



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Sara Filipa Da Costa Gonçalves

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Ana Torres, da Dra. Ana Catarina Marques e do Dr. Tiago Araújo Santos e Monografia intitulada “Fatores de risco para a Doença de Alzheimer em indivíduos com Síndrome de Down” sob a orientação da Professora Doutora Armanda Emanuela Castro Santos, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Sara Filipa Da Costa Gonçalves

Relatórios de Estágio sob orientação da Dra. Ana Torres, da Dra. Ana Catarina Marques e do Dr. Tiago Araújo Santos e Monografia intitulada “Fatores de risco para a Doença de Alzheimer em indivíduos com Síndrome de Down” sob a orientação da Professora Doutora Armanda Emanuela Castro Santos, referentes à Unidade Curricular "Estágio", apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2023

Eu, Sara Filipa Da Costa Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2018300091 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Fatores de risco para a Doença de Alzheimer em indivíduos com 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, 1 de setembro de 2023.

Sara Filipa da Costa Gonçalves

(Sara Filipa Da Costa Gonçalves)

## **AGRADECIMENTOS**

À equipa da Glintt por todos os ensinamentos e pela oportunidade de estagiar numa empresa que tanto admiro.

Ao Dr. Tiago Araújo Santos e a toda a equipa da Farmácia Central pela paciência, motivação, confiança e valores transmitidos, sem dúvida que cresci muito enquanto profissional graças a vocês.

À minha orientadora, Professora Doutora Armanda Santos, por me transmitir tranquilidade sempre com o sentido de responsabilidade, pela disponibilidade desde o primeiro dia e por aumentar toda a minha curiosidade na área da Doença de Alzheimer.

A todos os docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra por todos os conhecimentos transmitidos, pela dedicação e por oferecerem uma formação de excelência aos futuros farmacêuticos.

Às minhas eternas colegas de casa que me apoiaram durante estes 5 anos e às minhas amigas de Coimbra que foram a minha segunda família, obrigada pelo apoio, por me tranquilizarem, por terem sido o ombro-amigo sempre que precisei e por todos os momentos maravilhosos que guardarei para sempre com muito carinho. Um agradecimento especial à Matilde que foi colega de casa, amiga e cúmplice, sem ti não teria sido igual!

À minha afilhada por vivenciar comigo todas as tradições de Coimbra e por ser muito mais do que somente afilhada.

Aos meus amigos de sempre por me apoiarem quando a faculdade exigia mais de mim, por festejarem comigo cada vitória e por me fazerem rir, sempre!

À minha melhor amiga, Ana Raquel, por ser a minha confidente e me apoiar em cada etapa da minha vida. Obrigada por cada abraço-casa.

À minha família, avós, tios (as), primos (as), madrinha, afilhado, sobrinha e em especial à minha irmã Sofia e cunhado Rafael, pelos conselhos e apoio incondicional.

Por último, à minha querida mãe, a pessoa mais importante da minha vida. Obrigada por cada esforço, por me acalmarem quando os nervos me venciam, por me ouvires sempre que

precisava de falar, por me fazeres companhia, pela preocupação e por me dares espaço para eu crescer, aprender e ser eu.

A todos os que tornaram os meus últimos 5 anos mais felizes,

**OBRIGADA!**

“A partir do momento que tomas uma decisão, segues em frente com ela!”

Mãe -

## ÍNDICE

### PARTE I · Relatório de Estágio na Glintt

Resumo .....	9
Abstract .....	10
Lista de Abreviaturas .....	11
1. Introdução.....	12
2. Sobre a Glintt.....	12
3. Análise SWOT .....	13
3.1 Forças .....	13
3.1.1 Integração na equipa.....	13
3.1.2 Organização do plano de estágio.....	13
3.1.3 Flexibilidade de horário .....	14
3.1.4 Integração em projetos em contexto real.....	14
3.1.5 Integração da aprendizagem teórica do curso.....	14
3.1.6 Proximidade com a área Económico-Financeira .....	14
3.1.7 Formações complementares.....	15
3.2 Fraquezas .....	15
3.2.1 Frequência do estágio.....	15
3.2.2 Adequação do curso.....	15
3.2.3 Baixa previsibilidade das ações a desempenhar .....	16
3.3 Oportunidades .....	16
3.3.1 Possibilidade de estágio curricular em consultoria na Glintt pela primeira vez.....	16
3.3.2 Conhecimentos úteis para o estágio seguinte em farmácia comunitária .....	17
3.4 Ameaças.....	17
3.4.1 Concorrência de profissionais de outras áreas .....	17
3.4.2 Pouca diversidade na maturidade das farmácias visitadas .....	17
4. Apreciação Final.....	18
5. Referências Bibliográficas.....	19
6. Anexos.....	20

