarefa, pedir: "Agora, coloque os ponteiros a marcar 11h10m.".

0-5

VISUO-ESPACIAL

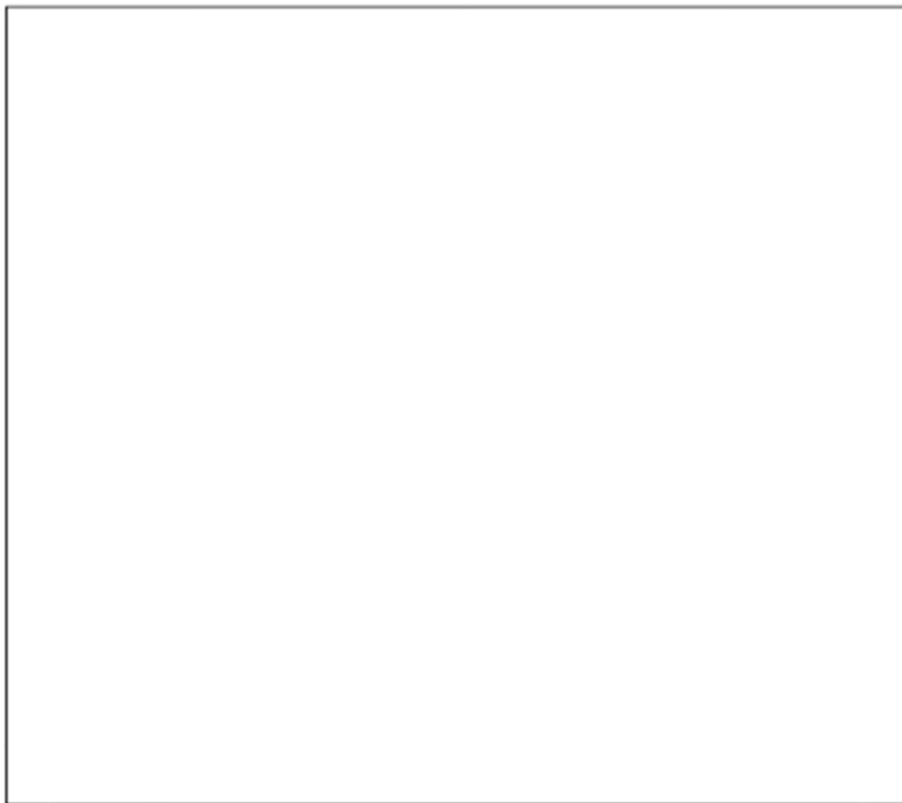
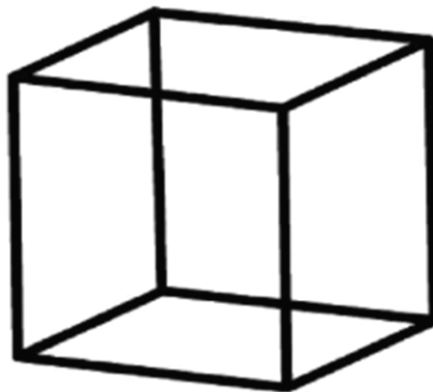
PERCEPÇÃO			
Apresentar ao examinando a Folha Estímulo 4. Dizer: "Sem apontar, diga quantos pontos vê em cada quadrado." 8      10      7      9 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		0-4 <input type="text"/>	
Apresentar ao examinando a Folha Estímulo 5. Dizer: "Diga qual a letra que está apresentada em cada quadrado." R      M      A      T <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		0-4 <input type="text"/>	
MEMÓRIA – Evocação Diferida		MEMÓRIA	
Dizer: "Diga o nome e a morada que aprendeu há pouco."  João Macedo _____ Praça do Infante, nº 53 _____ Trancoso _____ Guarda _____			0-7 <input type="text"/>
MEMÓRIA – Reconhecimento		MEMÓRIA	
Esta tarefa deve ser aplicada apenas no caso do examinando não ter conseguido evocar um ou mais itens. Se todos os itens tiverem sido evocados, não aplicar esta tarefa e atribuir uma pontuação de 5 pontos. Os itens evocados devem ser assinalados na coluna cinzenta, à direita. Depois, testar os itens não evocados, dizendo: "Vou dar-lhe algumas pistas: o nome/número era _____, _____ ou _____?".			0-5 <input type="text"/>
Jorge Macedo	João Macedo	João Madeira	Evocado
Rua do Infante	Praça da Infanteria	Praça do Infante	Evocado
35	53	56	Evocado
Trofa	Trancoso	Grândola	Evocado
Guarda	Beja	Braga	Evocado
Cotação geral			
		(MMSE)	/30
		ACE-R	/100
Subcotações			
		Atenção e Orientação	/18
		Memória	/26
		Fluência	/14
		Linguagem	/26
		Visuo-Espacial	/16
		COTAÇÃO	

