



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz da Silva Rodrigues

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer em Indivíduos com o Síndrome de Down” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Sara Pereira e da Professora Doutora Armanda Santos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2021



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz da Silva Rodrigues

Relatório de Estágio e Monografia intitulada "Doença de Alzheimer em Indivíduos com o Síndrome de Down" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação da Dra.

Sara Pereira e da Professora Doutora Armanda Santos, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

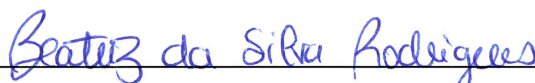
Setembro 2021

Declaração de Autoria

Eu, Beatriz da Silva Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2016242235, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Doença de Alzheimer em Indivíduos com o Síndrome de Down” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 9 de setembro de 2021.



(Beatriz da Silva Rodrigues)

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, a todos os que contribuíram para a minha formação, e em especial, à Professora Doutora Armanda Santos, pela simpatia e disponibilidade com que me orientou na realização desta monografia.

A toda a equipa da Farmácia Nogueira, pela disponibilidade, ajuda e conhecimento partilhado.

Aos meus pais, que me ensinaram a dar o meu melhor em tudo o que faço, pelo apoio incondicional, por terem sempre as palavras certas no momento certo. São o meu melhor exemplo de luta, persistência e conquista. Sem eles não teria sido possível a concretização desta etapa.

Aos meus irmãos, por tudo o que me ensinaram, pela motivação e por acreditarem sempre em mim, sem nunca me deixarem desistir. Por serem a minha sorte grande.

Ao Afonso, o meu companheiro de todas as horas, por celebrar comigo as vitórias e por tornar as derrotas menos significativas. Pela paciência, a motivação, companheirismo e amor.

À Pipinha, à Márcia e à Lucy, por serem a minha segunda casa, por fazerem parte do bom e do menos bom. Por construírem comigo as melhores memórias.

À Mafalda, à Nídia, à Bia e ao Diogo, a minha família em Coimbra, por terem partilhado comigo os melhores anos, e por termos mil e uma aventuras e recordações incríveis.

À Formiga, à Vânia, à Helena, à Edna e à Sara por partilharem esta experiência comigo desde o início, por todas as histórias e aventuras.

E a todos os meus amigos, por tornarem Coimbra o lugar mais Especial do mundo.

Levo-vos comigo para a vida.

A Coimbra, e a tudo que ela significa.

A todos, muito obrigada!

INDICE

PARTE I - RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

LISTA DE ABREVIATURAS	8
1. INTRODUÇÃO	9
2. FARMÁCIA NOGUEIRA	10
3. ANÁLISE SWOT	10
3.1. Pontos Fortes (Strengths)	11
3.1.1. Localização da Farmácia e Horário de funcionamento.....	11
3.1.2. Plano de Estágio.....	12
3.1.3. Gestão Comercial.....	13
3.1.4. Serviços Diferenciados Disponibilizados.....	14
3.1.5. Período de Estágio e Sazonalidade	15
3.2. Pontos Fracos (Weaknesses)	15
3.2.1. Aconselhamento Farmacêutico.....	15
3.2.2. Associação DCI - Nome Comercial	16
3.2.3. Medicamentos Manipulados.....	16
3.3. Oportunidades (Opportunities)	17
3.3.1. Comunicação e Relação Interpessoal com o Utente.....	17
3.3.2. Formação Profissional Contínua.....	17
3.3.3. Ficha Individual do Utente e Cartão da Farmácia.....	18
3.4. Ameaças (Threats)	19
3.4.1. Medicamentos Esgotados	19
3.4.2. Pandemia e Dificuldade no Acesso a Consultas Médicas.....	20
4. CASOS CLÍNICOS	21
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
PARTE II - MONOGRAFIA "DOENÇA DE ALZHEIMER EM INDIVÍDUOS COM O SÍNDROME DE DOWN"	
RESUMO	26
ABSTRACT	27
LISTA DE ABREVIATURAS	28
1. INTRODUÇÃO	30
2. DOENÇA DE ALZHEIMER	31
2.1. Epidemiologia	31
2.1.1. Incidência.....	31
2.1.2. Mortalidade.....	32

2.1.3. Dados a Nível Nacional	32
2.2. Etiologia e Formas da Doença de Alzheimer	33
2.3. Mecanismos Fisiopatológicos da Doença de Alzheimer	33
2.4. Hipótese da Cascata Amilóide.....	34
2.5. Proteína Tau e Tranças Neurofibrilares Intracelulares.....	35
2.6. Neuroinflamação	36
2.7. Características Clínicas.....	37
3. DOENÇA DE ALZHEIMER E SÍNDROME DE DOWN	38
3.1. Epidemiologia	38
3.1.1. Prevalência.....	38
3.1.2. Mortalidade.....	39
3.2. Fenótipo e Fisiopatologia do Síndrome de Down.....	40
3.3. Base Genética do Síndrome de Down.....	41
3.4. Da Abordagem Genética à Patologia: Porquê Maior Suscetibilidade à Doença de Alzheimer?	42
3.5. Gene DYRK1A e o Desenvolvimento da Doença de Alzheimer em Indivíduos com o Síndrome de Down	43
3.6. Idade de Diagnóstico.....	44
4. BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM PORTADORES DE SÍNDROME DE DOWN.....	45
4.1. Biomarcadores do Líquido-Cefalorraquidiano	45
4.1.1. β -amilóide	46
4.1.2. Proteína Tau.....	46
4.2. Biomarcadores no Plasma Sanguíneo	47
4.2.1. β -amilóide	48
4.2.2. P-tau 181	48
4.2.3. P-tau 217.....	48
5. CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS.....	50
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária



LISTA DE ABREVIATURAS

ARSC - Administração Regional de Saúde do Centro, I.P.

DCI - Denominação Comum Internacional

EC - Estágio Curricular

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FN - Farmácia Nogueira

IMC - Índice de Massa Corporal

INFARMED, I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IVA - Imposto de Valor Acrescentado

ME - Medicamentos Esgotados

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVP - Preço de Venda ao Público

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

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

I. INTRODUÇÃO

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) ministrado na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) contempla no seu plano de estudos a realização de um estágio curricular (EC), no quinto e último ano do curso, que se constitui com uma última, mas fulcral etapa na nossa formação enquanto futuros farmacêuticos. Nesse âmbito, os estudantes têm a possibilidade de realização de estágio nas várias vertentes da área do medicamento, sendo uma delas o estágio curricular em farmácia comunitária.

A Farmácia Comunitária é “a face mais visível da profissão” e é, atualmente, um local de referência na área da saúde, dada a proximidade e confiança crescente depositada pelo utente no farmacêutico, enquanto profissional de saúde (*Ordem dos Farmacêuticos*, [s.d.]).

Nesse sentido, o farmacêutico assume uma posição privilegiada que lhe permite um papel ativo e preponderante, enquanto agente de saúde pública, junto da população, podendo e devendo atuar num espectro multidisciplinar. Este espectro inclui o aconselhamento farmacêutico adequado ao utente, a promoção da literacia em saúde e do uso racional do medicamento, bem como a educação para a promoção da saúde, onde a atuação do farmacêutico permite-lhe evidenciar-se e diferenciar-se, contribuindo direta e indiretamente para o fim único: a melhoria da qualidade de vida da população.

Assim, este estágio tem como principal objetivo fornecer aos alunos um primeiro contacto com o contexto real profissional e permitir a aplicação, desenvolvimento e consolidação de competências que refletem os conhecimentos adquiridos e fornecidos pelo MICF durante os vários anos de percurso académico. Esta etapa assumiu-se, por isso, imprescindível e crucial no meu percurso formativo e na minha preparação para o futuro profissional.

Tive a oportunidade de realizar o meu estágio na Farmácia Nogueira (FN), no período compreendido entre fevereiro e junho, sob a orientação da Diretora Técnica: Dra. Sara Pereira, em colaboração com a restante e excelente equipa, que me proporcionaram uma experiência enriquecedora.

2. FARMÁCIA NOGUEIRA

A FN localiza-se na Avenida dos Capitães, no concelho de Mangualde, pertencente ao distrito de Viseu e está enquadrada numa área residencial, perto do centro da cidade. O horário de funcionamento da FN é das 08h30 às 20h nos dias úteis e das 9h às 19h aos sábados, tendo dias em que realiza serviço de atendimento permanente (durante 24h), em que o atendimento ao utente é realizado pelo postigo a partir das 22h, prolongando-se durante todo o período noturno. Aos domingos, feriados, dias de Páscoa, Natal e Ano Novo, as várias farmácias existentes em Mangualde realizam serviços de atendimento permanente de forma alternada entre si. Os dias de serviço são definidos, anualmente, pela Administração Regional de Saúde do Centro (ARSC).

A FN dispõe de uma área de atendimento ao utente composta por 3 balcões devidamente individualizados e uma extensa área de lineares que se destinam à exposição de medicamentos não sujeitos a receita médica e produtos de saúde, contando com uma área destinada à cosmética, uma área destinada a produtos de higiene e saúde oral, puericultura, homeopatia e uma área destinada a produtos ortopédicos, estando todas estas áreas devidamente identificadas. Os lineares anteriores aos balcões destinam-se a exposição de produtos sazonais, que são alterados consoante a época do ano.

Além disto, a FN dispõe ainda de um gabinete destinado à prestação de serviços diferenciados e que permite fazer um atendimento com maior privacidade para o utente.

3. ANÁLISE SWOT

O presente relatório encontra-se estruturado segundo uma análise SWOT. Esta análise abrange uma avaliação em duas importantes dimensões: a dimensão interna e a dimensão externa. Na vertente interna inclui-se uma análise dos Pontos Fortes (*Strengths*) e dos Pontos Fracos (*Weaknesses*), analisando-se na dimensão externa: as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*).

Tabela 1 - Análise SWOT relativa ao Estágio Curricular realizado na Farmácia Nogueira.

PONTOS FORTES	PONTOS FRACOS
<ul style="list-style-type: none">• Localização da Farmácia e Horário de Funcionamento• Plano de Estágio• Gestão Comercial• Serviços Diferenciados Disponibilizados• Período de Estágio e Sazonalidade	<ul style="list-style-type: none">• Aconselhamento Farmacêutico• Associação DCI - Nome Comercial• Medicamentos Manipulados
OPORTUNIDADES	AMEAÇAS
<ul style="list-style-type: none">• Comunicação e Relação Interpessoal com o Utente• Formação Profissional Contínua• Ficha Individual do Utente e Cartão da Farmácia	<ul style="list-style-type: none">• Medicamentos Esgotados• Pandemia e Dificuldade no Acesso a Consultas Médicas

3.1. Pontos Fortes (Strengths)

3.1.1. Localização da Farmácia e Horário de funcionamento

A FN localiza-se, tal como anteriormente referido, numa zona muito próxima do centro da cidade. Está enquadrada numa área residencial que potencia a fidelização desses utentes, possuindo ainda algumas indústrias fabris nas proximidades, que facilita a deslocação dos utentes em horário pós-laboral. Além disto, por não se localizar no centro da cidade, dispõe de maior facilidade de acesso e estacionamento, constituindo assim uma vantagem para os utentes. Todos estes fatores contribuem para um maior afluxo de utentes.

O horário de funcionamento da FN, tal como também já referido neste documento, é bastante alargado e inclui ainda os dias de serviço permanente que vão alternando entre as várias farmácias da cidade. Nesse seguimento, todos os fatores mencionados anteriormente contribuem para uma heterogeneidade de utentes, que variam entre habituais e ocasionais. Entre a diversidade de utentes, que se enquadram em diferentes faixas etárias e estratos sociais, apresentando diferentes patologias que implicam diferentes necessidades terapêuticas, tive a oportunidade de contactar com um vasto leque de situações que me obrigaram a adaptar de forma a corresponder às necessidades de cada um.

Além disto, durante o meu EC tive a oportunidade de realizar diferentes horários da farmácia, desde horário de abertura, horário de encerramento, horário de fim-de-semana e

feriados, permitindo-me assim contactar com as diferentes realidades e ter a percepção das diferentes tarefas inerentes a cada um desses horários.

3.1.2. Plano de Estágio

A realidade da farmácia comunitária implica, além de atendimento ao utente, muitas outras tarefas e funções que é necessário desempenhar, sendo de extrema importância para o normal, correto e adequado funcionamento da farmácia.

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu de forma sequencial, tendo-me permitido uma aprendizagem contínua, mas gradual, começando por desempenhar tarefas que facilitaram a realização das tarefas posteriores.

Numa fase inicial, comecei por contactar com as funções associadas ao *backoffice* que foram parte integrante de toda a duração do estágio. Estas tarefas englobam: aprovisionamento de medicamentos e produtos de saúde, receção de encomendas, devoluções de produtos e de forma mais pontual, conferência de validades.

O aprovisionamento, arrumação e reposição de *stock* de todos os medicamentos e produtos de saúde era feito de acordo com a regra “*First In, First Out*”.

Na receção de encomendas era necessário introduzir diversas informações relativas ao produto no sistema informático. Desta forma, a receção de encomendas inclui a verificação de diversas especificações em cada um dos medicamentos ou produtos de saúde que chegavam à farmácia, tais como: o estado dos mesmos no momento da receção, a verificação dos prazos de validade, bem como a verificação do preço de venda à farmácia e do preço de venda ao público (PVP), de forma a evitar a ocorrência de erros que possam prejudicar a farmácia ou o utente.

A verificação do PVP é feita de forma distinta entre medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Os MSRM possuem um PVP fixo que é devidamente estabelecido pelo INFARMED I.P., e por isso, não pode ser alterado, é apenas confirmado e verificado na embalagem. No caso dos MNSRM, o mesmo não se aplica, e o preço é estabelecido pela própria farmácia, de acordo com variáveis como: o preço do medicamento faturado pelo armazenista, o imposto de valor acrescentado (IVA) e as respetivas margens de lucro estabelecidas. Através destas funções foi-me também permitido conhecer e explorar o sistema informático utilizado na FN, o *SoftReis*.

Posteriormente, e de forma paralela às funções de *backoffice*, fui assistindo e acompanhando atendimentos ao utente e aconselhamento farmacêutico realizados pelos profissionais da equipa da FN. Esta fase pautou-se por esclarecimento de dúvidas que surgiam

relativamente ao atendimento ao utente, bem como aquisição de conhecimentos de base e importantes que me prepararam para desempenhar depois estas funções autonomamente. A fase observacional foi crucial para, posteriormente, progredir para a fase em que iniciei o atendimento ao utente, função que desempenhei inicialmente, acompanhada e com supervisão dos profissionais da FN, mas que me permitiu uma evolução progressiva, que resultou posteriormente na realização de atendimento ao utente de forma independente.

A aprendizagem por etapas revelou-se fundamental, sobretudo pelas funções de aprovisionamento e reposição de *stock* de medicamentos e produtos de saúde, que contribuíram para a familiarização e um primeiro contacto com os mesmos, bem como os seus respetivos nomes e características relevantes, assim como a localização dos mesmos na farmácia, o que facilitou, posteriormente, as funções de atendimento ao utente.