### PARTE II · Relatório de Estágio na Farmácia Central

Resumo .....	23
Abstract .....	24
Lista de Abreviaturas .....	25
1. Introdução.....	26
2. Sobre a Farmácia Central .....	26
3. Análise SWOT .....	27
3.1 Forças .....	27
3.1.1 Localização da farmácia e heterogeneidade dos utentes.....	27
3.1.2 Integração na equipa.....	27
3.1.3 Autonomia .....	28
3.1.4 Adequação e integração da aprendizagem teórica do curso.....	28
3.1.5 Automação da farmácia ( <i>robô</i> e <i>SafePay</i> ).....	28
3.1.6 PharmaShop24 .....	28

3.1.7 Valormed e Programa Troca de Seringas .....	29
3.1.8 Dinamização da farmácia e fidelização dos clientes .....	29
3.2 Fraquezas .....	30
3.2.1 Identificação da medicação desejada através da denominação comercial ou descrição da embalagem .....	30
3.2.2 Posologias.....	30
3.2.3 Aconselhamento veterinário.....	31
3.2.4 Preparação de manipulados .....	31
3.2.5 Receitas manuais.....	31
3.2.6 Entidades de participação além do Sistema Nacional de Saúde.....	32
3.2.7 Loja <i>online</i> .....	33
3.3 Oportunidades .....	33
3.3.1 Formações complementares.....	33
3.3.2 Centro de Hemodiálise.....	34
3.3.3 Ações na sociedade.....	34
3.3.4 Única estagiária .....	35
3.4 Ameaças.....	35
3.4.1 Alteração do preço dos medicamentos .....	35
3.4.2 Medicamentos esgotados.....	35
3.4.3 Concorrência .....	36
3.4.4 Sazonalidade do período de estágio.....	36
4. Casos Práticos.....	37
4.1 Caso Prático 1 – Aconselhamento farmacêutico para sintomas de tosse.....	37
4.2 Caso Prático 2 – Aconselhamento farmacêutico perante pedido da pílula do dia seguinte.....	37
4.3 Caso Prático 3 – Aconselhamento farmacêutico para situação de obstipação .....	38
4.4 Caso Prático 4 – Aconselhamento farmacêutico de produtos cosméticos .....	38
4.5 Caso Prático 5 – Aconselhamento farmacêutico sobre técnica inalatória .....	39
5. Apreciação Final.....	40
6. Referências Bibliográficas.....	41
7. Anexos.....	44

### **PARTE III · Monografia “Fatores de risco para a Doença de Alzheimer em indivíduos com Síndrome de Down”**

Resumo .....	48
Abstract .....	49
Lista de Abreviaturas .....	50
1. Introdução.....	52
2. Doença de Alzheimer.....	52
2.1 Epidemiologia.....	53
2.2 Fatores de risco .....	53
2.3 Sintomatologia .....	54
2.4 Formas da doença.....	55
2.5 Fisiopatologia .....	56
2.5.1 Cascata $\beta$ -amiloide.....	56



2.5.2	Tranças neurofibrilares .....	57
2.5.3	Perda da homeostase sináptica.....	57
2.5.4	Stress oxidativo e disfunção mitocondrial .....	58
2.5.5	Disfunção endossômica, lisossômica e da autofagia .....	59
2.5.6	Neuroinflamação .....	61
3.	Doença de Alzheimer em indivíduos com Síndrome de Down .....	65
3.1	Epidemiologia.....	66
3.2	Fatores que contribuem para a patologia amiloide e a tauopatia nos indivíduos com Síndrome de Down .....	67
3.2.1	Placas amiloides.....	67
3.2.1.1	APP.....	67
3.2.1.2	ETS2.....	67
3.2.1.3	BACE2.....	68
3.2.1.4	DYRK1A .....	68
3.2.2	Tranças neurofibrilares .....	69
3.2.2.1	DYRK1A .....	69
3.2.2.2	RCAN1.....	69
3.2.3	Stress oxidativo e disfunção mitocondrial .....	69
3.2.3.1	SOD1 .....	69
3.2.3.2	RCAN1.....	70
3.2.4	Defeitos nos eventos exocíticos, disfunção endossômica e lisossômica .....	70
3.2.4.1	SYNJI .....	70
3.2.4.2	Retrómero e “Retriever” .....	71
3.2.4.3	CSTB.....	72
3.2.4.4	USP25 .....	72
3.2.5	Neuroinflamação .....	73
3.2.5.1	SI00B.....	73
3.2.5.2	USP25 .....	73
3.4	Desafios enfrentados por indivíduos com Doença de Alzheimer e Síndrome de Down.....	74
4.	Apreciação Final e Perspetivas Futuras .....	74
5.	Referências Bibliográficas.....	76