Pentágonos



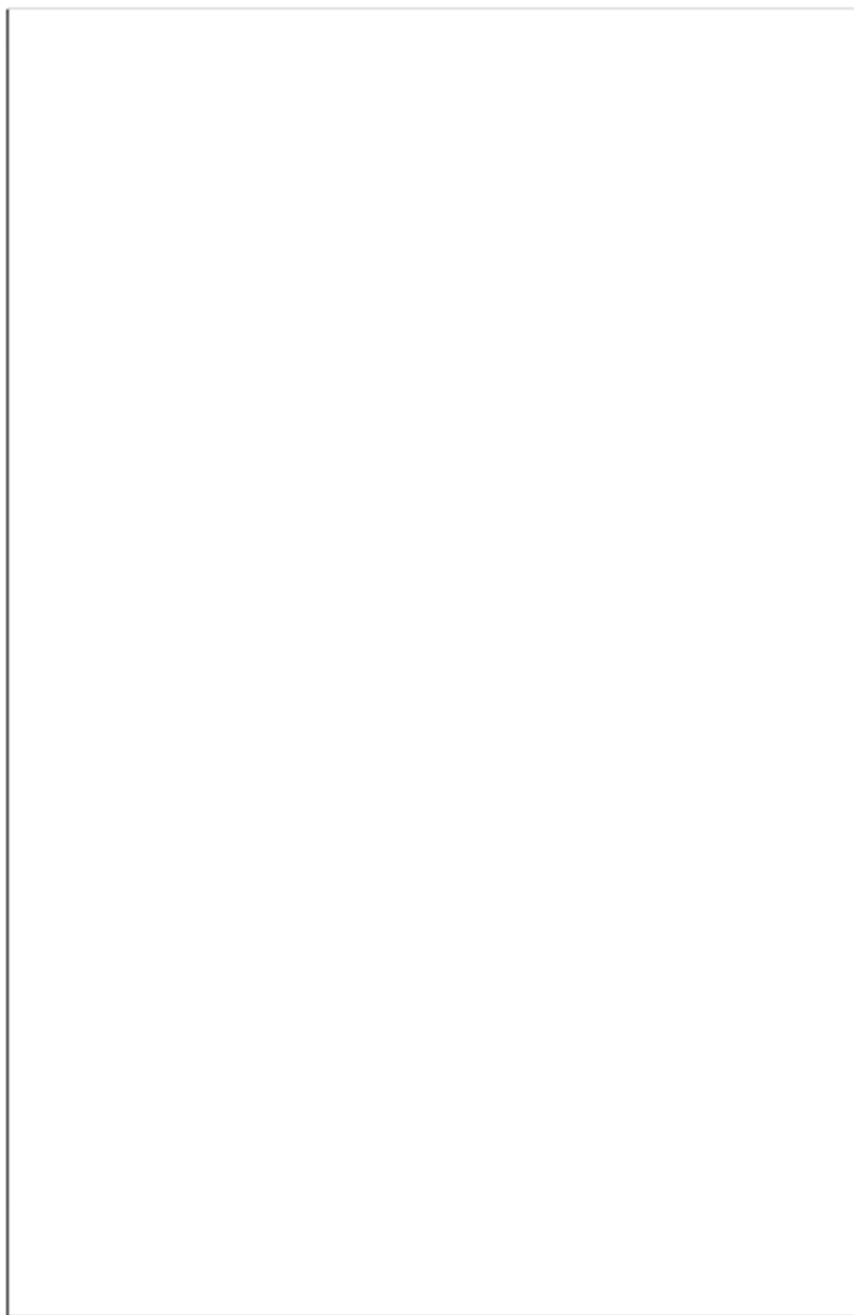
5

Cubo



6

Relógio



7

**FECHE OS OLHOS**



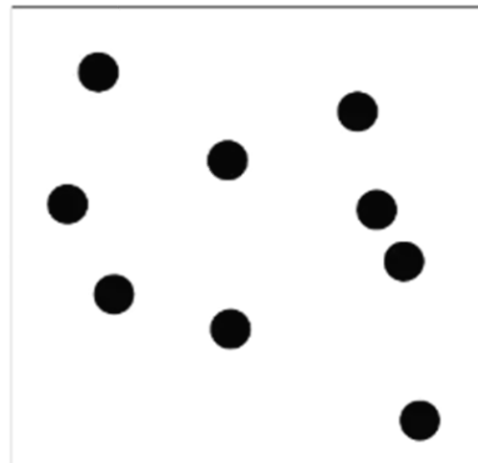