3.1.3. Gestão Comercial

A rentabilidade da farmácia tem por base uma rigorosa gestão comercial, e por isso, o *backoffice* assume-se como uma parte fundamental da farmácia comunitária. Entre as tarefas integrantes desta vertente, a gestão de encomendas assume particular destaque e é, geralmente, feita de acordo com a gestão de *stock*, que tem por base as necessidades dos utentes, as saídas de produtos da farmácia, bem como a vertente financeira, evitando falta de produtos ou prejuízo para a farmácia. Aliada a esta gestão, a FN enquadra a rede de farmácias pertencentes ao grupo Elo Farma, que funcionam como intermediários entre a farmácia e os respetivos armazenistas com os quais esta trabalha, negociando as melhores condições comerciais a serem aplicadas à farmácia (*Elo Farma*, [s.d.]). A FN trabalha com dois armazenistas principais: a Empifarma e a Plural+Udifar, sendo entre estes e a Elo Farma negociadas as melhores condições de rentabilidade, que permitem à farmácia usufruir de condições comerciais mais vantajosas.

Além disto, no sistema informático da FN é armazenada toda a informação registada no ato da receção das encomendas e é possível, no momento do atendimento, consultá-la rapidamente. Esta consulta permite saber os vários medicamentos disponíveis na farmácia, o respetivo preço de venda ao público, a margem de lucro da farmácia, a quantidade em *stock* e os prazos de validade, que são variáveis fundamentais e necessárias ter em conta no ato de dispensa do medicamento, tentando beneficiar sempre o utente e a farmácia. Também a gestão das validades (que inclui a consulta regular dos prazos de validade e especial atenção aos produtos com validade menor) é um fator muito importante para evitar perda de medicamentos ou produtos e prejuízos.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de contactar com estas e outras estratégias de gestão devidamente adequadas para dar resposta às necessidades dos utentes, promovendo e garantido, simultaneamente, a rentabilidade da farmácia.

3.1.4. Serviços Diferenciados Disponibilizados

A Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, define os serviços farmacêuticos que as farmácias estão autorizadas a prestar, de forma a permitir a promoção da saúde e o bem-estar dos utentes, tendo esta portaria sido ainda atualizada (Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril).

Desta forma, as farmácias têm a capacidade de se diferenciar e disponibilizar, além do aconselhamento farmacêutico e dispensa de medicamentos e produtos de saúde, outros serviços que melhoram e promovem a qualidade de vida e o bem-estar dos utentes.

A FN disponibiliza aos seus utentes a realização da medição de alguns parâmetros de saúde, de como são exemplo: o peso, a altura e o cálculo do respetivo índice de massa corporal (IMC). Disponibiliza também a medição de parâmetros bioquímicos como: a glicémia, os triglicéridos e o colesterol total, e ainda a medição dos valores de pressão arterial. Todos estes serviços, que tive também oportunidade de realizar durante o meu estágio na FN, incluem a interpretação dos resultados que é devidamente explicada de forma clara ao utente, tendo por base os respetivos valores padronizados para cada um desses parâmetros. Nesse sentido, e tendo em conta os valores obtidos para o utente, é facultado o respetivo aconselhamento e recomendações adequadas a cada uma das situações.

Adicionalmente aos serviços anteriormente mencionados, a FN dispõe ainda de profissionais legalmente habilitados para a administração de injetáveis e tratamento de feridas, prática que foi recorrente e que pude observar durante a realização do meu estágio. Além disto, os utentes têm também acesso a consultas e respetivo acompanhamento de nutrição, bem como consultas de osteopatia.

A disponibilização de todos estes serviços para o utente espelha a dinamização da farmácia e possibilita um aconselhamento e tratamento personalizado e individual, assumindo-se como uma oportunidade para a promoção de um estilo de vida saudável e a adoção de medidas não farmacológicas de forma precoce, alertando para a importância que estas têm na prevenção da evolução para um estado clínico desfavorável ou até patológico. Durante a realização do meu estágio tentei colocar em prática todas estas premissas.

Através destes serviços, é possível ainda reforçar a proximidade da interação entre farmacêutico e utente e a confiança que este deposita no profissional e no aconselhamento prestado, valorizando assim a profissão farmacêutica.

3.1.5. Período de Estágio e Sazonalidade

O meu estágio curricular abrangeu o período entre o início de fevereiro e o final de junho, compreendendo neste espaço temporal, duas épocas distintas. Cada época do ano apresenta características típicas que se refletem nos utentes e nas suas necessidades terapêuticas. Dessa forma, o período no qual o meu estágio decorreu, permitiu-me contactar com as diversas situações consequentes da sazonalidade. Numa primeira fase de estágio, foi-me possível confrontar com situações típicas de Inverno, como as gripes e constipações, as situações de tosse e dor de garganta. Posteriormente, prevaleceram as situações mais características e comuns da Primavera, como as alergias e as picadas de insetos.

Esta sazonalidade inclui ainda, paralelamente, a alteração de alguns dos produtos expostos nos lineares da farmácia, de forma a que estes se encontrem em concordância com a época do ano que caracteriza as situações clínicas mais frequentes que daí advêm. Este facto assumiu-se como uma mais-valia para o conhecimento e contacto alargado com os produtos disponíveis e a variabilidade de casos clínicos de aconselhamento ao utente.

Aliado a isto, a FN adota uma organização dos MNSRM expostos nos lineares, de acordo com patologia a que se destinam. Esta organização facilita o atendimento e aconselhamento ao utente, tendo sido uma vantagem para a minha aprendizagem.

3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)

3.2.1. Aconselhamento Farmacêutico

Durante a realização do meu estágio, foi-me permitido aplicar uma extensa linha de conhecimentos que me foram possíveis adquirir durante o ciclo de estudos do MICF. Na fase de atendimento ao utente e, sobretudo no momento de dispensa de MSRM, foi-me possível aplicar esses mesmos conhecimentos, que se assumiram essenciais para o desempenho correto e adequado das funções. No entanto, fez-se notar uma dificuldade significativa em realizar autonomamente um aconselhamento ao utente relativamente a suplementos alimentares e produtos de uso veterinário.

O plano de estudos do MICF inclui unidades curriculares como “Plantas Medicinais” e “Preparações de Uso Veterinário”, que lecionam conteúdos importantes e fundamentais dentro destas áreas, no entanto, representam apenas conhecimentos base, pois a oferta do mercado é bastante extensa.

No mercado existe uma vasta gama de produtos na área dos suplementos alimentares e veterinária, associados às mais diversas marcas, incluindo diferentes produtos com a mesma finalidade, que contribuem para uma enorme diversidade de produtos disponível na farmácia,

dificultando o conhecimento de cada um deles e a escolha do melhor e mais indicado para cada uma das situações de aconselhamento. Desta forma, tornou-se difícil selecionar o medicamento ou produto de saúde mais adequado em cada um dos atendimentos desta natureza, tendo o auxílio dos profissionais da FN sido particularmente importante nestes casos.

No entanto, cada uma destas situações constituiu uma mais-valia na minha aprendizagem para aconselhamentos futuros e permitiu-me familiarizar e conhecer gradualmente alguns dos produtos disponíveis nestas áreas.

3.2.2. Associação DCI - Nome Comercial

Ao longo do curso, nas unidades curriculares do plano de estudos do MICEF, aprendemos e contactamos com inúmeras substâncias ativas e classes farmacoterapêuticas. O nosso contacto é, sobretudo, com a denominação comum internacional (DCI) do medicamento, o que não acontece com o nome comercial correspondente às diversas substâncias ativas existentes.

A prescrição por DCI facilitou a identificação do medicamento quando o utente se referia à patologia para a qual se destinava o medicamento que pretendia. No entanto, a associação da DCI ao respetivo nome comercial assumiu-se como um grande obstáculo durante a realização do meu EC.

A fase inicial de estágio e as funções de *backoffice*, tal com anteriormente referi, foram importantes nesse sentido, pois permitiram-me um primeiro contacto com alguns medicamentos e a familiarização com os respetivos nomes comerciais, tendo facilitado a associação em alguns casos, mas não todos, dado o extenso número de medicamentos disponíveis. No entanto, na fase de atendimento, esta dificuldade fez-se notar, pois a grande maioria dos utentes refere-se ao medicamento pelo respetivo nome comercial, e uma vez não constando na receita (dado que a receita é, geralmente, prescrita por DCI), a identificação de qual o medicamento correto a dispensar, constituiu uma desvantagem e dificultou o atendimento ao utente.

3.2.3. Medicamentos Manipulados

Os farmacêuticos detêm capacidades técnico-científicas que lhes permitem a preparação de medicamentos manipulados.

Na FN é pouco frequente a preparação de medicamentos manipulados, embora a farmácia disponha de um laboratório. Nesse sentido, durante o meu período de estágio, não

me foi possível preparar medicamentos manipulados e aplicar os conhecimentos galénicos adquiridos no ciclo de estudos do MICEF.

3.3. Oportunidades (*Opportunities*)

3.3.1. Comunicação e Relação Interpessoal com o Utente

A farmácia comunitária destaca-se, entre todas as áreas de atuação das Ciências Farmacêuticas, como a que detém maior contacto e proximidade com a população.

Estando a FN integrada numa cidade relativamente pequena, permite aos profissionais que dela fazem parte, conhecer os seus utentes habituais. Esta relação interpessoal estabelecida aumenta a confiança dos utentes no farmacêutico e constitui, muitas vezes, um fator decisivo, pois permite ao farmacêutico, e neste caso aos profissionais da FN, acompanhar a situação terapêutica do utente e identificar mais facilmente potenciais situações de risco associadas ao mesmo.

Além disto, esta vertente de interação implica que o farmacêutico disponha de capacidades comunicativas que lhe permitam adaptar-se a cada utente, em cada contexto, prestando o melhor atendimento possível. Para desempenhar funções em farmácia comunitária é imprescindível possuir uma enorme capacidade de adaptação, pois a forma de se expressar é individual e própria de cada um, e por isso, exige que a nossa comunicação seja perceptível, indo de encontro a cada um dos utentes, assim como temos de ser capazes de perceber a informação que o utente pretende transmitir-nos.

Desta forma, foi-me permitido desenvolver as minhas capacidades comunicativas e de adaptação em cada contexto, tendo também aprendido a importância de tirar partido da proximidade ao utente e estar especialmente atenta para identificar potenciais situações que possam representar um risco para o mesmo.

3.3.2. Formação Profissional Contínua

No exercício da profissão farmacêutica, a formação contínua é fundamental para que este profissional acompanhe a evolução e se mantenha atualizado do ponto de vista técnico-científico, sendo conhecedor dos vários produtos disponíveis no mercado e garantido a qualidade na prestação de serviços de saúde.

Nesse sentido, as formações disponibilizadas pelos delegados de informação médica, assumem-se como uma mais-valia, proporcionando uma apresentação mais direcionada dos medicamentos ou produtos de saúde das empresas que representam. Esta apresentação inclui

uma explicação mais detalhada sobre a composição, as indicações, a posologia, bem como a demonstração das vantagens e contraindicações do produto, que facilita a aprendizagem.

Desta forma, durante a realização do meu estágio tive a oportunidade de assistir a várias formações neste âmbito, destacando-se as formações promovidas pela Krka, uma das quais se destinou à apresentação de alguns produtos da área da veterinária, como: antiparasitários externos para cães e gatos, para prevenção e tratamento da infestação por pulgas e carraças. Outra formação, promovida pela Arkopharma, destinou-se à apresentação de uma gama de suplementos alimentares com propriedades relaxantes e adjuvantes do sono.

Estas formações constituíram uma mais-valia, porque me permitiram um primeiro contacto com produtos que desconhecia, sobretudo na área de suplementos alimentares e veterinária, as áreas onde se assinalaram mais significativamente as minhas dificuldades. Esta abordagem, de explicação direcionada e personalizada do produto em questão, constitui uma vantagem no conhecimento das opções disponíveis no mercado, bem como facilita a escolha da opção mais indicada para cada situação em futuros aconselhamentos ao utente.

3.3.3. Ficha Individual do Utente e Cartão da Farmácia

A FN utiliza como programa informático o *SoftReis*, que permite criar uma ficha individual a cada utente, na qual ficam registados os dados pessoais do mesmo e a informação relativa aos medicamentos e produtos de saúde adquiridos. A existência desta ficha individual assumiu-se muito importante no meu estágio, tendo facilitado o atendimento ao utente.

A ficha individual do utente permite um atendimento personalizado e mais prático, além de diminuir a probabilidade de ocorrência de erros, assumindo-se como uma excelente vantagem também para o utente. A informação que consta na ficha facilita a dispensa de medicamentos, sobretudo, porque permite que o farmacêutico tenha conhecimento de qual o medicamento que o utente faz na sua terapêutica habitual, seja o medicamento de marca ou o respetivo genérico, evitando situações que coloquem em causa a adesão à terapêutica (pelo não reconhecimento da embalagem) e contornando casos de esquecimento do nome do medicamento pelo utente.

Este aspeto é muito relevante, sobretudo para a população idosa, em que o medicamento para as suas patologias crónicas é reconhecido, geralmente, pelas características da embalagem (cor, tamanho, aspeto geral) e a alteração da mesma pode resultar em confusão para o utente.

Além disto, é possível associar à ficha do utente um cartão da farmácia, em suporte digital, tornando-se assim mais prático. É um cartão próprio e exclusivo da FN que tem como

modo de funcionamento a acumulação de pontos. Nesse sentido, cada euro que o utente despende na farmácia é convertido num ponto do cartão e a cada 25 pontos alcançados, o utente obtém 1 euro que lhe será descontado no valor final da compra, sendo opcional o momento em que esse valor é descontado.

Esta estratégia assume-se como uma oportunidade de beneficiar os utentes e favorecer a sua fidelização, dado que, as compras recorrentes vão permitir-lhe beneficiar de descontos, já que este é um sistema cumulativo de pontos.

3.4. Ameaças (*Threats*)

3.4.1. Medicamentos Esgotados

A reposição de *stock* de medicamentos e produtos de saúde na farmácia é garantida geralmente pelos armazenistas com que esta trabalha diretamente, de acordo com a gestão realizada pela mesma. Desta forma, a gestão eficaz do *stock* permite a disponibilidade do medicamento no momento do atendimento ou a facilidade de reposição, em casos em que o medicamento ou produto de saúde pretendido pelo utente não se encontre em *stock* na farmácia. Nestes casos, existe a possibilidade de efetuar encomenda do produto de acordo com a disponibilidade do mesmo no armazenista. Uma vez que cada armazenista efetua duas entregas de encomendas diárias na farmácia, é possível a disponibilização do produto ao utente de forma breve.