# **PARTE I**

## **Relatório de Estágio na Glintt**

Orientação: Dra. Ana Torres e Dra. Ana Catarina Marques



## **Resumo**

No âmbito da unidade curricular Estágio Curricular, os alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra devem realizar uma componente de estágio obrigatória.

O presente relatório engloba uma análise SWOT (*Strengths* - Forças, *Weaknesses* - Fraquezas, *Opportunities* - Oportunidades e *Threats* - Ameaças) do meu estágio realizado em consultoria farmacêutica na Glintt, no período de 10 de janeiro de 2023 a 31 de março de 2023.

**Palavras-chave:** Estágio Curricular; Consultoria Farmacêutica; Glintt; Análise SWOT.

## **Abstract**

Within the scope of the Curricular Internship curricular unit, the students of the Integrated Masters Degree in Pharmaceutical Sciences at the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra must undertake a mandatory internship component.

This report includes a SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats) analysis of my internship in pharmaceutical consulting at Glintt, which took place from January 10<sup>th</sup>, 2023 to March 31<sup>st</sup>, 2023.

**Keywords:** Curricular Internship; Pharmaceutical Consulting; Glintt; SWOT analysis.

## **Lista de Abreviaturas**

**ANF** - Associação Nacional das Farmácias

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*

## **1. Introdução**

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) apresenta um plano de estudos que permite ao estudante realizar dois estágios curriculares em áreas de atuação diferentes, sendo obrigatório o estágio em farmácia comunitária. Assim sendo, de acordo com as minhas preferências e curiosidade escolhi realizar um deles em consultoria farmacêutica na Glintt, uma empresa de referência na Península Ibérica em Consultoria e Serviços tecnológicos<sup>1</sup>. Este estágio teve a duração de 3 meses (janeiro a março de 2023) com o somatório total de 456 horas e realizou-se nas instalações de Coimbra (edifício da Associação Nacional das Farmácias – ANF).

A Adjustt é um departamento da Glintt com área de atuação no mercado pharma e é responsável pela consultoria em farmácias comunitárias, neste sentido, todo o estágio foi acompanhado por profissionais inseridos na Adjustt, sendo que as orientadoras do mesmo foram a Dra. Ana Torres e a Dra. Ana Catarina Marques.

## **2. Sobre a Glintt**

A Glintt engloba essencialmente 3 vertentes: Nexllence, Healthcare Solutions e Pharma Solutions. O meu estágio incidiu nesta última, especificamente em Business Consulting. A oferta disponível para as farmácias comunitárias abrange “Soluções tecnológicas, Consultoria, Conceção e Projeção de Espaço de Lojas, Automação, Infraestruturas e Consumíveis”, sempre com o objetivo de a farmácia ser o local de “cuidados de saúde de proximidade” aliada a uma boa gestão e “sustentabilidade económico-financeira”<sup>2</sup>.

Inicialmente é realizado o diagnóstico da farmácia onde se identificam as ineficiências e oportunidades de melhoria e se elabora o plano de ação. A atuação dos consultores tem por base a Filosofia *Kaizen* e engloba 4 pilares<sup>3</sup>: Eficiência Operacional (atendimento, gestão de *stocks* e análise de indicadores), Gestão Económico-Financeira (planeamento e controlo orçamental e tesouraria), Gestão de Recursos Humanos (definição de funções, objetivos, avaliação de desempenho, plano de formação e satisfação dos colaboradores) e Gestão Comercial e Marketing (compras, gestão de categorias, gestão do ponto de venda, gestão de clientes e dinamização das ferramentas de fidelização).