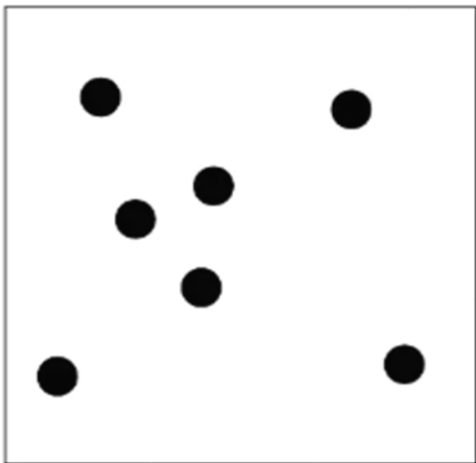
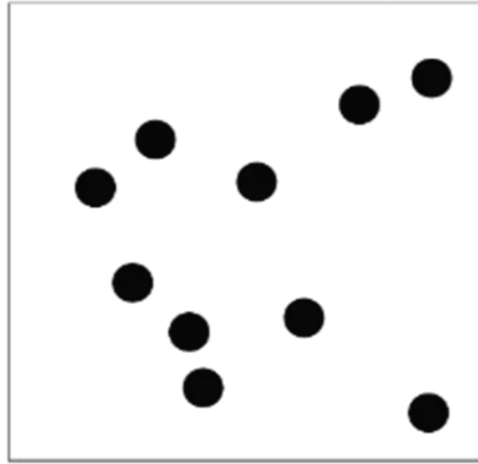
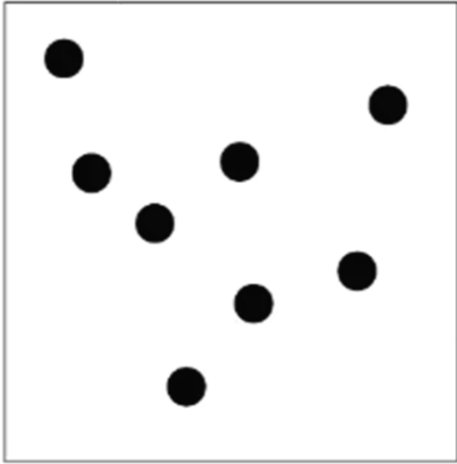
**burguês**