No entanto, essa facilidade de reposição não se aplica em casos de medicamentos esgotados (ME), que tornam difícil o acesso a esses medicamentos para todas as farmácias, por não estarem disponíveis nos armazenistas, não sendo possível prever ou garantir ao utente a data de entrega do medicamento pretendido.

Os casos de ME constituem uma situação muito relevante, pois pode traduzir-se numa impossibilidade de dar resposta às necessidades terapêuticas do utente. Assim, a função do farmacêutico assume-se crucial para impedir que tal aconteça.

Durante a realização do meu estágio, verifiquei a ocorrência de várias situações desta natureza e nesse sentido, esgotávamos todas as alternativas para tentar a resolução do problema. Geralmente, quando o medicamento pretendido pelo utente se encontrava esgotado, era feito um contacto com outras farmácias da mesma localidade, para verificar a existência de alguma unidade do medicamento ainda disponível em alguma dessas farmácias, avaliando a possibilidade do utente se deslocar até à mesma para o medicamento lhe ser dispensado.

Outra alternativa apresentada ao utente, caso existisse essa possibilidade, passava pela substituição do medicamento de marca pelo respetivo genérico, ou ainda pela troca de laboratório de medicamento genérico. No entanto, verificava-se geralmente uma significativa resistência a esta permuta, sobretudo nos utentes mais idosos, porque o medicamento é reconhecido pelas características da embalagem e existe grande desconfiança e dificuldade para compreender uma situação desta natureza.

Nos casos em que as opções anteriores não se aplicavam, e não sendo mesmo possível acesso ao medicamento pretendido, o utente era encaminhado ao médico para lhe serem facultadas outras soluções terapêuticas, assegurando a continuidade do tratamento do utente.

3.4.2. Pandemia e Dificuldade no Acesso a Consultas Médicas

No contexto pandémico atual e face à escassez de recursos para o combate ao novo coronavírus, os doentes crónicos viram as suas consultas canceladas e a interrupção do seu acompanhamento médico. A desmarcação de uma elevada percentagem de consultas por tempo indefinido e o funcionamento dos Centros de Saúde através de telefone ou *e-mail*, assumiu-se como um obstáculo para o acesso a cuidados de saúde e consultas médicas, sobretudo para os indivíduos das faixas etárias superiores, em que há maior dificuldade de acesso e capacidade de utilização de dispositivos eletrónicos. Desta forma, os utentes demonstravam alguma dificuldade em conseguir acompanhamento e consultas médicas, bem como acesso a receitas para a sua medicação habitual, ou até para a resolução de casos de ME em que era necessário alterar e adequar o tratamento, o que por vezes, colocava em causa a continuação da terapêutica.

Além disto, também o receio de infeção por SARS-Cov-2, afastou os doentes dos hospitais e das urgências e levou-os a procurar, primeiramente, aconselhamento na farmácia, assumindo aqui o farmacêutico um papel importante também no combate à pandemia (que se assume como ponto positivo na valorização do farmacêutico). No entanto, esta dificuldade representou um enorme obstáculo, pois nem sempre era possível a resolução do problema do utente na farmácia, sem recorrer a consulta médica, e tornava-se bastante complexo auxiliar o utente com vista à resolução desses problemas.

4. CASOS CLÍNICOS

CASO I

Uma utente, do sexo feminino, com aproximadamente 40 anos, deslocou-se à farmácia dizendo que queria o medicamento que estava escrito num pedaço de papel que trazia consigo e onde se podia ler: “fosfomicina”. Quando questionada sobre o porquê de estar a solicitar o medicamento, a utente respondeu que sentia vontade de ir à casa-de-banho frequentemente e que sentia algum ardor quando urinava. A utente referiu ainda que não queria deslocar-se ao centro de saúde, pois já tinha tido anteriormente os sintomas descritos, e que o médico lhe prescrevera aquele medicamento.

Comecei por explicar à utente que o medicamento em questão se tratava de um antibiótico e que, como tal, não lhe podia ser dispensado sem a receita e sem o diagnóstico médico apropriado. Nesse seguimento, depois de questionada e de afirmar que não tinha outros problemas de saúde, aconselhei a utente a aumentar a ingestão de água e a fazer a higienização da zona genital com um gel específico de higiene íntima de forma a regularizar o pH vaginal.

Além disto, informei a utente quanto à existência de suplementos alimentares, como o Advancis® Uritabs, formulado à base plantas, tais como o arando vermelho e a uva-ursina, que contribui para o alívio dos sintomas e do desconforto descritos pela utente, como ardor e micção frequente, associados à infeção do trato urinário. No entanto, aconselhei também a utente a procurar aconselhamento médico caso os sintomas persistissem.

CASO 2

Um jovem, do sexo masculino, com cerca de 30 anos, deslocou-se à farmácia para procurar aconselhamento, uma vez que se encontrava obstipado. Quando questionado sobre há quantos dias a situação se prolongava e se era habitual acontecer, o utente respondeu que estava obstipado há 3 dias e que não era frequente acontecer-lhe. Questionei ainda o utente quanto à existência de algum problema de saúde ou se estava a tomar alguma medicação, da qual poderia estar a resultar um efeito secundário, tendo me respondido que não.

Nesse seguimento, interroguei o utente acerca dos seus hábitos alimentares e estilo de vida, e se os mesmos tinham sofrido alguma alteração recente. Desta forma, alertei o utente para a importância das medidas não farmacológicas como a ingestão regular de água, alimentação saudável e rica em fibras e a prática de exercício físico, essenciais para o normal funcionamento do intestino.

Dado se tratar de uma situação de obstipação ocasional, aconselhei ao utente, aliar às medidas não farmacológicas anteriormente mencionadas, a toma de Moderlax[®] comprimidos, constituído por bisacodilo. Este é um laxante de contacto que atua através do aumento da secreção de água e eletrólitos pela mucosa, facilitando a eliminação das fezes, contribuindo para a normalização da função intestinal. Este tipo de laxantes deve ser utilizado em casos agudos de obstipação e por isso, acautelei o utente, para a não utilização frequente deste medicamento, sendo apenas indicado para esta situação pontual.

CASO 3

Um utente do sexo masculino, com cerca de 45 anos, dirigiu-se à farmácia apresentando queixas associadas à doença hemorroidária, tais como: dor e prurido que sentia na região anal. Depois de questionado, o utente referiu ainda que sofria de crises hemorroidárias pontualmente, não apresentando qualquer patologia nem terapêutica habitual.

Neste seguimento, recomendei ao utente a aplicação do creme retal Procto-Glyvenol, após higienização adequada e cuidada da região anal. Este creme retal é constituído por tribenosido, com propriedades anti-inflamatórias e por lidocaína, um anestésico local que contribui para aliviar o prurido e a dor causada pelas hemorroidas de que o utente se queixara.

Além disto, aconselhei ainda ao utente a toma de Flabien[®] 1000 mg, constituído por diosmina, indicado no tratamento dos sintomas associados à crise hemorroidária, pois tem propriedades venotrópicas, ajudando na redução e alívio dos sintomas descritos pelo utente.

Aliada à terapêutica farmacológica aconselhada ao utente, reforcei a importância das medidas não farmacológicas na prevenção e tratamento das crises hemorroidárias. Além da higienização cuidada do local com água fria, nesta situação aguda, que iria ajudar simultaneamente a aliviar os sintomas. Referi também que seria recomendável adotar um estilo de vida saudável, optando por uma dieta saudável (pobre em gorduras), aliada à ingestão regular de água, tendo especial atenção para evitar esforços defecatórios.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Findo o estágio em Farmácia comunitária, reconheço a importância do mesmo na nossa preparação para a integração no contexto profissional, que se avizinha próximo. Reconheço assim, que o MICF fornece todas as bases teóricas adequadas para o futuro exercício da profissão, mas que só a prática permite consolidar.

Esta etapa final assumiu-se desafiante, mas crucial para desenvolver e consolidar as minhas competências tendo contribuído, através do vasto leque de experiências que vivenciei, para a minha evolução, tanto profissional como pessoal.

Durante este período, fez-se notar a importância real do farmacêutico em contexto comunitário e a confiança em si depositada, sendo este, na maioria das vezes, o primeiro aconselhamento procurado pelo utente. Desta forma, é uma obrigação e enorme responsabilidade do farmacêutico estar à altura e ser capaz de responder diariamente às necessidades de cada um dos utentes, mantendo-se, por isso, atualizado e acompanhando a evolução técnico-científica.

Todos estes valores levarei como base para o meu futuro profissional, de forma a contribuir para a contínua valorização da profissão farmacêutica na sociedade.

Por fim, resta-me deixar uma palavra de agradecimento a toda a equipa da Farmácia Nogueira, pela contribuição imprescindível que tiveram na minha formação e evolução, enquanto futura farmacêutica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADVANCIS - **Advancis Uritabs**. [Acedido a 17 junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.advancispharma.com/pt/cuidados-femininos/advancis-uritabs/>

ATRAL - **Folheto informativo do Medicamento - Moderlax**. [Acedido a 18 junho de 2021]. Disponível na Internet: https://www.atral.pt/activeapp/wp-content/uploads/2018/11/FI-07-OUT-16-Moderlax-20-Comp_5.pdf

ELO FARMA - **Rede Elo Farma**. [Acedido a 12 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.elofarma.com/>

INFARMED, I.P. - **Resumo das características do medicamento - Flabien 1000 mg**. [Acedido a 20 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

INFARMED, I.P. - **Resumo das características do medicamento - Moderlax**. [Acedido a 18 de junho de 2021]. Disponível na Internet: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=f8c3af206d6311e29457f8b82fa2b05f

INFARMED, I.P. - **Resumo das características do medicamento - Procto-Glyvenol 50 mg/g + 20 mg/g Creme rectal**. [Acedido a 20 de junho de 2021]. Disponível na Internet:

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro**. *Diário da República*. Série I, n.º 211 (2007) 7993 - 7993. [Acedido a 14 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/629418/details/maximized>

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril**. *Diário da República*. Série I, n.º 69/2018 (2018) 1556-1557. [Acedido a 14 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/115006162/details/maximized>

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 11 de junho de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>

PARTE II

MONOGRAFIA

“Doença de Alzheimer em Indivíduos com o Síndrome de Down”

RESUMO

Devido à maior esperança média de vida dos portadores de síndrome de Down, observa-se um aumento da prevalência de condições associadas ao envelhecimento neste grupo de indivíduos, particularmente a doença de Alzheimer de início precoce. As características neuropatológicas desta doença apresentam uma significativa relação com o síndrome de Down, uma vez que o gene que codifica a proteína precursora amiloide se encontra localizado no cromossoma 21 e, por isso, apresenta 3 cópias em indivíduos com o síndrome de Down. Acredita-se que a maior quantidade desta proteína constitui um importante fator de risco para a suscetibilidade aumentada ao Alzheimer nestes indivíduos.

Nesta revisão abordamos as particularidades da trissomia do cromossoma 21 e de genes envolvidos no curso do desenvolvimento da doença de Alzheimer neste síndrome.

O crescente número de casos de demência em portadores de síndrome de Down e a dificuldade de diagnóstico da doença nestes indivíduos, torna necessária a existência de ferramentas que permitam contornar essas dificuldades e possibilitem um diagnóstico correto e precoce. Nesse sentido, os biomarcadores plasmáticos e do líquido cefalorraquidiano surgem com particular interesse para colmatar as necessidades de diagnóstico existentes nesta população.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Síndrome de Down, Biomarcadores.

ABSTRACT

Due to the higher average life expectancy of Down syndrome patients, there is an increase in the prevalence of conditions associated with aging in this group, particularly early-onset Alzheimer's disease. The neuropathological characteristics of this disease have a significant relationship with Down syndrome, since the gene encoding the amyloid precursor protein is located on chromosome 21, and therefore, has 3 copies in individuals with Down syndrome. It is believed that, among others, the increased amount of this protein may be an important risk factor for increased susceptibility to Alzheimer's in these individuals.

In this review we address the particularities of chromosome 21 trisomy and of genes involved in the course of Alzheimer disease development in this syndrome.

The increasing number of dementia cases in Down syndrome patients and the difficulty in diagnosing the disease in these individuals, make it necessary to have tools that can circumvent these difficulties and make the diagnosis correct and early. In this context, plasma and cerebrospinal fluid biomarkers are particularly interesting to fill the diagnostic needs in this population.

Keywords: Alzheimer's disease, Down Syndrome, Biomarkers.

LISTA DE ABREVIATURAS

3R-tau - Isoforma de Tau com 3 repetições do domínio de ligação a microtúbulos

4R-tau - Isoforma de Tau com 4 repetições do domínio de ligação a microtúbulos

AICD - Domínio intracelular da APP

APOE-ε4 - Alelo épsilon 4 do gene da apolipoproteína E

APP - Proteína Precursora Amilóide

AVC - Acidente Vascular Cerebral

Aβ - Beta-Amilóide

Aβ40 - Isoforma β-amilóide de 40 aminoácidos

Aβ42 - Isoforma β-amilóide de 42 aminoácidos

BACE 1 - *β-Site Amyloid Precursor Protein Cleaving Enzyme 1* (β-secretase 1, enzima 1 de clivagem da proteína precursora amiloide no local β)

CDK5 - Quinase dependente de Ciclina 5

CTF83 ou C83 - C-terminal de APP com 83 aminoácidos

CTF99 ou C99 - C-terminal de APP com 99 aminoácidos

DA - Doença de Alzheimer

DYRK1A - Proteína quinase-1A de tirosina regulada por fosforilação de especificidade dupla

EOAD - *Early Onset Alzheimer Disease* (DA de início precoce)

FAD - Doença de Alzheimer Familiar

GSK3β - Quinase glicogénio sintetase 3

HSA21 - Cromossoma 21

LCR - Líquido Cefalorraquidiano

LOAD - *Late Onset Alzheimer Disease* (DA de início tardio)

MRI - Imagem de ressonância Magnética

mRNA - Ácido Ribonucleico Mensageiro

NFTs - Tranças Neurofibrilares Intracelulares

OMS - Organização Mundial de Saúde

PET - Tomografia por emissão de positrões

PP2A - Proteína fosfatase 2A

PSENI - Presenilina 1

PSEN2 - Presenilina 2

P-tau - Proteína Tau fosforilada

P-tau 181 - Proteína Tau fosforilada na Treonina 181

P-tau 217 - Proteína Tau fosforilada na Treonina 217

ROS - Espécies Reativas de Oxigênio

sAPP - *Soluble Amyloid Precursor Protein*

SD - Síndrome de Down

SF2/ASF - Fator de *splicing* 2

SNC - Sistema Nervoso Central

SOD1 - Enzima Superóxido Dismutase I

Thr 181 - Treonina 181

Thr 212 - Treonina 212

Thr 217 - Treonina 217

Thr 668 - Treonina 668

T-tau - Proteína Tau total

I. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, tipicamente caracterizada por perda de memória e comprometimento cognitivo progressivo, que continua a ser um alvo importante de estudos, apesar de já ter decorrido mais de um século desde a sua descrição original, por Alois Alzheimer (GOMEZ *et al.*, 2020). A patologia apresenta maior prevalência nos idosos e a grande maioria dos casos correspondem à DA de início tardio (LOAD) (GOMEZ *et al.*, 2020).