### **3. Análise SWOT**

Este relatório está organizado na forma de análise SWOT (*Strengths* -Forças, *Weaknesses* - Fraquezas, *Opportunities* - Oportunidades e *Threats* - Ameaças) do estágio realizado na Glintt, permitindo uma análise crítica, interna e externa, dos fatores mais relevantes (Anexo I).

#### **3.1 Forças**

##### **3.1.1 Integração na equipa**

A integração na equipa foi muito simples e rápida devido à composição fantástica da mesma (Anexo 2). Desde o primeiro contacto que tive com a empresa que me senti acolhida e integrada. No primeiro dia o Dr. João Dias apresentou-me a empresa, o plano de estágio e as instalações, seguindo-se um segundo dia com uma excelente formação sobre *Kaizen* dada pela Dra. Margarida Baptista e pela Dra. Carolina Vilão. Os recursos humanos, nomeadamente a Dra. Raquel Rosário e a Dra. Joana Pires Silva, foram sempre atenciosos e muito prestáveis a dar as informações necessárias. Toda a equipa envolvida, especialmente a Dra. Ana Catarina Marques e o Dr. João Dias, foi excepcional na minha integração, deixando-me confortável para esclarecer qualquer dúvida existente. Quase todas as semanas foram realizadas reuniões de equipa (*online* e presencial) que abrangiam reunião *Kaizen*, apresentação de ferramentas adaptadas às farmácias em questão e trabalho individual. Tive a oportunidade de estar presente em todas elas onde testemunhei o ótimo ambiente de trabalho, entreadajuda e espírito de equipa.

##### **3.1.2 Organização do plano de estágio**

O plano de estágio foi elaborado pela Dra. Raquel Rosário e englobou todas as áreas para que pudesse conhecer a realidade de cada uma. Considero que esta organização não podia ter sido melhor, tive várias formações fulcrais para entender a atividade de um consultor e ter conhecimento dos sistemas utilizados.

Além disto, realizei autonomamente algumas tarefas, como o carregamento de metas *dashboard*, dei a minha opinião crítica sobre os assuntos discutidos, nomeadamente na gestão de categorias, e acompanhei o trabalho das *developers* Patrícia Agostinho e Ana Fonseca, o que enriqueceu a minha experiência por compreender melhor todo o trabalho por detrás das ferramentas que o consultor utiliza para apresentação às farmácias. Pude ainda contactar com farmácias comunitárias podendo observar a atividade dos consultores no terreno.

### **3.1.3 Flexibilidade de horário**

Os 3 meses de estágio decorreram de forma híbrida, sendo que maioritariamente se deu por teletrabalho, uma vez que presencialmente foram apenas algumas formações, visitas às farmácias e reuniões de equipa. Isto permitiu que tivesse um horário mais flexível, ou seja, se necessitasse por algum motivo de me ausentar, poderia fazê-lo, desde que todas as tarefas atribuídas fossem elaboradas no *timing* exigido e estivesse contactável no horário de trabalho.

### **3.1.4 Integração em projetos em contexto real**

Desde cedo que me foi permitido acompanhar projetos de algumas farmácias. Tive a sorte de experienciar farmácias muito desenvolvidas que me proporcionou a vantagem de ver aplicado aquilo que aprendi nas formações, nomeadamente o *Kaizen*. Consegui estar presente e integrada em todos os momentos da visita às farmácias e perceber o contexto de cada uma, a planificação de cada visita, o que estava a ser efetuado e o que iria ser realizado na visita seguinte, o que me preparou para um olhar mais crítico para com as farmácias.

### **3.1.5 Integração da aprendizagem teórica do curso**

Ao longo do estágio foi possível integrar alguns conhecimentos adquiridos ao longo do curso, nomeadamente das unidades curriculares de Comunicação e Marketing Farmacêutico, Organização e Gestão Farmacêutica, Deontologia e Legislação Farmacêutica, Indicação Farmacêutica, unidades curriculares de Farmacologia, entre outras, o que me fez sentir mais segura e pronta para os desafios propostos.