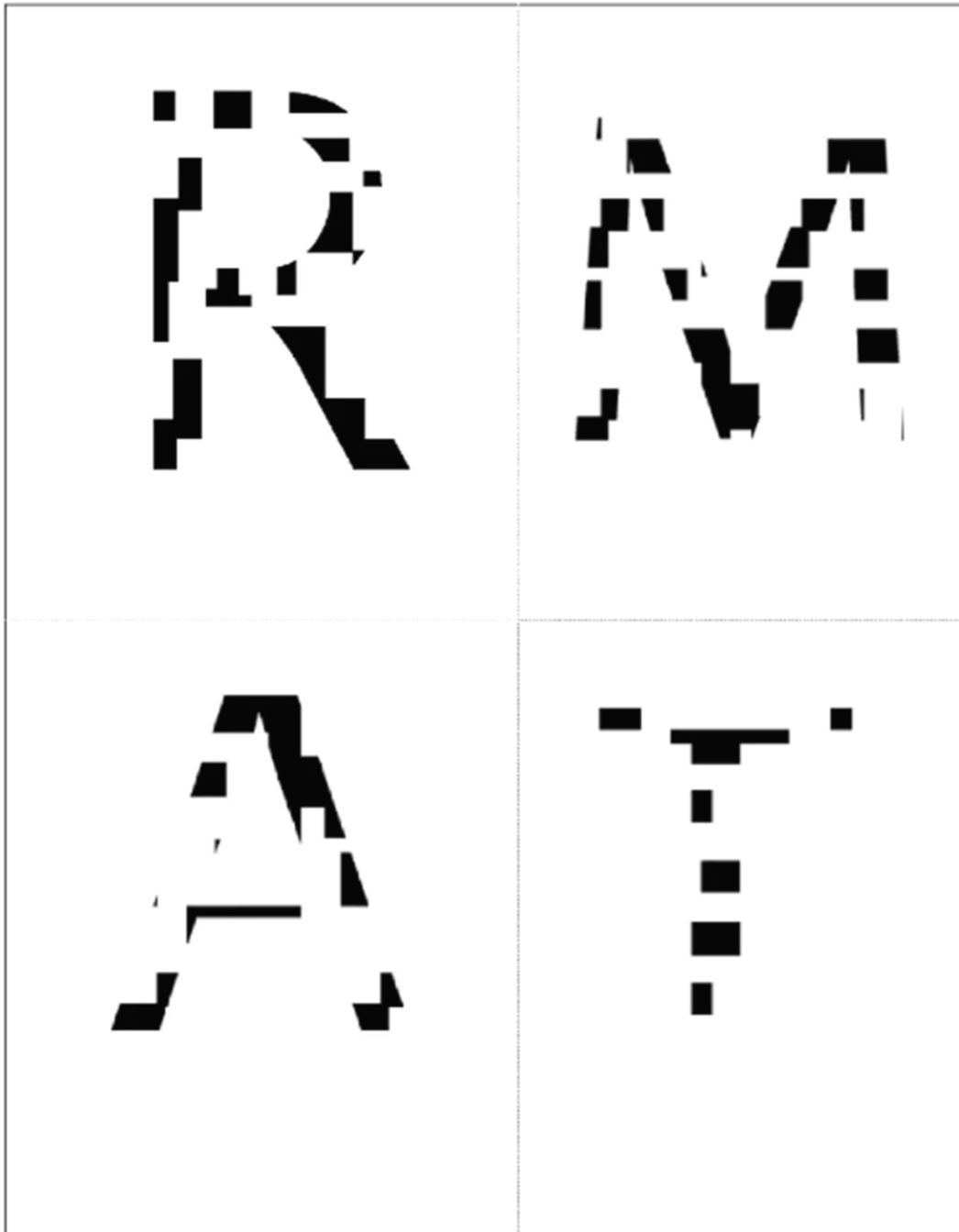
**táxi**

**sector**

**feixe**

**duque**







FLUÊNCIA VERBAL – Letra "P" e Categoria "Animais"																									
<b>Letra "P"</b> Dizer: "Durante um minuto, diga as palavras que se consegue lembrar e que comecem pela letra P. Não pode dizer nomes de pessoas (ex., "Paulo"), nem de lugares (ex., "Portalegre"), nem diminutivos (ex., "Paulinho"). Tem alguma dúvida?". Caso não subsistam dúvidas, dizer: "Pode começar." e accionar o cronómetro. Tipo de erros: Nº de perseverações <input type="text"/> Nº de intrusões <input type="text"/>		0-7 <input type="text"/>																							
<table border="1"> <tr> <td>0-15 seg</td> <td>16-30 seg</td> <td>31-45 seg</td> <td>46-60 seg</td> </tr> </table>		0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg	<table border="1"> <tr><td>&gt;17</td><td>7</td></tr> <tr><td>14-17</td><td>6</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>5</td></tr> <tr><td>8-10</td><td>4</td></tr> <tr><td>6-7</td><td>3</td></tr> <tr><td>4-5</td><td>2</td></tr> <tr><td>2-3</td><td>1</td></tr> <tr><td>&lt;2</td><td>0</td></tr> <tr><td>Total</td><td>Corrig</td></tr> </table>		>17	7	14-17	6	11-13	5	8-10	4	6-7	3	4-5	2	2-3	1	<2	0	Total	Corrig
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg																						
>17	7																								
14-17	6																								
11-13	5																								
8-10	4																								
6-7	3																								
4-5	2																								
2-3	1																								
<2	0																								
Total	Corrig																								
<b>Categoria "Animais"</b> Dizer: "Agora, começando por qualquer letra, diga <u>TODOS</u> os nomes de animais que se consegue lembrar. Tem um minuto. Tem alguma dúvida?". Caso não subsistam dúvidas, dizer: "Pode começar." e accionar cronómetro. Tipo de erros: Nº de perseverações <input type="text"/> Nº de intrusões <input type="text"/>		0-7 <input type="text"/>																							