As características neuropatológicas da DA são as placas senis extracelulares, constituídas por peptídeo β -amiloide ($A\beta$), e as tranças neurofibrilares intracelulares (NFTs) que contêm a proteína tau hiperfosforilada. Os principais constituintes das placas senis, os peptídeos $A\beta_{40}$ (isoforma β -amilóide de 40 aminoácidos) e $A\beta_{42}$ (isoforma β -amilóide de 42 aminoácidos), resultam da clivagem da proteína precursora amiloide (APP) por β - e γ -secretases. Os peptídeos $A\beta$ posteriormente agregam e formam as placas senis. Além disto, a proteína tau hiperfosforilada agrega no citosol dos neurónios e leva à formação de NFTs e a neurodegeneração (TIWARI *et al.*, 2019).

Em indivíduos com síndrome de Down (SD), o risco de desenvolver DA ao longo da vida é significativamente elevado (90%) (FORTEA *et al.*, 2020). Os progressos e as melhorias alcançadas no âmbito da saúde traduziram-se num aumento da esperança média de vida de portadores de SD que, no entanto, resultou num aumento de casos de DA nestes indivíduos, dada a sua suscetibilidade aumentada ao desenvolvimento da doença (HEAD *et al.*, 2018). Os portadores de SD constituem o principal grupo de indivíduos com idade inferior a 65 anos que apresenta DA de início precoce (EOAD) (GOMEZ *et al.*, 2020).

O risco acrescido de desenvolver DA é, geralmente, atribuído à presença de 3 cópias do gene APP, associadas à trissomia do cromossoma 21 (HSA21), o que favorece uma maior expressão deste gene e leva à formação de peptídeos $A\beta$ em maior quantidade e, consequentemente, a maior deposição de amiloide no cérebro (ZIS e STRYDOM, 2018).

Além deste, entre os vários genes localizados no cromossoma 21, destaca-se também o gene que codifica a proteína quinase IA de tirosina regulada por fosforilação de especificidade dupla (DYRK1A). A expressão de DYRK1A encontra-se aumentada nos indivíduos com SD, estando associada à fosforilação das proteínas Tau e APP, assumindo assim também um papel importante, favorecendo o desenvolvimento das características da DA em portadores do SD (FEKI e HIBAOUI, 2018).

No entanto, os défices intelectuais que se observam nestes indivíduos são um obstáculo ao diagnóstico da DA, pois dificultam a perceção dos sintomas. Desta forma, os

biomarcadores específicos da doença de Alzheimer surgem como uma mais-valia para melhorar a exatidão do diagnóstico, permitindo-o fazer de forma precoce (HENSON *et al.*, 2020). São frequentemente utilizados biomarcadores que se determinam no líquido cefalorraquidiano (LCR), entre os quais, os níveis de peptídeos A β 42, a proteína tau total (t-tau) e a proteína tau fosforilada (p-tau), que permitem a deteção e diagnóstico da DA, antes do desenvolvimento dos sintomas. No entanto, a colheita de LCR é uma intervenção invasiva, pelo que estão em estudo, como alternativa, biomarcadores presentes no plasma sanguíneo, como os peptídeos A β e a proteína tau (BLENNOW, 2017).

2. DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA é a principal forma de demência nos idosos e constitui uma preocupação de saúde global, dadas as significativas implicações que tem para os indivíduos e a sociedade (LANE *et al.*, 2018). A patologia foi descrita pela primeira vez em 1907, por Alois Alzheimer, um neuropatologista e psiquiatra alemão, que relatou o primeiro caso e descreveu as características clínicas e patológicas da doença cerebral, à qual veio a dar o nome (DROUIN E. e DROUIN G., 2017).

2.1. Epidemiologia

2.1.1. Incidência

A DA é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma prioridade global de saúde pública, pois dados da OMS indicam que, a nível mundial, aproximadamente 50 milhões de pessoas sofrem de demência, sendo registados anualmente cerca de 10 milhões de novos casos. Desta forma, estima-se que o número de pessoas com demência continue a aumentar e possa vir a atingir um total de 82 milhões em 2030 e 152 milhões em 2050 (World Health Organization [WHO], 2020).

A DA é a forma de demência mais prevalente no mundo e cerca de 50 a 70% do total de casos de demência registados são atribuídos à DA. Com o avanço da idade, verifica-se um aumento drástico da prevalência da doença (SANTANA *et al.*, 2015). Assim, a DA afeta sobretudo os idosos e estima-se que entre 5 a 8% da população geral, com idade igual ou superior a 60 anos, tenha demência (World Health Organization [WHO], 2020).

A doença é mais prevalente no sexo feminino do que no masculino, dado que o primeiro grupo apresenta uma esperança média de vida superior (MANCUSO e GAETANI, 2020).

Como consequência da melhoria nos cuidados de saúde, verifica-se, globalmente, o envelhecimento da população e uma maior percentagem de idosos. Nesse sentido, e uma vez que a idade constitui um fator de risco para a doença, à medida que a população cresce e envelhece, o número de pessoas afetadas pela demência aumentará tendencialmente, dado que a DA afeta principalmente as faixas etárias mais avançadas (Alzheimer's Disease International, 2020; HODSON, 2018).

2.1.2. Mortalidade

Em termos de mortalidade, a DA é considerada como a quinta causa de morte, a nível global (HODSON, 2018). Em 2019, foram registados, mundialmente, cerca de 1,55 milhões de óbitos associados à demência, sendo o sexo feminino o mais afetado, com 1,02 milhões de mortes quando comparado com os 0,54 milhões de óbitos registados no sexo masculino (NICHOLS e VOS., 2020).

Após o diagnóstico de DA, indivíduos com mais de 65 anos podem sobreviver, em média, entre 4 a 8 anos. No entanto, existem situações, em que após o diagnóstico, os indivíduos vivem até cerca de 20 anos (Alzheimer's Association, 2019).

2.1.3. Dados a Nível Nacional

Em Portugal, não existem muitos estudos dedicados à epidemiologia da DA e, por isso, os dados epidemiológicos relativos à prevalência da demência são escassos e pouco atuais (SANTANA *et al.*, 2015).

Sendo a idade um fator de risco para a DA, e sendo Portugal um país envelhecido, é expectável um número crescente de casos de demência, analogamente ao que se observa a nível global. O aumento da esperança média de vida (associado aos melhores cuidados de saúde) representa um fator relevante que contribui para o envelhecimento da população, estimando-se que a população idosa em Portugal, poderá representar, até 2060, um total entre 36% a 43% da população nacional (SANTANA *et al.*, 2015).

Assim, à medida que a população envelhece verifica-se, simultaneamente, um aumento do número de casos de DA. A nível nacional, a prevalência da demência é de aproximadamente 6% nos idosos com mais de 60 anos. No entanto, verifica-se que a grande maioria dos casos se regista em indivíduos com idade superior a 80 anos (SANTANA *et al.*, 2015).

Em termos de mortalidade, a DA representa 1,6% da mortalidade a nível nacional, afetando sobretudo o sexo feminino e a população idosa (SANTANA *et al.*, 2015).

2.2. Etiologia e Formas da Doença de Alzheimer

A patologia apresenta duas formas: a DA esporádica de início tardio (LOAD), mais frequente, e a DA familiar (FAD) de início precoce (EOAD), mais rara, que apresenta uma incidência inferior a 5% (BÓLOS *et al.*, 2017).

A DA de início tardio resulta da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais (LANE *et al.*, 2018). O alelo épsilon 4 do gene da apolipoproteína E (APOE- ϵ 4) assume-se como o principal fator de risco genético para a DA esporádica, pois está associado à maior deposição de proteína A β , uma vez que interfere e prejudica a depuração deste peptídeo, favorecendo a formação de placas senis. A idade avançada é também um fator de risco muito relevante para esta forma da doença, mas a sua causa ainda não se encontra totalmente estabelecida (GOMEZ *et al.*, 2020).

A DA de início precoce é causada por mutações autossómicas que ocorrem em genes que codificam proteínas como a APP, a presenilina 1 (PSEN1) e a presenilina 2 (PSEN2), que intervêm no processo de formação de peptídeos A β . Estas mutações favorecem a formação de peptídeos A β , resultando no aumento dos seus níveis e consequente desenvolvimento da doença (GOMEZ *et al.*, 2020; TIWARI *et al.*, 2019).

A DA de início tardio ocorre, geralmente, a partir dos 65 anos, enquanto os casos raros de DA de início precoce se manifestam mais cedo, entre os 30 e os 50 anos (LONG e HOLTZMAN, 2019; LANE *et al.*, 2018).

2.3. Mecanismos Fisiopatológicos da Doença de Alzheimer

As principais características histopatológicas da DA consistem em dois tipos de estruturas anormais: as placas amilóides extracelulares (placas senis ou placas neuríticas) e as tranças neurofibrilares intracelulares. As placas formam-se por acumulação, agregação e deposição anormal de peptídeos A β no cérebro. As NFTs correspondem a filamentos de proteína tau hiperfosforilada (TIWARI *et al.*, 2019). Além disto, a neuroinflamação é também um evento que se observa na DA (GUO *et al.*, 2020).

A APP é um peptídeo presente no cérebro, cuja função fisiológica específica ainda não foi completamente estabelecida, propondo-se um papel de mediador na adesão celular e de suporte das ligações sinápticas. O metabolismo desta proteína, por enzimas como a β - e γ -secretases, origina peptídeos A β que podem ter uma cadeia de 38 a 43 aminoácidos, entre os quais, A β 40 e A β 42, sendo estes os principais metabolitos presentes no cérebro (GUO *et al.*, 2020).

A outra estrutura anormal presente na DA são as NFTs, que resultam da hiperfosforilação da proteína tau, uma proteína responsável pela estabilização dos microtúbulos. A proteína tau quando hiperfosforilada agrega no citoplasma dos neurónios e forma as NFTs, tal como explicaremos mais à frente neste documento (TIWARI *et al.*, 2019). A morte neuronal ocorre, de um modo geral, paralela à formação de NFTs (LANE *et al.*, 2018).

2.4. Hipótese da Cascata Amilóide

A hipótese da cascata amiloide foi proposta em 1992 por Hardy e Higgins, é a teoria principal e mais aceite sobre a patogénese da DA, e defende que a deposição de peptídeos A β no parênquima cerebral constitui a etapa inicial deste processo, desencadeando posteriormente eventos que resultam nas características da DA (LONG e HOLTZMAN, 2019; LANE *et al.*, 2018).

Os peptídeos A β resultam, tal como já referido anteriormente, da clivagem proteolítica da APP, que é uma glicoproteína transmembranar do tipo I (UDDIN *et al.*, 2020). O metabolismo desta proteína ocorre nos neurónios, segundo duas vias possíveis, a via amiloidogénica e a via não amiloidogénica (WILKINS e SWERDLOW, 2016).

Na via não amiloidogénica, a APP é clivada sequencialmente por α - e γ -secretases (UDDIN *et al.*, 2020). Inicialmente, a APP é clivada pela enzima α -secretase, levando à formação e libertação do fragmento APP α -solúvel (sAPP α) no espaço extracelular, ficando um fragmento C-terminal de APP com 83 aminoácidos de comprimento (CTF83 ou C83), ligado à membrana plasmática (**Figura 1**). O CTF83 é, posteriormente, clivado pela γ -secretase originando o domínio intracelular da APP (AICD), que é libertado no citoplasma. É também formado o pequeno fragmento hidrofóbico p3, que é libertado no espaço extracelular (**Figura 1**) (UDDIN *et al.*, 2020; WILKINS e SWERDLOW, 2016; TIWARI *et al.*, 2019).

No processamento de APP pela via amiloidogénica, a proteína é clivada por β - e γ -secretases (UDDIN *et al.*, 2020). Numa primeira fase, a APP começa por ser clivada pela β -secretase I (BACE I), formando-se um fragmento de APP solúvel (sAPP β), e um fragmento com o terminal carboxílico de 99 aminoácidos (C99 ou CTF99) ligado à membrana (**Figura 1**). Posteriormente, o fragmento C99 é clivado pela γ -secretase, ocorrendo a libertação do AICD para o citoplasma e a formação do peptídeo A β (**Figura 1**) (STEINER *et al.*, 2018; UDDIN *et al.*, 2020). A acumulação e agregação dos peptídeos A β formados vai resultar, posteriormente, na formação das placas senis (UDDIN *et al.*, 2020).

Os principais peptídeos A β presentes nas placas são: o A β 40 e o A β 42, e embora o peptídeo A β 42 seja menos abundante, apresenta maior propensão para agregar, devido à sua maior hidrofobicidade, sendo por isso considerado mais neurotóxico (TIWARI *et al.*, 2019). Estes peptídeos são formados nos neurónios e são posteriormente libertados para o espaço extracelular, onde se agregam para formar oligómeros A β solúveis, que podem polimerizar para formar fibrilas insolúveis, culminando na formação das placas senis (REISS *et al.*, 2018).

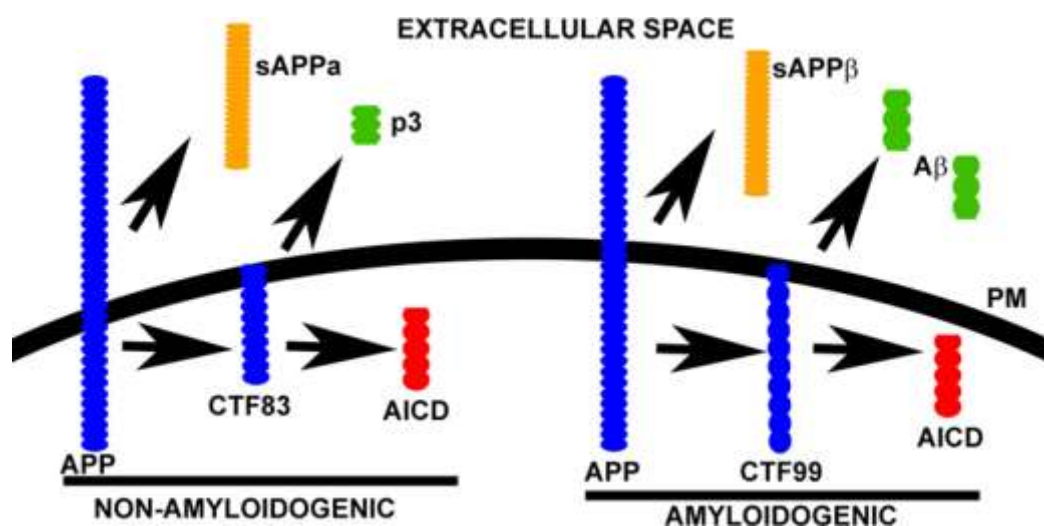


Figura 1 - Vias de Processamento de APP e formação de A β . Adaptado de (Wilkins e Swerdlow, 2016).