Como exemplo, destaco dois trabalhos, um sobre Gestão de Categorias onde os conceitos de zonas quentes e zonas frias, assim como organização do espaço da farmácia já tinham sido estudados, facilitando e permitindo a minha intervenção crítica no desenvolvimento do trabalho, e outro sobre *cross-selling* (vendas cruzadas) onde foi proposto completar uma tabela de *cross-selling* que iria servir de exemplo para as farmácias que tiverem como plano de ação recordar e melhorar o aconselhamento farmacêutico associado a diversas patologias e sintomas, onde pude aplicar, juntamente com a minha colega de estágio, vários conhecimentos, nomeadamente sobre ostomia, psoríase, etc.

### **3.1.6 Proximidade com a área Económico-Financeira**

Um consultor farmacêutico necessita de dominar alguns conceitos e ter conhecimentos da área Económico-Financeira, uma vez que parte do seu trabalho consiste em analisar indicadores e valores referentes à mesma. A proximidade com esta área permitiu-me terminar o meu estágio com uma bagagem muito maior e rica em conhecimentos não adquiridos ao



longo do curso (ex. *Break-even*), necessários, não só para a execução da profissão, como também a nível pessoal.

### **3.1.7 Formações complementares**

Durante o primeiro mês de estágio assisti a várias formações de forma a ganhar as bases necessárias para compreender o trabalho de um consultor. Nestas formações tive a oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos em Sifarma e contactar com novos termos e conceitos, nomeadamente do setor económico-financeiro. Após a realização do primeiro mês de formação, reuni com consultores e outras entidades para assistir a formações complementares necessárias para aprofundar e aplicar em casos reais parte do que aprendi nas formações iniciais. Como exemplo saliento a atividade onde pude criar um quadro *Kaizen* de raiz para um contexto real de uma farmácia (Anexo 3).

## **3.2 Fraquezas**

### **3.2.1 Frequência do estágio**

Sendo a duração deste estágio de 3 meses, considero que eram necessárias mais algumas semanas para que pudesse aproveitar mais exemplos diferentes e desafiantes de farmácias comunitárias. No entanto, com os 3 meses já foi possível ficar com uma bagagem de conhecimentos não adquiridos ao longo do curso e com uma ideia mais definida do que é o dia-a-dia de um consultor farmacêutico.

### **3.2.2 Adequação do curso**

Ao longo do curso fui aprendendo imenso sobre as mais diversas áreas e considero que deve ser dos cursos mais abrangentes e que mais conhecimentos distintos nos fornece, no entanto, uma das mais graves falhas é a falta de formação na área de economia e gestão, tão necessária nos dias de hoje. Foi, sem dúvida, a parte mais desafiante do meu estágio porque parti completamente sem bases, nesta área, para um estágio que dava muito valor à parte económica.

O estágio curricular serve para adquirirmos competências novas e colocar em prática as que já temos, mas, seria uma mais valia aprendermos mais sobre economia e gestão ao longo do curso, aumentando a multidisciplinaridade do mesmo e preparando os alunos para os desafios futuros. Assim sendo, um foco maior do plano de estudos do MICF na formação económico-financeira iria preparar-nos melhor e ficaríamos mais aptos para discutir assuntos relacionados com esta área.

### **3.2.3 Baixa previsibilidade das ações a desempenhar**

A Glintt abriu vagas para estágio curricular pela primeira vez este ano e, por isto, houve uma adequação contínua do plano de estágio havendo pouca previsão de tarefas futuras e *timings* de realização das mesmas. Apesar disto, permitiu orientar o estágio de acordo com as necessidades da equipa e a minha aprendizagem.

O estágio iniciou-se numa altura complicada para os consultores, uma vez que estavam bastante atarefados, o que poderia impedir um acompanhamento mais próximo, no entanto, uma vez que o primeiro mês serviu para adquirir conhecimentos base, de forma a entender melhor a atuação de um consultor, o material disponibilizado/formações, foram suficientes. Após este tempo, não surgiram tantas tarefas quanto desejado, porém entendo que se deveu à falta de disponibilidade da equipa por estarem maioritariamente em visitas ou em trabalho fora das visitas.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de acompanhar consultores em várias visitas, contudo, de forma a aplicar os conhecimentos adquiridos no primeiro mês de formação e a contactar com realidades diferentes, teria sido benéfico conseguir acompanhar a evolução de mais farmácias. Além disto, um maior contacto com realidades distintas de farmácias comunitárias e também com a planificação pré-visita e relatórios pós-visita teria contribuído para uma aprendizagem mais completa.