<table border="1"> <tr> <td>0-15 seg</td> <td>16-30 seg</td> <td>31-45 seg</td> <td>46-60 seg</td> </tr> </table>		0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg	<table border="1"> <tr><td>&gt;21</td><td>7</td></tr> <tr><td>17-21</td><td>6</td></tr> <tr><td>14-16</td><td>5</td></tr> <tr><td>11-13</td><td>4</td></tr> <tr><td>9-10</td><td>3</td></tr> <tr><td>7-8</td><td>2</td></tr> <tr><td>5-6</td><td>1</td></tr> <tr><td>&lt;5</td><td>0</td></tr> <tr><td>Total</td><td>Corrig</td></tr> </table>		>21	7	17-21	6	14-16	5	11-13	4	9-10	3	7-8	2	5-6	1	<5	0	Total	Corrig
0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg																						
>21	7																								
17-21	6																								
14-16	5																								
11-13	4																								
9-10	3																								
7-8	2																								
5-6	1																								
<5	0																								
Total	Corrig																								
<b>FLUÊNCIA VERBAL</b>																									
LINGUAGEM – Compreensão																									
Dizer: "Vou mostrar-lhe um cartão. Leia e faça o que está escrito no cartão.". Mostrar cartão correspondente (Folha Estímulo 1).  Ordem com 3 etapas: Dizer: "Vou dar-lhe uma folha de papel. Pegue na folha de papel com a sua mão direita, dobre a folha ao meio e coloque a folha no seu colo." Mão direita <input type="text"/> Dobrar <input type="text"/> Colocar no colo <input type="text"/>		0-1 <input type="text"/> <input type="text"/>																							
		0-3 <input type="text"/> <input type="text"/>																							
LINGUAGEM – Escrita																									
Pedir ao examinando para escrever uma frase. Dizer: "Escreva uma frase.". Virar a folha e permitir que o examinando escreva a frase no verso.		0-1 <input type="text"/> <input type="text"/>																							
LINGUAGEM - Repetição																									
Dizer: "Repita as seguintes palavras (ler uma palavra de cada vez, esperando pela repetição do sujeito): Hipopótamo; Excentricidade; Ininteligível; Estatística". Hipopótamo <input type="text"/> Excentricidade <input type="text"/> Ininteligível <input type="text"/> Estatística <input type="text"/>		0-2 <input type="text"/>																							
Dizer: "Repita, por favor, o que vou dizer: -Acima, atrás e abaixo-.".		0-1 <input type="text"/>																							
Dizer: "Repita, por favor, o que vou dizer: -Nem mas, nem meio mas-.".		0-1 <input type="text"/> <input type="text"/>																							
<b>LINGUAGEM</b>																									