Em indivíduos saudáveis, a APP é metabolizada por ambas as vias amiloidogénica e não amiloidogénica (ARBOR *et al.*, 2016). No entanto, em condições fisiológicas, a APP é, sobretudo, metabolizada pela via não amiloidogénica e os peptídeos A β resultantes da via amiloidogénica apresentam concentrações consideradas não tóxicas (LE PAGE *et al.*, 2018; GUO *et al.*, 2020).

Nos casos de indivíduos com DA, a doença está associada a um aumento do metabolismo da APP pela via amiloidogénica ou depuração deficiente de A β (ARBOR *et al.*, 2016).

2.5. Proteína Tau e Tranças Neurofibrilares Intracelulares

A tau é codificada pelo gene MAPT, presente no cromossoma 17. A proteína apresenta 6 isoformas diferentes no cérebro, que resultam do *splicing* alternativo dos exões 2, 3 e 10 do ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) da tau. As várias isoformas da proteína tau diferem entre si pela inclusão ou exclusão de zero (0 N), uma (1 N) ou duas (2 N) inserções de 29

aminoácidos na proteína, e também pela presença de três (3R) ou de quatro (4R) repetições do domínio de ligação ao microtúbulo (GUO *et al.*, 2020).

A tau é uma proteína solúvel que se liga aos microtúbulos, promovendo a sua estabilização. Esta proteína está, sobretudo, localizada nos axónios e intervém no transporte axonal (GUO *et al.*, 2020).

A capacidade de ligação da proteína tau aos microtúbulos e a atividade desta proteína é mediada por fosforilação. O estado de fosforilação da tau permite regular a afinidade desta proteína para os microtúbulos (BARAGE e SONAWANE, 2015; CHONG *et al.*, 2018). A fosforilação da tau é regulada, principalmente, pela atividade das quinases: quinase glicogénio sintetase 3 (GSK3 β) e quinase dependente de ciclina 5 (CDK5), e pela atividade da proteína fosfatase 2A (PP2A) (TIWARI *et al.*, 2019; CHONG *et al.*, 2018).

A causa da hiperfosforilação da proteína tau, observada no cérebro de indivíduos com DA, é atribuída ao desequilíbrio na atividade entre as quinases e as fosfatases, que regulam a fosforilação da proteína, verificando-se um aumento da atividade das proteínas quinases e diminuição da atividade das fosfatases (CHONG *et al.*, 2018).

Em indivíduos com DA, a hiperfosforilação da tau diminui a afinidade de ligação da proteína aos microtúbulos e interrompe e compromete a organização destas estruturas. Desta forma, estando hiperfosforilada, a proteína tau agrega em fragmentos helicoidais no citosol dos neurónios, formando as NFTs (CHONG *et al.*, 2018). A perda de função da proteína tau a nível dos microtúbulos causa défices no transporte axonal, provocando neurodegeneração (BARAGE e SONAWANE, 2015).

2.6. Neuroinflamação

A neuroinflamação é um evento deletério associado à DA, que se caracteriza pela ativação e proliferação das células da microglia e dos astrócitos (GUO *et al.*, 2020).

A microglia corresponde a células presentes no SNC (sistema nervoso central) que são ativadas por estímulos patológicos, como por exemplo: a presença de agregados de proteínas (A β), lesões cerebrais ou infeção patogénica e, como consequência desta ativação, as células migram para o local da lesão e iniciam respostas imunológicas inatas (HENEKA *et al.*, 2015). Esta resposta inflamatória facilita e permite a remoção do estímulo patológico inicial, através de depuração fagocítica (MINTER *et al.*, 2016).

Na DA, a ligação dos peptídeos A β a recetores *Toll-like* (TL) (como o TLR4 e TLR6) resulta na ativação da microglia, desencadeando uma resposta inflamatória com secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, tais como: a interleucina (IL) -6, a IL-1 β e o fator de

necrose tumoral (TNF α). Da mesma forma, os astrócitos, que são ativados pelos fatores inflamatórios, tem a capacidade de secretar igualmente interleucinas e óxido nítrico (MINTER *et al.*, 2016; HENEKA *et al.*, 2015).

Além disto, a microglia desempenha um papel importante na clearance de A β . Os oligomeros A β são internalizados pela microglia por fagocitose e a sua degradação é mediada por enzimas presentes nos lisossomas, tais como: a neprilisina, a enzima degradadora da insulina e metaloproteases da matriz (HENEKA *et al.*, 2015; MINTER *et al.*, 2016).

Na fase inicial da DA, a ativação da microglia tem uma função protetora e contribui para a depuração de A β , retardando a formação de placas senis (GUO *et al.*, 2020). No entanto, a produção contínua e excessiva de peptídeos A β que se observa na DA, torna ineficiente a depuração imunológica através da microglia. Desta forma, a perpetuação da ativação da microglia pelos peptídeos A β e a lesão neuronal, resultam na contínua produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, conduzindo a um estado neuroinflamatório crónico, que contribui para a neurodegeneração (MINTER *et al.*, 2016).

Assim, observa-se nos cérebros de pacientes com DA, a migração da microglia ativada e dos astrócitos em torno das placas senis (**Figura 2**) (MINTER *et al.*, 2016).

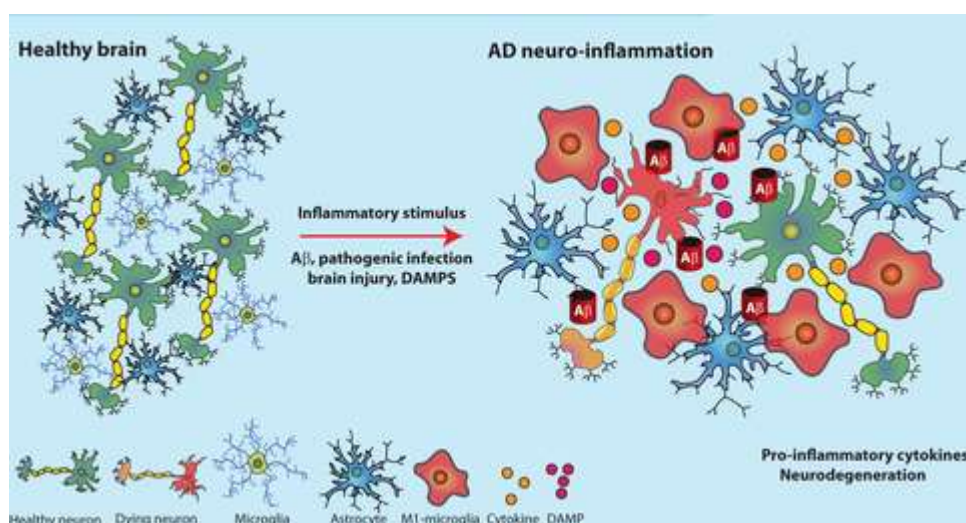


Figura 2 - Neuroinflamação na DA. Adaptado de (MINTER *et al.*, 2015).

2.7. Características Clínicas

O aparecimento dos sintomas iniciais de comprometimento cognitivo em indivíduos com DA só ocorre vários anos após o início do desenvolvimento das marcas neuropatológicas. As principais e mais comuns características clínicas da DA, incluem disfunção cognitiva

progressiva, ocorrendo défices da memória de curta duração e alterações de comportamento (GOMEZ *et al.*, 2020).

Os sintomas leves, além da perda de memória, compreendem alterações de humor e nervosismo, verificando-se um agravamento gradual dos défices cognitivos com a progressão da doença, que interferem com a realização das atividades da vida diária do indivíduo. Nos estados mais avançados da doença, os indivíduos apresentam alterações cognitivas mais graves, como: sinais de confusão e desorientação, inquietação e dificuldades críticas em funções complexas como a linguagem, o raciocínio e a capacidade de decisão. Nos casos graves da doença os indivíduos necessitam de acompanhamento e cuidados a tempo integral (MAGALINGAM *et al.*, 2018; Atri, 2019).

3. DOENÇA DE ALZHEIMER E SÍNDROME DE DOWN

O SD é a causa mais comum de deficiência intelectual e as suas características clínicas foram descritas, originalmente, em 1866, pelo médico John Langdon Down. Mais tarde, em 1959, Jerome Lejeune estabeleceu a trissomia do cromossoma 21 como a causa subjacente à patologia (KAZEMI *et al.*, 2016). A partir dessa data, as características fenotípicas do SD passaram a ser associadas à trissomia do cromossoma 21 (COPPEDÈ, 2016).

3.1. Epidemiologia

3.1.1. Prevalência

O SD é a principal causa genética de deficiência intelectual (KAZEMI *et al.*, 2016). A nível mundial, o SD apresenta uma incidência de 1 em cada 800 nascimentos e afeta aproximadamente 5,8 milhões de pessoas (BULL, 2020; FORTEA *et al.*, 2020).

A prevalência desta doença na população é influenciada por diversos fatores, tais como: o acesso a cuidados de saúde, a esperança média de vida, a idade materna no momento da conceção e as taxas de mortalidade infantil (WISEMAN *et al.*, 2015). Geralmente, regista-se uma maior frequência de fetos com SD durante a gestação (e a sua incidência é agravada com o avanço da idade materna), no entanto, a grande maioria são perdidos antes do término da gravidez (AKHTAR e BOKHARI, 2021).

Os progressos alcançados no âmbito da medicina permitem, atualmente, uma disponibilidade de diagnóstico pré-natal superior, bem como permitem o acesso à opção de interrupção da gravidez, no entanto, verifica-se um aumento da prevalência de SD, a nível

global, como consequência da maior esperança média de vida registada neste grupo (WISEMAN *et al.*, 2015).

No entanto, esse aumento da esperança média de vida traduziu-se num maior risco para o desenvolvimento da DA (RAFII e SANTORO, 2019). Em indivíduos portadores de SD com idade inferior a 40 anos, a DA regista uma prevalência de cerca de 5%, valor que duplica a cada 5 anos nas faixas etárias seguintes até aos 60 anos (WISEMAN *et al.*, 2015). Nos indivíduos com SD e com idade superior a 65 anos, regista-se uma prevalência da DA de aproximadamente 80% (RAFII e SANTORO, 2019). Assim, a DA regista-se em idades precoces nestes indivíduos, verificando-se um aumento significativo da prevalência da doença com a idade (ZIS e STRYDOM, 2018).

Contrariamente ao que se verifica na DA na população em geral, não se verificam diferenças de género nas taxas de demência associada à DA nos portadores de SD, embora a justificação atribuída a essa diferença ainda não esteja devidamente estabelecida (ZIS e STRYDOM, 2018; WISEMAN *et al.*, 2015).

Os estudos epidemiológicos da DA na população com SD ainda são escassos, e as taxas de prevalência variam entre os estudos em função de fatores como: os métodos de diagnóstico utilizados, o tamanho da amostra ou a idade dos participantes e, por isso, tornam-se necessários estudos adicionais para clarificar a prevalência da demência nos indivíduos com SD (BAYEN *et al.*, 2018; RUBENSTEIN *et al.*, 2020).

3.1.2. Mortalidade

A esperança média de vida para indivíduos com SD aumentou significativamente nos últimos anos, como resultado dos progressos no âmbito da saúde. Atualmente, a expectativa de vida para estes indivíduos é de aproximadamente 65 anos, contrastando com a esperança média de vida de apenas 10 anos, estimada para estes indivíduos, há 50 anos, e em que a principal causa de morte no primeiro ano de vida dos indivíduos era atribuída a defeitos cardíacos congénitos (HITHERSAY *et al.*, 2019).

Apesar destes dados, este grupo regista taxas de mortalidade associadas à DA muito elevadas. A DA constitui a causa de morte de cerca de 70% dos indivíduos portadores de SD com idade superior a 35 anos. O género não regista diferenças nos valores de mortalidade (RAFII e SANTORO, 2019).

3.2. Fenótipo e Fisiopatologia do Síndrome de Down

Nos indivíduos portadores do SD as características fenotípicas variam entre os pacientes, observando-se diversos fenótipos que podem apresentar gravidade variável. O percurso de vida destes indivíduos é extensamente complexo, uma vez que esta condição está associada a diversos problemas de saúde ao longo da vida (BULL, 2020).

Algumas características, como a dismorfologia facial, são encontradas em todos os portadores da doença e são particularmente associadas a estes indivíduos (WISEMAN *et al.*, 2015). A deficiência intelectual (que é geralmente leve a moderada), o atraso no crescimento e no desenvolvimento psicomotor e também os defeitos cardíacos congénitos são muito comuns neste grupo. De facto, os defeitos cardíacos congénitos, sobretudo defeitos do septo aurículo-ventricular, afetam uma elevada percentagem de recém-nascidos (44-58%), e os distúrbios da visão como: estrabismo, cataratas e glaucoma e a perda auditiva também podem estar presentes nestes indivíduos (COPPEDÈ, 2016; AKHTAR e BOKHARI, 2021).

Além disto, os portadores de SD podem desenvolver outras condições de saúde, como por exemplo: o hipotireoidismo, doenças do trato gastrointestinal, epilepsia, doenças autoimunes ou distúrbios como a apneia obstrutiva do sono (ANTONARAKIS *et al.*, 2020). Estes indivíduos apresentam ainda suscetibilidade aumentada ao desenvolvimento de doenças hematológicas (como a leucemia na infância) e ao desenvolvimento de EOAD (COPPEDÈ, 2016).

Nos casos de DA em pessoas com SD as características clínicas da demência são geralmente idênticas às observadas na população em geral. Nestes casos, os sintomas iniciais incluem perda de memória, dificuldades na linguagem e alterações no comportamento e personalidade, que se refletem na forma de apatia, falta de motivação, teimosia, impulsividade, agitação e inquietação (WISEMAN *et al.*, 2015; CIPRIANI *et al.*, 2018).

Indivíduos com o SD apresentam geralmente um volume cerebral reduzido relativamente a indivíduos saudáveis. Além disso, estes indivíduos evidenciam também comprometimento da neurogênese (RACHIDI e LOPES, 2010). A neurogênese corresponde à proliferação e diferenciação das células-tronco neurais em neurónios, que ocorre desde o desenvolvimento fetal, prolongando-se ao longo da vida. Estas alterações, que consistem em diminuição da proliferação e alterações na diferenciação de células neuronais, observadas em cérebros de indivíduos com SD, estão na base dos défices cognitivos observados nestes indivíduos (VACCA *et al.*, 2019; RACHIDI e LOPES, 2010).

Entre os vários genes presentes no cromossoma 21 e envolvidos no SD, podemos destacar: o gene DYRK1A, o SOD1 (enzima superóxido dismutase-1) e o gene APP (RACHIDI e LOPES, 2010).