Durante o estágio a equipa sofreu uma reorganização de postos, com mudança de consultores em algumas farmácias, o que impediu que, em alguns casos, fizesse o acompanhamento contínuo das farmácias que me atribuíram, culminando num menor número de visitas realizadas. Apesar de ter sido menos positivo para a minha aprendizagem, compreendo que estar presente nas visitas de mudança de consultor poderia causar demasiada entropia.

## **3.3 Oportunidades**

### **3.3.1 Possibilidade de estágio curricular em consultoria na Glintt pela primeira vez**

Tal como referido anteriormente, o estágio curricular em MICF, permite que cada estudante realize, além do estágio em farmácia comunitária, um estágio noutra área, nomeadamente em indústria. Este ano, pela primeira vez, a Glintt abriu vagas para estágio curricular. Por isto, sendo esta a empresa onde queria realizar um dos meus estágios, considero uma oportunidade ter tido a possibilidade de a conhecer melhor, assim como a área da consultoria farmacêutica, ao contrário dos estudantes de anos anteriores.

### **3.3.2 Conhecimentos úteis para o estágio seguinte em farmácia comunitária**

Ao longo dos 3 meses de estágio na Glintt fui adquirindo conhecimentos nas mais diversas áreas de atuação de um consultor farmacêutico que considero muito úteis para o estágio seguinte em farmácia comunitária. A forma como olho para uma farmácia é muito mais crítica e sei que absorvi informação suficiente para conseguir contribuir para o sucesso da farmácia de uma melhor forma.

Estou mais capaz de abordar os mais diversos assuntos até então desconhecidos, como a importância da organização da receção de encomendas, balancetes da farmácia, técnicas de venda de produtos com necessidade de escoar, utilização do Sifarma, assim como do Sifarma.Gest (uma ferramenta que, através da integração de informação de várias fontes, demonstra o desempenho do negócio da farmácia permitindo uma aplicação em diversas necessidades e práticas de gestão), entre outros<sup>4</sup>.

Por isto, considero uma oportunidade todo o conhecimento adquirido ao longo do estágio, nomeadamente o relacionado com *Kaizen*, gestão, entre outros, uma vez que me preparou para uma intervenção mais assertiva e consciente no meu estágio seguinte, mas também para a minha vida profissional enquanto farmacêutica.

## **3.4 Ameaças**

### **3.4.1 Concorrência de profissionais de outras áreas**

Os consultores das equipas Adjustt são profissionais de várias áreas, o que, por um lado, quando se trata de pessoal formado em áreas complementares às do farmacêutico, é bastante positivo, devido à entajuda e partilha de conhecimentos benéfica para a equipa e ainda por contribuir para a multidisciplinaridade da mesma, no entanto, por outro lado, demonstra que profissionais de outras áreas conseguem ocupar vagas que podiam ser ocupadas por farmacêuticos. Acredito que uma das razões para isto acontecer é a falta de conhecimentos na área económico-financeira. Neste sentido, uma formação mais completa proporcionaria ao farmacêutico uma maior competitividade no mercado de trabalho.

### **3.4.2 Pouca diversidade na maturidade das farmácias visitadas**

Ao longo do estágio tive a oportunidade de acompanhar consultores nas visitas a algumas farmácias, no entanto, naquelas que necessitavam de um maior acompanhamento por parte do consultor e de um maior plano de atuação, nomeadamente em relação aos recursos humanos ou à gestão económico-financeira, a recetividade por parte das farmácias em partilhar informação mais sensível acabou por impedir que os consultores fossem acompanhados por

um estagiário. Por isto, considero uma ameaça para o meu estágio, pois não me permitiu contactar com realidades mais primitivas e ver as ações necessárias, assim como a cronologia de implementação das mesmas.

#### **4. Apreciação Final**

Este estágio curricular foi muito enriquecedor e uma oportunidade única, por ter tido a sorte de a Glintt abrir vagas para estágio curricular, por entrar em contacto com o que é a consultoria farmacêutica e por todos os conhecimentos adquiridos, principalmente os relacionados com a área económico-financeira, uma vez que não são conhecimentos tão aprofundados durante o curso. Permitiu-me ainda sair da minha zona de conforto, conviver com realidades diferentes e integrar-me numa equipa fantástica que contribuiu muito para o meu desenvolvimento profissional.