**LINGUAGEM – Nomeação**

Apresentar ao examinando a Folha Estimulo 2. Perguntar, à medida que aponta para cada uma das imagens: "O que é isto?"

1. \_\_\_\_\_  2. \_\_\_\_\_  3. \_\_\_\_\_



0-2  
(lápis + relógio)

4. \_\_\_\_\_  5. \_\_\_\_\_  6. \_\_\_\_\_



0-10

7. \_\_\_\_\_  8. \_\_\_\_\_  9. \_\_\_\_\_



10. \_\_\_\_\_  11. \_\_\_\_\_  12. \_\_\_\_\_

**LINGUAGEM – Compreensão**

Considerando as figuras apresentadas na Folha Estimulo 2, dizer: "Destas figuras aponte ..."

- ...a que está associada à monarquia." \_\_\_\_\_
- ...a que é um réptil." \_\_\_\_\_
- ...a que está mais associada ao deserto." \_\_\_\_\_
- ...a que está relacionada com a navegação." \_\_\_\_\_

0-4

**LINGUAGEM – Leitura**

Apresentar ao examinando a Folha Estimulo 3. Dizer: "Leia, em voz alta, as seguintes palavras.".

Burguês

Táxi

Sector

Feixe

Duque






0-1

**CAPACIDADE VISUO-ESPACIAL****Pentágonos**

Apresentar ao examinando a página 5 e dizer: "Copie este desenho.".

0-1

**Cubo**

Apresentar ao examinando a página 6 e dizer: "Copie este desenho.".

0-2

**Relógio**

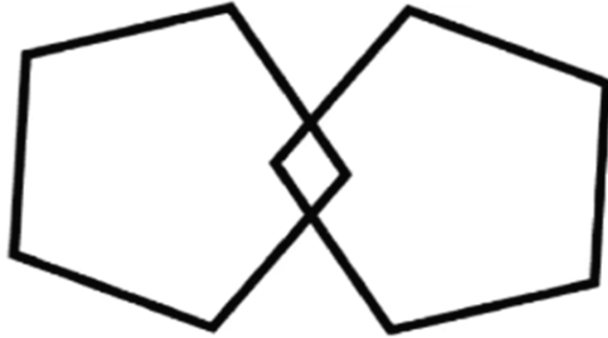
Fornecer ao examinando a página 7 e dizer: "Desenhe o mostrador de um relógio redondo, com os números todos." Uma vez terminada esta tarefa, pedir: "Agora, coloque os ponteiros a marcar 11h10m.".