A quinase DYRK1A está envolvida em diferentes processos do desenvolvimento do cérebro (DUCHON e HERAULT, 2016). O aumento da expressão do gene que codifica esta quinase, como resultado da trissomia do cromossoma 21, afeta a proliferação e diferenciação neuronal e o desenvolvimento cerebral (SOPPA *et al.*, 2014). O aumento da expressão de DYRK1A parece estar associado à diminuição do tamanho do cérebro e alterações da densidade celular, assim como também tem sido associado a défices e comprometimento da memória e da aprendizagem (DUCHON e HERAULT, 2016; RACHIDI e LOPES, 2010).

O gene SOD1 codifica a enzima superóxido dismutase-1, que catalisa a dismutação de radicais superóxido em oxigénio e peróxido de hidrogénio. Em indivíduos com trissomia do cromossoma 21, este gene apresenta uma expressão aumentada, que resulta na atividade aumentada da enzima SOD1, que origina acumulação de espécies reativas de oxigénio (ROS), induzindo um aumento do *stress* oxidativo nos cérebros de indivíduos com SD (RODRÍGUEZ *et al.*, 2015).

Relativamente ao gene APP, a presença de 3 cópias deste gene está associada ao desenvolvimento da DA de início precoce em indivíduos com o SD, tal como explicaremos posteriormente neste documento (ZIS e STRYDOM, 2018).

3.3. Base Genética do Síndrome de Down

A causa do SD é atribuída à presença de uma terceira cópia do cromossoma 21 (BULL, 2020). Geralmente, a patologia é causada por um evento de não disjunção meiótica, um erro que ocorre na divisão celular, devido a uma falha na segregação do cromossoma 21 durante a meiose, dando origem a um gâmeta com uma cópia adicional desse cromossoma. Assim, o embrião irá apresentar três cópias do cromossoma 21 e o indivíduo apresenta 47 cromossomas ao invés dos 46 normais. O erro pode ocorrer tanto durante a formação do óvulo como na espermatogénese, mas a generalidade dos casos, é atribuída a origem materna. Este tipo de SD pode ser designado por trissomia do cromossoma 21 "completa", "livre" ou "primária" e é a principal e mais frequente causa da patologia, sendo responsável por 95% do total de casos (COPPEDÈ, 2016; KAZEMI *et al.*, 2016).

A pequena percentagem restante de casos de SD é atribuída a translocações cromossómicas (cerca de 2 a 4%) e mosaïcismo (menos de 2% dos casos). As translocações ocorrem entre o HSA21 e um outro cromossoma, sendo um segmento do cromossoma 21

transferido para outro, geralmente o cromossoma 14 ou 15, ficando esse segmento do HSA21 unido ao outro cromossoma. O mosaïcismo assemelha-se em parte à trissomia 21 completa, diferindo no facto da cópia extra do cromossoma 21 estar presente em apenas algumas células, enquanto as restantes apresentam um número normal de cromossomas (KAZEMI *et al.*, 2016).

Uma consequência direta da trissomia completa do cromossoma 21 é a presença de uma cópia adicional do gene APP, que codifica a proteína precursora amiloide, uma vez que este gene se localiza no cromossoma 21 (ANTONARAKIS *et al.*, 2020). As três cópias deste gene estão associadas a um risco acrescido de desenvolver EOAD, embora outros genes presentes no HSA21 possam ser também um fator relevante (WISEMAN *et al.*, 2015). Assim, o SD apresenta-se como o principal fator de risco para a suscetibilidade aumentada à DA de início precoce nesta população (WISEMAN *et al.*, 2018).

3.4. Da Abordagem Genética à Patologia: Porquê Maior Suscetibilidade à Doença de Alzheimer?

A melhoria nos cuidados de saúde resultou na melhoria da qualidade de vida e num aumento da esperança média de vida, com um aumento significativo das taxas de sobrevivência neonatal dos portadores de SD, observando-se, atualmente, um aumento do número de indivíduos com SD que atingem a meia-idade (HEAD *et al.*, 2018 ; WISEMAN *et al.*, 2018).

No entanto, além destes aspetos positivos, observa-se como consequência, uma suscetibilidade aumentada ao desenvolvimento da DA (HEAD *et al.*, 2018).

Aos 40 anos, praticamente todos os indivíduos com SD evidenciam marcadores neuropatológicos da DA, embora o desenvolvimento da demência e dos sintomas possam surgir mais tardiamente (RUBENSTEIN *et al.*, 2020). Nestes indivíduos a deposição de A β no cérebro começa logo na infância, verificando-se, a partir dos 40 anos, um aceleração do processo de desenvolvimento da DA e os níveis de A β seguem um padrão crescente exponencial com o avanço da idade. Os indivíduos com SD apresentam também NFTs, pelo que a grande maioria desenvolve EOAD (WISEMAN *et al.*, 2018; HEAD *et al.*, 2018).

O SD é caracterizado pela trissomia do cromossoma 21, sendo este o local onde se situa o gene APP, que codifica a proteína precursora amiloide (RUBENSTEIN *et al.*, 2020). Entre os vários genes presentes nesse cromossoma, o gene APP, assume um papel crítico no desenvolvimento da DA em portadores de SD (WISEMAN *et al.*, 2015).

Assim, o maior número de cópias deste gene, resulta também numa expressão aumentada da proteína APP e, conseqüentemente, dos metabolitos resultantes da sua clivagem, os peptídeos A β . A acumulação dos peptídeos A β , tal como explicado atrás, leva à

formação de agregados que depois dão origem às placas senis nos cérebros de portadores de SD e DA (OVCHINNIKOV *et al.*, 2018).

Desta forma, a presença da cópia adicional de APP, tem um papel preponderante na patogénese da DA de início precoce, considerando-se que seja a base de desenvolvimento da doença em indivíduos com SD. A terceira cópia de APP é a principal responsável pelo aumento da produção e deposição de A β e formação das placas senis, sendo suficiente para causar EOAD nestes indivíduos (WISEMAN *et al.*, 2018; OVCHINNIKOV *et al.*, 2018).

3.5. Gene DYRK1A e o Desenvolvimento da Doença de Alzheimer em Indivíduos com o Síndrome de Down

Apesar da terceira cópia do gene APP ser um fator chave na patogénese da DA nos indivíduos portadores de SD, a cópia adicional de outros genes presentes no cromossoma 21 também pode desempenhar um papel importante na patologia (WISEMAN *et al.*, 2018). Entre os genes que podem influenciar o desenvolvimento da DA em indivíduos com SD, para além do gene da APP, destaca-se o gene DYRK1A (GOMEZ *et al.*, 2020).

O gene DYRK1A, igualmente localizado no cromossoma 21, encontra-se também sobreexpresso no SD, resultando num aumento dos níveis da proteína que codifica, a quinase DYRK1A. A expressão aumentada desta quinase contribui para a formação de NFTs e peptídeos A β , através da fosforilação das proteínas tau e APP, favorecendo o desenvolvimento das características da DA (BRANCA *et al.*, 2017).

A quinase DYRK1A fosforila a proteína tau em vários locais, que incluem os resíduos da treonina 181, 205, 212, 217 ou 231, sendo o resíduo da treonina 212 (Thr 212) o local predominantemente fosforilado na proteína tau pela quinase DYRK1A (LIU *et al.*, 2008). A expressão aumentada de DYRK1A favorece assim a hiperfosforilação da proteína tau. A hiperfosforilação desta proteína reduz a sua atividade e favorece a agregação e consequente formação de NFTs no citosol dos neurónios, tal como já explanado anteriormente (ANTONARAKIS *et al.*, 2020).

Além disto, estudos demonstram que a fosforilação da tau pela quinase DYRK1A na Thr 212 pode promover a subsequente fosforilação desta proteína pela GSK-3 β , induzindo hiperfosforilação (LIU *et al.*, 2008).

Por outro lado, esta quinase pode ainda interferir com o *splicing* alternativo do exão 10 do mRNA da tau, originando um desequilíbrio entre as isoformas 4R e 3R da proteína tau. O cérebro de indivíduos saudáveis expressa proporções semelhantes de 3R-tau e 4R-tau, sendo este equilíbrio fundamental para manter a função cerebral normal. O desequilíbrio dos

níveis destas isoformas de tau está associado à agregação da proteína e consequente formação de NFTs (YIN *et al.*, 2017).

As isoformas 4R-tau e 3R-tau resultam do *splicing* alternativo do exão 10 do mRNA, por inclusão e exclusão desse exão, respetivamente (YIN *et al.*, 2017). O *splicing* alternativo do exão 10 é regulado pelo fator de *splicing* 2 (SF2 ou ASF) que promove a inclusão desse exão no mRNA da tau. Por sua vez, a atividade do ASF é rigidamente regulada por fosforilação (WEGIEL *et al.*, 2011).

A quinase DYRK1A fosforila o ASF, inativando-o e inibindo a inclusão do exão 10 no mRNA da tau. Desta forma, a expressão aumentada desta quinase em indivíduos com SD, resulta na desregulação do *splicing* alternativo do exão 10 e no desequilíbrio da razão 3R/4R-tau, aumentando a proporção da 3R-tau e diminuindo a proporção da 4R-tau (WEGIEL *et al.*, 2011; YIN *et al.*, 2017).

Uma vez que a proteína tau se liga aos microtúbulos através do seu domínio de ligação aos microtúbulos, as isoformas 3R-tau apresentam menor afinidade para ligação aos microtúbulos, comparativamente às isoformas 4R-tau (GUO *et al.*, 2020). Desta forma, a expressão aumentada do gene DYRK1A favorece a formação de NFTs e contribui para a neurodegeneração (WEGIEL *et al.*, 2011).

Além disto, a quinase DYRK1A fosforila diretamente a APP no resíduo de treonina 668 (Thr 668) (BRANCA *et al.*, 2017). A fosforilação da APP na Thr 668 resulta na alteração da conformação do domínio citoplasmático da proteína, que altera a sua especificidade e afinidade de ligação, afetando a sua interação com outras proteínas (RYOO *et al.*, 2008; CHANG *et al.*, 2006). Desta forma, a fosforilação da APP na Thr 668 aumenta a afinidade desta proteína para a BACE I, favorecendo assim a proteólise amiloidogénica da APP, ocorrendo consequente um aumento da produção de peptídeos A β (BRANCA *et al.*, 2017). Assim, a expressão aumentada de DYRK1A contribui também para a β -amiloidose cerebral (FEKI e HIBAOU, 2018).

3.6. Idade de Diagnóstico

Os défices cognitivos associados aos indivíduos com SD dificultam o reconhecimento dos sintomas da DA, podendo retardar o diagnóstico e influenciar a idade em que o mesmo é feito (CIPRIANI *et al.*, 2018). O diagnóstico de demência nestes indivíduos é normalmente feito aos 55 anos, verificando-se, no entanto, alguma variabilidade, uma vez que há indivíduos que chegam aos 60 anos sem desenvolver sintomas de declínio cognitivo evidentes (HITHERSAY *et al.*, 2019).

Além disto, também fatores importantes, como o local de residência do portador de SD, pode influenciar a idade de diagnóstico da DA, pois indivíduos que moram com a família são, geralmente, diagnosticados mais precocemente do que outros noutras situações de residência (HITHERSAY *et al.*, 2019).

4. BIOMARCADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER EM PORTADORES DE SÍNDROME DE DOWN

Dada a deficiência intelectual subjacente a estes indivíduos, diagnosticar a DA em portadores de SD apresenta-se como um grande desafio (HENSON *et al.*, 2020). Esta deficiência dificulta a apresentação clínica da doença, pois torna os sintomas despercebidos e difíceis de identificar (LEE *et al.*, 2017).

Os sintomas iniciais da DA frequentemente observados na população em geral, como o declínio cognitivo ou as alterações nas atividades da vida diária, que contribuem e são um fator relevante para o diagnóstico da doença, são geralmente impercetíveis nos indivíduos com SD (LEE *et al.*, 2017). Por outro lado, na avaliação clínica da DA pode ser necessário avaliar as alterações nas atividades da vida diária que consistem, muitas vezes, em tarefas que podem nunca ter sido realizadas anteriormente pelo portador de SD, representando todos estes fatores um verdadeiro obstáculo ao diagnóstico da DA nestes indivíduos. Dessa forma, a avaliação clínica do portador de SD é complexa e deve comparar as alterações observadas com o estado funcional e cognitivo do próprio indivíduo (HARTLEY *et al.*, 2015).

Para avaliar as alterações patológicas da DA nos indivíduos com SD pode recorrer-se, além das observações clínicas, a ferramentas de neuroimagem, como as imagens de ressonância magnética (MRI) e a tomografia por emissão de positrões (PET), bem como a biomarcadores (LEE *et al.*, 2017). Os biomarcadores da DA constituem uma mais-valia para o diagnóstico da doença também neste grupo de indivíduos (BLENNOW, 2017).

Estes biomarcadores, podem ser determinados no plasma sanguíneo ou no LCR, e baseiam-se na fisiopatologia comum da DA em portadores de SD e na população em geral. Os biomarcadores principais e mais estudados são os peptídeos A β e a proteína tau (LEE *et al.*, 2017). As alterações nos biomarcadores plasmáticos e do LCR nos indivíduos com SD são muito semelhantes às alterações observadas nos doentes com DA (LEE *et al.*, 2017).

4.1. Biomarcadores do Líquido-Cefalorraquidiano

Os biomarcadores do LCR apresentam um desempenho eficaz no diagnóstico da DA, encontram-se validados em estudos clínicos e permitem detetar a doença mesmo que os

sintomas clínicos não sejam evidentes ou perceptíveis (BLENNOW, 2017; TATEBE *et al.*, 2017). Estes biomarcadores apresentam elevada sensibilidade e especificidade para a DA. Uma vez que o LCR esteve em contato direto com o espaço extracelular no cérebro, considera-se que estes biomarcadores presentes neste fluido biológico, são os que melhor refletem as alterações bioquímicas do cérebro, quando comparados com outros fluidos biológicos (DEKKER *et al.*, 2017). No entanto, a técnica invasiva para colheita do LCR para análise pode representar um inconveniente (ZIS e STRYDOM, 2018).

Assim, os principais biomarcadores do LCR utilizados atualmente para o diagnóstico da DA, incluem os níveis de A β 42, que podem ser avaliados isoladamente ou em relação a A β 40, a t-tau e a p-tau 181 (BARTHÉLEMY *et al.*, 2020a). Estes biomarcadores são utilizados na prática clínica e refletem os processos fisiopatológicos característicos da doença, como a deposição de peptídeos A β e a hiperfosforilação da proteína tau, respetivamente (LLORET *et al.*, 2019).

4.1.1. β -amiloide

Os níveis de A β 42 no LCR caracterizam-se, geralmente, por valores baixos nos casos de DA em portadores de SD (HENSON *et al.*, 2020). Estes níveis evidenciam uma diminuição gradual ao longo do tempo, como resultado do aumento da deposição de A β 42 nas placas senis (ZIS e STRYDOM, 2018). Os níveis deste peptídeo podem também ser avaliados em relação aos níveis de A β 40, verificando-se uma razão A β 42/A β 40 baixa que é indicativa e reflete também a deposição de A β . Esta razão apresenta maior sensibilidade e especificidade para a DA do que a determinação dos níveis de A β 42 no LCR por si só (HENSON *et al.*, 2020; BLENNOW, 2017).