Adquiri conhecimentos e conceitos, que até então não tinha, que mudaram o meu olhar crítico para com as farmácias comunitárias. Também aprendi que cada situação é uma situação e que a atividade de um consultor depende sempre da realidade da farmácia, o que esta está disposta a mudar/aperfeiçoar e do reconhecimento para com o trabalho realizado, sendo, por isto, a resposta maioritária às questões que surgem: “Depende!”.

Termino este relatório com a frase que mais me marcou durante o estágio: “Mais vale uma melhoria imperfeita do que uma perfeição adiada”.

## 5. Referências Bibliográficas

1. GLINTT - **Sobre a Glintt.** [Consultado a 10 de janeiro 2023]. Disponível em <https://www.glintt.com/pt/o-que-somos/sobreglintt/Paginas/default.aspx>
2. GLINTT - **Apresentação Glintt.** [Consultado a 8 de março de 2023]. Disponível em [https://www.glintt.com/pt/o-que-somos/sobreglintt/Documents/Apresentacao\\_Institucional\\_PT-2023.pdf](https://www.glintt.com/pt/o-que-somos/sobreglintt/Documents/Apresentacao_Institucional_PT-2023.pdf)
3. GLINTT - **Business Consulting.** [Consultado a 8 de março 2023]. Disponível em <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/BusinessConsulting/Paginas/Consultoria-de-Projeto.aspx>
4. GLINTT - **Sifarma.Gest.** [Consultado a 27 de março 2023]. Disponível em <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma-gest.aspx>

## 6. Anexos

### Anexo I. Resumo da Análise SWOT sobre o estágio na Glintt

Integração na equipa Organização do plano de estágio Flexibilidade de horário Integração em projetos em contexto real Integração da aprendizagem teórica do curso Proximidade com a área Económico-Financeira Formações complementares	Frequência do estágio Adequação do curso Baixa previsibilidade das ações a desempenhar
<b>Forças</b>	<b>Fraquezas</b>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
Possibilidade de estágio curricular em consultoria na Glintt pela primeira vez Conhecimentos úteis para o estágio seguinte em farmácia comunitária	Concorrência de profissionais de outras áreas Pouca diversidade na maturidade das farmácias visitadas

### Anexo 2. Equipa Adjutt Coimbra-Castelo Branco e Leiria-Figueira da Foz



(Ana Catarina Marques, João Dias, Márcia Franco, Daniel Campolargo, Ana Rita Jesus, Carolina Vilão, Margarida Baptista, Maria Inês Tavares, Mariana Neto e Rita Oliveira)

### Anexo 3. Quadro Kaizen



## **PARTE II**

# **Relatório de Estágio na Farmácia Central**

Orientação: Dr. Tiago Araújo Santos





## **Resumo**

Os estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para concluírem o curso devem realizar uma componente de estágio, sendo obrigatório realizar pelo menos um estágio em Farmácia Comunitária.

O presente relatório engloba uma análise SWOT (*Strengths* - Forças, *Weaknesses* - Fraquezas, *Opportunities* - Oportunidades e *Threats* - Ameaças) ao meu estágio na Farmácia Central em São João da Madeira, que se realizou no período de 4 de abril de 2023 a 22 de julho de 2023.

**Palavras-chave:** Estágio Curricular; Farmácia Comunitária; Farmácia Central; Análise SWOT; Casos práticos.

## **Abstract**

The students of the Integrated Masters Degree in Pharmaceutical Sciences at the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra must undertake an internship component to complete the course, with at least one internship in Community Pharmacy being mandatory.

This report includes a SWOT (Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats) analysis of my internship at Farmácia Central in São João da Madeira, which took place from April 4<sup>th</sup>, 2023 to July 22<sup>nd</sup>, 2023.

**Keywords:** Curricular Internship; Community Pharmacy; Farmácia Central; SWOT analysis; Case studies.

## **Lista de Abreviaturas**

**CE** - Contraceção de emergência

**EF** - Venda exclusiva em farmácia

**FC** - Farmácia Central

**FFUC** - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamento não sujeito a receita médica

**MSRM** - Medicamento sujeito a receita médica

**PNV** - Programa Nacional de Vacinação

**SNS** - Sistema Nacional de Saúde

**SWOT** - *Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*

## **I. Introdução**

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) prevê que o estudante realize um estágio curricular em Farmácia Comunitária<sup>1</sup>. O meu estágio teve lugar na Farmácia central (FC) em São João da Madeira com a duração de 654 horas e orientado pelo Dr. Tiago Araújo Santos.