0-5

VISUO-ESPACIAL

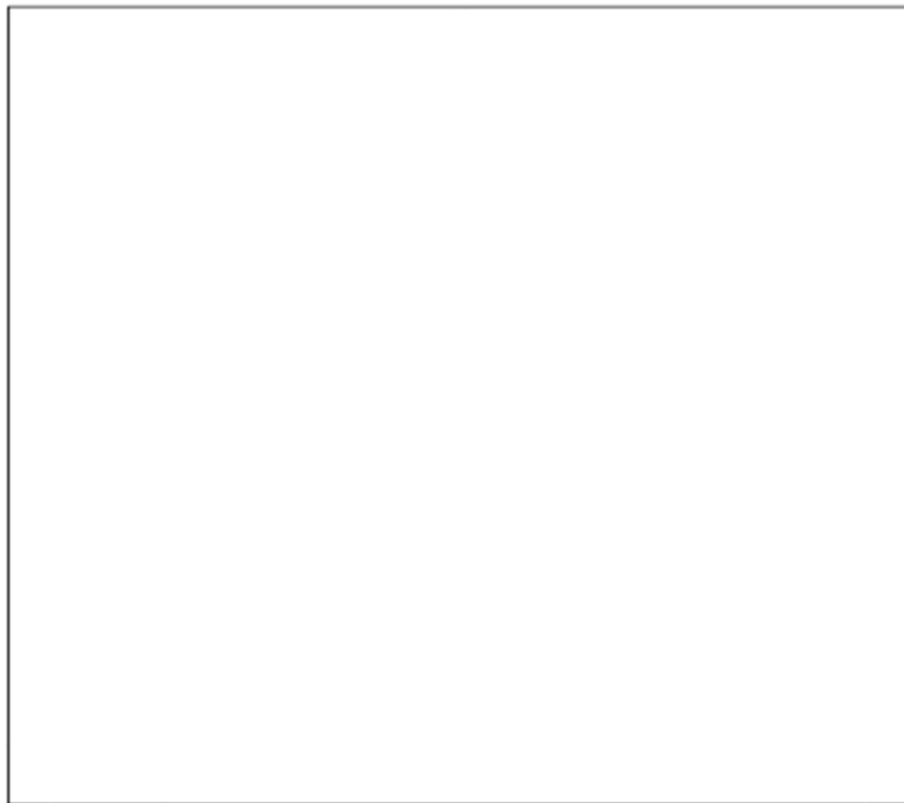
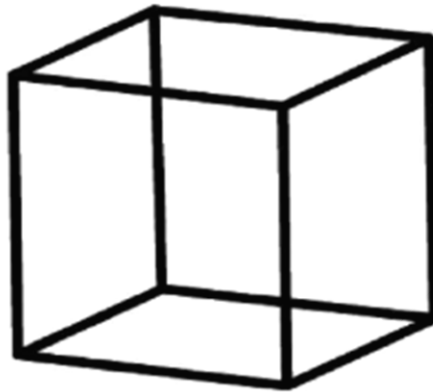
PERCEPÇÃO			
Apresentar ao examinando a Folha Estímulo 4. Dizer: "Sem apontar, diga quantos pontos vê em cada quadrado." 8      10      7      9 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		0-4 <input type="text"/>	
Apresentar ao examinando a Folha Estímulo 5. Dizer: "Diga qual a letra que está apresentada em cada quadrado." R      M      A      T <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		0-4 <input type="text"/>	
MEMÓRIA – Evocação Diferida		MEMÓRIA	
Dizer: "Diga o nome e a morada que aprendeu há pouco."  João Macedo _____ Praça do Infante, nº 53 _____ Trancoso _____ Guarda _____			0-7 <input type="text"/>
MEMÓRIA – Reconhecimento		MEMÓRIA	
Esta tarefa deve ser aplicada apenas no caso do examinando não ter conseguido evocar um ou mais itens. Se todos os itens tiverem sido evocados, não aplicar esta tarefa e atribuir uma pontuação de 5 pontos. Os itens evocados devem ser assinalados na coluna cinzenta, à direita. Depois, testar os itens não evocados, dizendo: "Vou dar-lhe algumas pistas: o nome/número era _____, _____ ou _____?".			0-5 <input type="text"/>
Jorge Macedo	João Macedo	João Madeira	Evocado
Rua do Infante	Praça da Infanteria	Praça do Infante	Evocado
35	53	56	Evocado
Trofa	Trancoso	Grândola	Evocado
Guarda	Beja	Braga	Evocado
Cotação geral			
		(MMSE)	/30
		ACE-R	/100
Subcotações			
		Atenção e Orientação	/18
		Memória	/26
		Fluência	/14
		Linguagem	/26
		Visuo-Espacial	/16
		COTAÇÃO	