A redução nos níveis de A β 42, observada com o avanço da idade em indivíduos com DA, não é acompanhada por uma redução idêntica de A β 40, pois é sobretudo o peptídeo A β 42 que sofre deposição nas placas senis, observando-se assim, reduções nos níveis de A β 42 associadas à deposição deste peptídeo nas placas amiloides (HENSON *et al.*, 2020; ZIS e STRYDOM, 2018).

4.1.2. Proteína Tau

Relativamente à proteína tau, portadores de DA e SD apresentam níveis aumentados de t-tau e p-tau 181 no LCR, relativamente a indivíduos saudáveis (BARTHÉLEMY *et al.*, 2020b).

A t-tau corresponde a todas as isoformas da proteína tau independentemente do seu estado de fosforilação (BLENNOW, 2017). Nos portadores de SD, o aumento das isoformas 3R associadas à DA, traduz-se num aumento dos níveis de t-tau. Os níveis elevados deste biomarcador estão associados e refletem a intensidade da neurodegeneração. No entanto, este não é um biomarcador específico desta patologia. Níveis elevados deste biomarcador podem ser também encontrados noutros distúrbios cerebrais, de como é exemplo, o acidente vascular cerebral (AVC (BLENNOW, 2017).

A p-tau 181 presente no LCR é um dos principais biomarcadores da DA, sendo mais específica para esta patologia do que a t-tau, pois reflete a fosforilação da proteína e níveis elevados deste parâmetro no LCR não caracterizam outras doenças (BLENNOW, 2017).

Assim, os biomarcadores do LCR neste grupo de indivíduos caracterizam-se por elevados níveis de t-tau e p-tau 181, acompanhados por uma diminuição dos níveis de A β 42. O diagnóstico da DA é substancialmente melhorado pela utilização conjunta dos biomarcadores da tau (t-tau e p-tau 181) com os níveis de A β 42 (MOLINUEVO *et al.*, 2018).

Os biomarcadores do LCR são eficazes no diagnóstico da DA, no entanto, a colheita do LCR inclui a realização de uma punção lombar, um procedimento invasivo que implica alguns riscos, dificultando a utilização deste método de diagnóstico como rotina (BLENNOW *et al.*, 2017).

4.2. Biomarcadores no Plasma Sanguíneo

Apesar dos biomarcadores presentes no LCR terem melhor potencial para diagnosticar a DA, as suas limitações tornam necessário o desenvolvimento e validação de alternativas que se mostrem mais vantajosas, tais como: os biomarcadores no plasma sanguíneo, por serem mais facilmente acessíveis (MOLINUEVO *et al.*, 2018; ZIS e STRYDOM, 2018).

Assim, a determinação de biomarcadores plasmáticos em amostras de sangue traz benefícios claros, por ser prática, mais simples e de custo mais reduzido, permitindo medir proteínas específicas do cérebro, como a A β e a tau (BLENNOW *et al.*, 2017). Estas proteínas do SNC atravessam a barreira hematoencefálica e passam a ser encontradas e detetáveis no sangue (BARTHÉLEMY *et al.*, 2020b).

São vários os biomarcadores plasmáticos existentes e que se mostram promissores, mas encontram-se, no entanto, ainda em estudos de verificação e validação, não sendo por isso utilizados correntemente na prática clínica (ZIS e STRYDOM, 2018).

4.2.1. β -amiloide

Portadores de DA e SD apresentam níveis plasmáticos de A β 42 e A β 40 mais elevados, relativamente a indivíduos saudáveis (ZIS e STRYDOM, 2018). O aumento dos níveis plasmáticos destes peptídeos reflete as alterações verificadas em portadores de SD, a presença de uma cópia adicional de APP que resulta num aumento da produção de peptídeos A β (STARTIN *et al.*, 2019).

No entanto, verifica-se uma discordância entre os resultados destes peptídeos no plasma e no LCR (em que os níveis de A β 42 se apresentam diminuídos), não tendo ainda, no entanto, sido proposta uma justificação para esta diferença (LEE *et al.*, 2017).

4.2.2. P-tau 181

Também o nível plasmático da p-tau 181 é considerado um biomarcador importante para o diagnóstico da DA, que reflete a patologia da tau no cérebro (JANELIDZE *et al.*, 2020). Geralmente, portadores de SD com DA apresentam níveis plasmáticos elevados da p-tau 181, e estes níveis aumentam com o avanço da idade (TATEBE *et al.*, 2017).

As concentrações deste biomarcador no plasma refletem os seus níveis no LCR e, portanto, os níveis plasmáticos de p-tau 181 refletem a concentração de p-tau 181 no cérebro, tornando este biomarcador do plasma sanguíneo útil no diagnóstico (TATEBE *et al.*, 2017).

4.2.3. P-tau 217

Além da p-tau 181, novos dados indicam que outros locais de fosforilação na proteína tau também podem ter potencial no diagnóstico da DA. A tau fosforilada na treonina 217 (p-tau 217) é um novo biomarcador para a DA, que pode ser determinado no plasma e no LCR, constituindo também um biomarcador importante para diagnosticar a patologia em portadores de SD (SUÁREZ-CALVET *et al.*, 2020).

A p-tau 217 apresenta níveis aumentados na DA e embora ambos os resíduos de treonina 181 e 217 da tau sejam fosforilados em pacientes com DA, a p-tau 217 demonstra-se mais sensível e específica do que a p-tau 181, pois os níveis de p-tau 217 no LCR apresentam um aumento de 6 vezes na DA, enquanto a p-tau 181 no LCR apresenta um aumento de apenas 1,3 vezes na DA (BARTHÉLEMY *et al.*, 2020a).

De facto, os níveis de p-tau 217 no LCR apresentam uma elevada correlação com os seus níveis no plasma e, por isso, a p-tau 217 pode ser usada como biomarcador plasmático

útil, refletindo a patologia da tau no cérebro destes pacientes (BARTHÉLEMY *et al.*, 2020b; HANES *et al.*, 2020).

Assim, este biomarcador é também considerado um alvo promissor enquanto estratégia de diagnóstico, pois supera o desempenho da p-tau 181, além de que pode ser uma alternativa bastante viável para contornar as limitações atuais para o diagnóstico da DA recorrendo a biomarcadores do LCR. No entanto, são necessários mais estudos para clarificar e validar o papel da p-tau 217 enquanto biomarcador da DA (BARTHÉLEMY *et al.*, 2020a).

5. CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS

A prevalência da DA em portadores de SD é, de facto, uma problemática crescente, pois os progressos nos cuidados de saúde e a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos contribuem para o aumento da esperança de vida, e a idade é um dos principais fatores de risco da demência. Verifica-se que quase todos os indivíduos portadores de SD desenvolvem marcadores neuropatológicos característicos da DA, sendo que a maioria desses indivíduos desenvolve a doença. O aumento da expressão de APP e de outros genes presentes no cromossoma 21, associado ao envelhecimento dos indivíduos, está na base da suscetibilidade aumentada de desenvolver DA nos indivíduos com SD.

Apesar deste risco ter sido reconhecido e de todo o conhecimento já alcançado relativamente a estas patologias, são necessários mais estudos para se compreenderem melhor os mecanismos de interligação da DA e do SD. Este conhecimento é um fator chave para fornecer informações com potencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e de diagnóstico, que ainda são escassas e, por isso, necessárias.

Além da APP, também a expressão aumentada do gene DYRK1A está associada ao desenvolvimento da DA no SD e revela-se como um alvo terapêutico promissor para a DA em indivíduos com o SD, pois estudos demonstram que a inibição da quinase DYRK1A suprime a expressão aumentada da 3R-tau (YIN *et al.*, 2017).

Além das estratégias terapêuticas, existe ainda uma necessidade de métodos de diagnóstico da DA nos portadores de SD. Os biomarcadores do LCR utilizados atualmente no diagnóstico, por serem invasivos, tornam difícil a sua aplicação na rotina clínica, apesar da sua elevada eficácia no diagnóstico. Assim, os biomarcadores plasmáticos, por serem menos invasivos, poderão vir a ser uma alternativa viável.

A p-tau 181 plasmática é um biomarcador importante em pacientes com DA e SD, no entanto, a p-tau 217, mais do que a p-tau 181, mostra-se agora como um biomarcador promissor, pelo que mais estudos com base na fosforilação da tau na treonina 217, devem ser conduzidos, uma vez que este biomarcador pode resolver as limitações associadas aos biomarcadores do LCR e facilitar o diagnóstico, apresentando um desempenho eficaz.

Assim, o futuro do diagnóstico da DA poderá passar pela avaliação dos níveis da p-tau 217 ou até outros locais de fosforilação da proteína tau ainda não determinados, que podem surgir como biomarcadores alternativos potenciais.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKHTAR, F., BOKHARI, S. - **Down Syndrome**. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. (2021).
- ALZHEIMER PORTUGAL - **Prevalência da Demência**. (2021). [Consultado a 13 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://alzheimerportugal.org/pt/prevalencia>
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION - **Facts and Figures**. (2021). [Consultado a 12 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures>
- ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL - **Dementia facts & figures**. [Consultado a 12 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/>
- ANTONARAKIS, S.E., SKOTKO, B.G., RAFII, M.S., STRYDOM, A., PAPE, S.E., BIANCHI, D.W., SHERMAN, S.L., REEVES, R.H. - **Down syndrome**. *Nature Reviews Disease Primers*. 6:1 (2020) 1–20.
- ARBOR, S.C., LAFONTAINE, M., CUMBAY, M. - **Amyloid-beta Alzheimer targets — protein processing, lipid rafts, and amyloid-beta pores**. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 89:1 (2016) 5–21.
- ATRI, A. - **The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management**. *Medical Clinics of North America*. 103:2 (2019) 263–293.
- BARAGE, S.H., SONAWANE, K.D. - **Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease**. *Neuropeptides*. 52 (2015) 1–18.
- BARTHÉLEMY, N.R., BATEMAN, R.J., HIRTZ, C., MARIN, P., BECHER, F., SATO, C., GABELLE, A., LEHMANN, S. (2020a) - **Cerebrospinal fluid phospho-tau T217 outperforms T181 as a biomarker for the differential diagnosis of Alzheimer's disease and PET amyloid-positive patient identification**. *Alzheimer's Research and Therapy*. 12:1 (2020) 1–11.
- BARTHÉLEMY, N.R., HORIE, K., SATO, C., BATEMAN, R.J. (2020b) - **Blood plasma phosphorylated-tau isoforms track CNS change in Alzheimer's disease**. *Journal of Experimental Medicine*. 217:11 (2020) 1–12.
- BAYEN, E., POSSIN, K. L., CHEN, Y., CLERET DE LANGAVANT, L., YAFFE, K. - **Prevalence of Aging, Dementia, and Multimorbidity in Older Adults with Down Syndrome**. *JAMA Neurology*. 75:11 (2018) 1399–1406.

- BLENNOW, K. - **A Review of Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease: Moving from CSF to Blood.** *Neurology and Therapy.* 6:1 (2017) 15–24.
- BOLÓS, M., PEREA, J.R., AVILA, J. - **Alzheimer's disease as an inflammatory disease.** *Biomolecular Concepts.* 8:1 (2017) 37–43.
- BRANCA, C., SHAW, D. M., BELFIORE, R., GOKHALE, V., SHAW, A. Y., FOLEY, C., SMITH, B., HULME, C., DUNCKLEY, T., MEECHOOVET, B., CACCAMO, A., ODDO, S. - **Dyrk1 inhibition improves Alzheimer's disease-like pathology.** *Aging Cell.* 16:5 (2017) 1146–1154.
- BULL, M.J. - **Down Syndrome.** *The New England journal of medicine.* 382,24 (2020) 2344–2352.
- CHANG, K. A., KIM, H. S., HA, T. Y., HA, J. W., SHIN, K. Y., JEONG, Y. H., LEE, J. P., PARK, C. H., KIM, S., BAIK, T. K., SUH, Y. H. - **Phosphorylation of amyloid precursor protein (APP) at Thr668 regulates the nuclear translocation of the APP intracellular domain and induces neurodegeneration.** *Molecular and cellular biology.* 26:11 (2006) 4327-38.
- CHONG, F.P., NG, K.Y., KOH, R.Y., CHYE, S.M. - **Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease.** *Cellular and Molecular Neurobiology.* 38:5 (2018) 965–980.
- CIPRIANI, G., DANTI, S., CARLESI, C., DI FIORINO, M. - **Aging With Down Syndrome: The Dual Diagnosis: Alzheimer's Disease and Down Syndrome.** *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias.* 33:4 (2018) 253–262.
- COPPEDÈ, F. - **Risk factors for Down syndrome.** *Archives of Toxicology.* 90:12 (2016) 2917–2929.
- DEKKER, A.D., FORTEA, J., BLES, R., DE DEYN, P.P. - **Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease in Down syndrome.** *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring.* 8 (2017) 1–10.
- DROUIN, E., DROUIN, G. - **The first report of Alzheimer's disease.** *The Lancet Neurology.* 16:9 (2017) 687.
- DUCHON, A., HERAULT, Y. - **DYRK1A, a dosage-sensitive gene involved in neurodevelopmental disorders, is a target for drug development in down syndrome.** *Frontiers in Behavioral Neuroscience.* 10 (2016) 104.

FEKI, A., HIBAOU, Y. - **DYRK1A protein, a promising therapeutic target to improve cognitive deficits in Down Syndrome.** Brain Sciences. 8:10 (2018) 1–13.

FORTEA, J., VILAPLANA, E., CARMONA-IRAGUI, M., BENEJAM, B., VIDELA, L., BARROETA, I., FERNÁNDEZ, S., ALTUNA, M., PEGUEROLES, J., MONTAL, V., VALLDENEU, S., GIMÉNEZ, S., GONZÁLEZ-ORTIZ, S., MUÑOZ, L., ESTELLÉS, T., ILLÁN-GALA, I., BELBIN, O., CAMACHO, V., WILSON, L.R., ANNUS, T., OSORIO, R.S., VIDELA, S., LEHMANN, S., HOLLAND, A.J., ALCOLEA, D., CLARIMÓN, J., ZAMAN, S.H., BLESÁ, R., LLEÓ, A. - **Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study.** The Lancet. 395:10242 (2020) 1988–1997.

GOMEZ, W., MORALES, R., MARACAJA-COUTINHO, V., PARRA, V., NASSIF, M. - **Down syndrome and Alzheimer's Disease: Common molecular traits beyond the amyloid precursor protein.** Aging. 12:1 (2020) 1011–1033.

GUO, T., ZHANG, D., ZENG, Y., HUANG, T.Y., XU, H., ZHAO, Y. - **Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease.** Molecular Neurodegeneration. 15:1 (2020) 1–37.

HANES, J., KOVAC, A., KVARTSBERG, H., KONTSEKOVA, E., FIALOVA, L., KATINA, S., KOVACECH, B., STEVENS, E., HORT, J., VYHNALEK, M., BOONKAMP, L., NOVAK, M., ZETTERBERG, H., HANSSON, O., SCHELTENS, P., BLENNOW, K., TEUNISSEN, C.E., ZILKA, N. - **Evaluation of a novel immunoassay to detect p-tau Thr217 in the CSF to distinguish Alzheimer disease from other dementias.** Neurology. 95:22 (2020) e3026–e3035.

HARTLEY, D., BLUMENTHAL, T., CARRILLO, M., DIPAOLO, G., ESRALEW, L., GARDINER, K., GRANHOLM, A.C., IQBAL, K., KRAMS, M., LEMERE, C., LOTT, I., MOBLEY, W., NESS, S., NIXON, R., POTTER, H., REEVES, R., SABBAGH, M., SILVERMAN, W., TYCKO, B., WHITTEN, M., WISNIEWSKI, T. - **Down syndrome and Alzheimer's disease: Common pathways, common goals.** HHS Public Access Author manuscript. Alzheimers Dement. 11:6 (2015) 700–709.

HEAD, E., HELMAN, A.M., POWELL, D., SCHMITT, F.A. - **Down syndrome, beta-amyloid and neuroimaging.** Free Radical Biology and Medicine. 114 (2018) 102–109

HENEKA, M.T., CARSON, M.J., EL KHOURY, J., LANDRETH, G.E., BROSSERON, F., FEINSTEIN, D.L., JACOBS, A.H., WYSS-CORAY, T., VITORICA, J., RANSOHOFF, R.M., HERRUP, K., FRAUTSCHY, S.A., FINSEN, B., BROWN, G.C., VERKHRATSKY, A.,

YAMANAKA, K., KOISTINAHO, J., LATZ, E., HALLE, A., PETZOLD, G.C., TOWN, T., MORGAN, D., SHINOHARA, M.L., PERRY, V.H., HOLMES, C., BAZAN, N.G., BROOKS, D.J., HUNOT, S., JOSEPH, B., DEIGENDESCH, N., GARASCHUK, O., BODDEKE, E., DINARELLO, C.A., BREITNER, J.C., COLE, G.M., GOLENBOCK, D.T., KUMMER, M.P. - **Neuroinflammation in Alzheimer's disease.** *The Lancet Neurology.* 14:4 (2015) 388–405.

HENSON, R.L., DORAN, E., CHRISTIAN, B.T., HANDEN, B.L., KLUNK, W.E., LAI, F., LEE, J.H., ROSAS, H.D., SCHUPF, N., ZAMAN, S.H., LOTT, I. T., FAGAN, A. M. - **Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in a cohort of adults with Down syndrome.** *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring.* 12:1 (2020) 1–11.

HITHERSAY, R., STARTIN, C.M., HAMBURG, S., MOK, K.Y., HARDY, J., FISHER, E., TYBULEWICZ, V., NIZETIC, D., STRYDOM, A. - **Association of Dementia with Mortality among Adults with Down Syndrome Older Than 35 Years.** *JAMA Neurology.* 76:2 (2019) 152–160.

HODSON, R. - **Alzheimer's disease.** *Nature.* 559 (2018) 7715.

JANELIDZE, S., STOMRUD, E., SMITH, R., PALMQVIST, S., MATTSSON, N., AIREY, D.C., PROCTOR, N.K., CHAI, X., SHCHERBININ, S., SIMS, J.R., TRIANA-BALTZER, G., THEUNIS, C., SLEMMON, R., MERCKEN, M., KOLB, H., DAGE, J.L., HANSSON, O. - **Cerebrospinal fluid p-tau217 performs better than p-tau181 as a biomarker of Alzheimer's disease.** *Nature Communications.* 11:1 (2020) 1–12.

KAZEMI, M., SALEHI, M., KHEIROLLAHI, M. - **Down syndrome: Current status, challenges and future perspectives.** *International Journal of Molecular and Cellular Medicine.* 5:3 (2016) 125–133.

LANE, C.A., HARDY, J., SCHOTT, J.M. - Alzheimer's disease. **European Journal of Neurology.** 25:1 (2018) 59–70.

LE PAGE, A., DUPUIS, G., FROST, E.H., LARBI, A., PAWELEC, G., WITKOWSKI, J.M., FULOP, T. - **Role of the peripheral innate immune system in the development of Alzheimer's disease.** *Experimental Gerontology.* 107 (2018) 59–66.

LEE, N.C., CHIEN, Y.H., HWU, W.L. - **A Review of Biomarkers for Alzheimer's Disease in Down Syndrome.** *Neurology and Therapy.* 6:s1 (2017) 69–81.

- LIU, F., LIANG, Z., WEGIEL, J., HWANG, Y.W., IQBAL, K., GRUNDKE-IQBAL, I., RAMAKRISHNA, N., GONG, C.X. - **Overexpression of Dyrk1A contributes to neurofibrillary degeneration in Down syndrome.** *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.* 22,9 (2008) 3224-33.
- LLORET, A., ESTEVE, D., LLORET, M.A., CERVERA-FERRI, A., LOPEZ, B., NEPOMUCENO, M., MONLLOR, P. - **When does Alzheimer's disease really start? The role of biomarkers.** *International Journal of Molecular Sciences.* 20:22 (2019) 1–15.
- LONG, J.M., HOLTZMAN, D.M. - **Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies.** *Cell.* ISSN 10974172. 179:2 (2019) 312–339.
- LOTT, I.T., HEAD, E. - **Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research.** *Nature Reviews Neurology.* 15:3 (2019) 135–147.
- MAGALINGAM, K.B., RADHAKRISHNAN, A., PING, N.S., HALEAGRAHARA, N. - **Current Concepts of Neurodegenerative Mechanisms in Alzheimer's Disease.** *BioMed Research International.* 2018 (2018) 3740461.
- MANCUSO, C., GAETANI, S. - **Editorial: Alzheimer's Disease: Original Mechanisms and Translational Impact.** *Frontiers in Pharmacology.* 11 (2020) 11–14.
- MINTER, M.R., TAYLOR, J.M., CRACK, P.J. - **The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease.** *Journal of Neurochemistry.* 136:3 (2016) 457–474.
- MOLINUEVO, J.L., AYTON, S., BATRLA, R., BEDNAR, M.M., BITTNER, T., CUMMINGS, J., FAGAN, A.M., HAMPEL, H., MIELKE, M.M., MIKULSKIS, A., O'BRYANT, S., SCHELTENS, P., SEVIGNY, J., SHAW, L.M., SOARES, H.D., TONG, G., TROJANOWSKI, J.Q., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K. - **Current state of Alzheimer's fluid biomarkers.** *Acta neuropathologica.* 136:6 (2018) 821–853.
- NICHOLS, E., VOS, T. - **Estimating the global mortality from Alzheimer's disease and other dementias: A new method and results from the Global Burden of Disease study 2019.** *Alzheimer's & Dementia.* 16:S10 (2020) 42236.
- OVCHINNIKOV, D.A., KORN, O., VIRSHUP, I., WELLS, C.A., WOLVETANG, E.J. - **The Impact of APP on Alzheimer-like Pathogenesis and Gene Expression in Down Syndrome iPSC-Derived Neurons.** *Stem Cell Reports.* 11:1 (2018) 32–42.

RACHIDI, M., LOPES, C. - **Molecular and cellular mechanisms elucidating neurocognitive basis of functional impairments associated with intellectual disability in Down syndrome.** American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities. 115:2 (2010) 83–112.

RAFII, M.S., SANTORO, S.L. - **Prevalence and Severity of Alzheimer Disease in Individuals With Down Syndrome.** JAMA neurology. 76,2 (2019) 142–143.

REISS, A.B., ARAIN, H.A., STECKER, M.M., SIEGART, N.M., KASSELMAN, L.J. - **Amyloid toxicity in Alzheimer's disease.** Reviews in the Neurosciences. 29:6 (2018) 613–627.

RODRÍGUEZ-SUREDA, V., VILCHES, Á., SÁNCHEZ, O., AUDÍ, L., DOMÍNGUEZ, C. - **Intracellular oxidant activity, antioxidant enzyme defense system, and cell senescence in fibroblasts with trisomy 21.** Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2015 (2015) 509241.

RUBENSTEIN, E., HARTLEY, S., BISHOP, L. - **Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Individuals With Down Syndrome.** JAMA neurology. 77,2 (2020) 262–264.

RYOO, S. R., CHO, H. J., LEE, H.W., JEONG, H.K., RADNAABAZAR, C., KIM, Y.S., KIM, M.J., SON, M.Y., SEO, H., CHUNG, S. H., SONG, W.J. - **Dual-specificity tyrosine(Y)-phosphorylation regulated kinase 1A-mediated phosphorylation of amyloid precursor protein: Evidence for a functional link between Down syndrome and Alzheimer's disease.** Journal of Neurochemistry. 104:5 (2008) 1333–1344.

SANTANA, I., FARINHA, F., FREITAS, S., RODRIGUES, V., CARVALHO, A. - **Estimativa da prevalência da demência e da doença de Alzheimer em Portugal.** Acta Médica Portuguesa. 7 (2015) 182–188.

SOPPA, U., SCHUMACHER, J., FLORENCIO ORTIZ, V., PASQUALON, T., TEJEDOR, F. J., BECKER, W. - **The down syndrome-related protein kinase DYRK1A phosphorylates p27 Kip1 and cyclin D1 and induces cell cycle exit and neuronal differentiation.** Cell Cycle. 13:13 (2014) 2084–2100.

STARTIN, C.M., ASHTON, N.J., HAMBURG, S., HITHERSAY, R., WISEMAN, F.K., MOK, K.Y., HARDY, J., LLEÓ, A., LOVESTONE, S., PARNETTI, L., ZETTERBERG, H., HYE, A., LONDDOWNS CONSORTIUM, STRYDOM, A. - **Plasma biomarkers for amyloid, tau, and cytokines in Down syndrome and sporadic Alzheimer's disease.** Alzheimer's Research and Therapy. 11:1 (2019) 1–12.

STEINER, H., FUKUMORI, A., TAGAMI, S., OKOCHI, M. - **Making the final cut: Pathogenic amyloid- β peptide generation by γ -secretase.** *Cell Stress.* 2:11 (2018) 292–310.

SUÁREZ-CALVET, M., KARIKARI, T.K., ASHTON, N.J., LANTERO RODRÍGUEZ, J., MILÀ-ALOMÀ, M., GISPERT, J.D., SALVADÓ, G., MINGUILLON, C., FAURIA, K., SHEKARI, M., GRAU-RIVERA, O., ARENAZA-URQUIJO, E.M., SALA-VILA, A., SÁNCHEZ-BENAVIDES, G., GONZÁLEZ-DE-ECHÁVARRI, J.M., KOLLMORGEN, G., STOOPS, E., VANMECHELEN, E., ZETTERBERG, H., BLENNOW, K., MOLINUEVO, J.L., ALFA STUDY. - **Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in A β pathology are detected.** *EMBO Molecular Medicine.* 12:12 (2020) 1–19.

TATEBE, H., KASAI, T., OHMACHI, T., KISHI, Y., KAKEYA, T., WARAGAI, M., KONDO, M., ALLSOP, D., TOKUDA, T. - **Quantification of plasma phosphorylated tau to use as a biomarker for brain Alzheimer pathology: Pilot case-control studies including patients with Alzheimer's disease and down syndrome.** *Molecular Neurodegeneration.* 12:1 (2017) 1–11.

TIWARI, S., ATLURI, V., KAUSHIK, A., YNDART, A., NAIR, M. - **Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics.** *Internacional Journal of Nanomedicine.* 14 (2019) 5541–5554.

UDDIN, M.S., KABIR, M.T., RAHMAN, M. S., BEHL, T., JEANDET, P., ASHRAF, G. M., NAJDA, A., BIN-JUMAH, M.N., EL-SEEDI, H.R., ABDEL-DAIM, M.M. - **Revisiting the amyloid cascade hypothesis: From anti-a β therapeutics to auspicious new ways for alzheimer's disease.** *International Journal of Molecular Sciences.* 21:16 (2020) 1–33.

VACCA, R.A., BAWARI, S., VALENTI, D., TEWARI, D., NABAVI, S.F., SHIROOIE, S., SAH, A.N., VOLPICELLA, M., BRAIDY, N., NABAVI, S.M. - **Down syndrome: Neurobiological alterations and therapeutic targets.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 98 (2019) 234–255.

WEGIEL, J., GONG, C.X., HWANG, Y.W. - **The role of DYRK1A in neurodegenerative diseases.** *FEBS Journal.* 278:2 (2011) 236–245.

WILKINS, H.M., SWERDLOW, R.H. - **Amyloid precursor protein processing and bioenergetics.** *Brain Research Bulletin.* 133 (2017) 71–79.

WISEMAN, F.K., AL-JANABI, T., HARDY, J., KARMILOFF-SMITH, A., NIZETIC, D., TYBULEWICZ, V.L., FISHER, E.M., STRYDOM, A. - **A genetic cause of Alzheimer disease: Mechanistic insights from Down syndrome.** Nature Reviews Neuroscience. 16:9 (2015) 564–574.

WISEMAN, F.K., PULFORD, L.J., BARKUS, C., LIAO, F., PORTELIUS, E., WEBB, R., CHÁVEZ-GUTIÉRREZ, L., CLEVERLEY, K., NOY, S., SHEPPARD, O., COLLINS, T., POWELL, C., SARELL, C.J., RICKMAN, M., CHOONG, X., TOSH, J.L., SIGANPORIA, C., WHITTAKER, H.T., STEWART, F., SZARUGA, M., LONDON DOWN SYNDROME CONSORTIUM, MURPHY, M.P., BLENNOW, K., DE STROOPER, B., ZETTERBERG, H., BANNERMAN, D., HOLTZMAN, D.M., TYBULEWICZ, V.L.J., FISHER, E.M.C., LONDOWNS CONSORTIUM - **Trisomy of human chromosome 21 enhances amyloid-b deposition independently of an extra copy of APP.** Brain. 141:8 (2018) 2457–2474.

WORLD HEALTH ORGANIZATION [WHO] - **Dementia** (2020). [Acedido a 15 de março de 2021]. Disponível na Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

YIN, X., JIN, N., SHI, J., ZHANG, Y., WU, Y., GONG, C.X., IQBAL, K., LIU, F. - **Dyrk1A overexpression leads to increase of 3R-tau expression and cognitive deficits in Ts65Dn Down syndrome mice.** Scientific Reports. 7:1 (2017) 1–12.

ZIS, P., STRYDOM, A. - **Clinical aspects and biomarkers of Alzheimer's disease in Down syndrome.** Free Radical Biology and Medicine. 114 (2018) 3–9.