Pentágonos



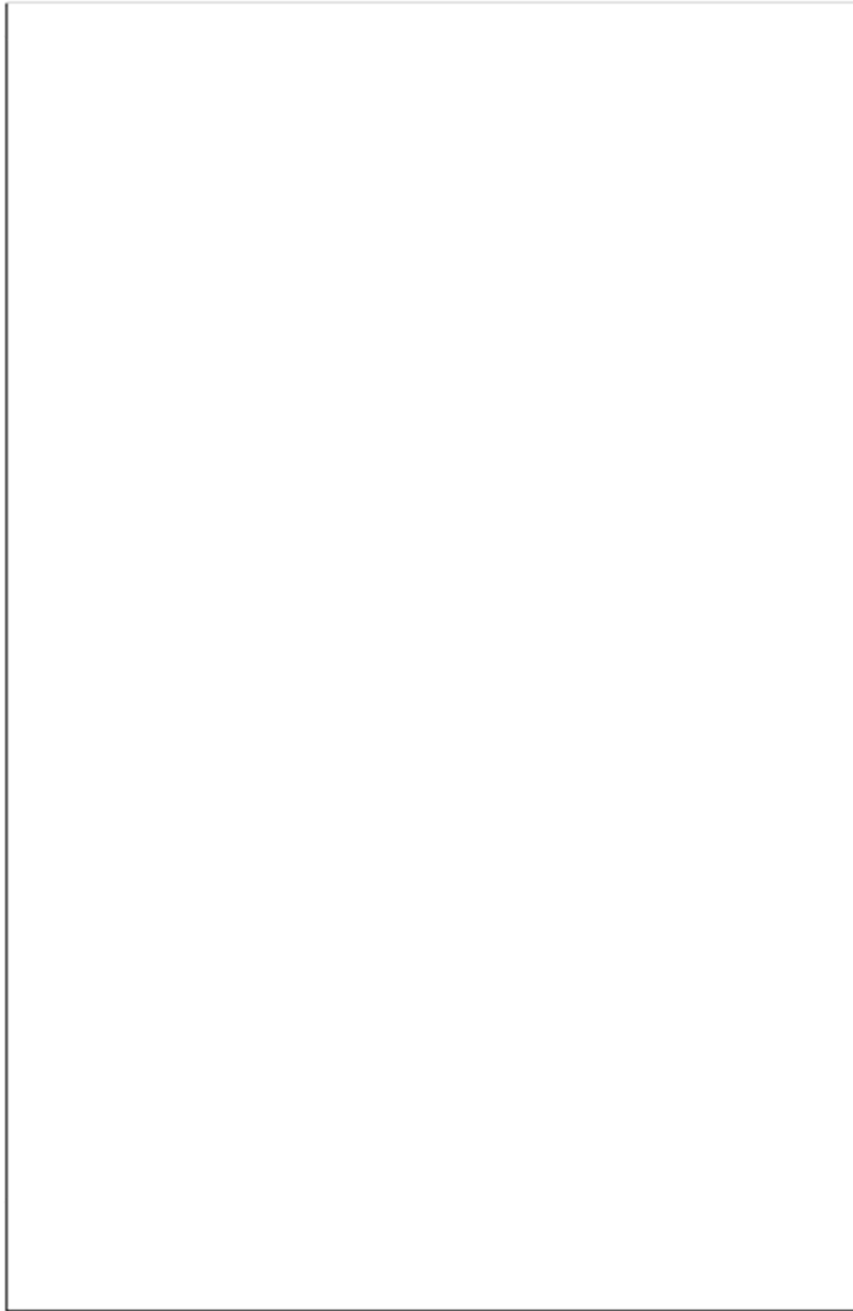
5

Cubo



6

Relógio



7

**FECHE OS OLHOS**



**burguês**

**táxi**

**sector**

**feixe**

**duque**