A Farmácia Comunitária é a área profissional onde mais farmacêuticos estão alocados e também a mais conhecida pela sociedade em geral. Na maioria dos casos é mesmo o primeiro local a que a população recorre aquando de um problema de saúde, por estar próximo, por possuir a confiança das pessoas e por fornecer um serviço de qualidade<sup>2</sup>. Por isto, é de extrema importância que durante a formação de um farmacêutico exista espaço para uma aprendizagem mais aprofundada desta área.

A atividade de um farmacêutico comunitário é, acima de tudo, centrada no utente e engloba a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de venda exclusiva em farmácia (EF), assim como o adequado aconselhamento nas mais diversas situações<sup>2, 3</sup>. Além disto, abrange também a gestão da terapêutica, a administração de medicamentos, a determinação de parâmetros bioquímicos, a identificação precoce de pessoas em risco de desenvolver determinadas doenças, a gestão dos recursos disponíveis e a promoção de uma vida saudável, da literacia em saúde e do uso racional dos medicamentos<sup>2</sup>.

## **2. Sobre a Farmácia Central**

A FC localiza-se na Praça Luís Ribeiro em São João da Madeira e, por servir a população há imensos anos, conta com a confiança de vários cidadãos sanjoanenses. A direção técnica é assumida pelo Dr. Tiago Araújo Santos e conta com um conjunto de 12 colaboradores (sendo a equipa técnica constituída por 5 farmacêuticos e 5 técnicos de farmácia). Esta farmácia apresenta um horário amplo, estando aberta das 8h30 às 19h30, segunda-feira a sábado, e apenas realiza cerca de 1 a 2 serviços por semana, uma vez que em São João da Madeira os serviços são divididos por todas as farmácias da cidade.

Nesta farmácia é oferecido um conjunto de serviços que englobam consultas de nutrição, administração de injetáveis e vacinas não incluídas no programa nacional de vacinação (PNV) e determinação do colesterol, da glicémia e da pressão arterial. Além disto, a FC faz parte do Programa de Troca de Seringas que ajuda a prevenir a transmissão do vírus HIV e do vírus da Hepatite B e C.

### **3. Análise SWOT**

Este relatório encontra-se elaborado no formato de uma análise SWOT (*Strengths* - Forças, *Weaknesses* - Fraquezas, *Opportunities* - Oportunidades e *Threats* - Ameaças) onde foi possível analisar os aspetos internos e externos mais pertinentes deste estágio (Anexo 1).

#### **3.1 Forças**

##### **3.1.1 Localização da farmácia e heterogeneidade dos utentes**

A FC está situada no centro da cidade São João da Madeira, num local frequentado por várias pessoas das mais variadas idades, uma vez que na zona circundante se encontram espaços de convívio (cafés, lojas e bares) mas também espaço habitacional. Por isto, considero a localização da FC um ponto forte para o meu estágio, pois pude conhecer a realidade de uma farmácia bastante frequentada, quer por clientes habituais, quer por clientes pontuais.

Ao longo dos 4 meses de estágio realizei um número vasto de atendimentos, que englobavam desde a cedência da medicação através de uma receita médica até ao esclarecimento de dúvidas dos utentes. Devido à enorme heterogeneidade de clientes, pude contactar com utentes de variadas idades e diferentes capacidades socioeconómicas, que me ensinou a adaptar o meu atendimento às mais diversas situações, nomeadamente a minha linguagem para que fosse entendida e compreendida e o utente saísse satisfeito e esclarecido da farmácia.

##### **3.1.2 Integração na equipa**

No primeiro dia fui recebida por todos os colaboradores com bastante empatia e senti-me desde logo integrada, o que me motivou e deixou confortável para esclarecer qualquer dúvida que tivesse. Ao longo do estágio foi sempre depositada muita confiança em mim e nas minhas capacidades e fizeram-me sempre sentir que fazia parte da equipa. Houve a preocupação em explicar-me os procedimentos, em esclarecer qualquer dúvida que surgisse e em confirmar aquilo que eu necessitasse.

Pude aprender, com excelentes profissionais, o papel do farmacêutico comunitário e a importância de uma boa relação interpessoal. Esta equipa, além de me incentivar a ter raciocínio próprio e autonomia, fez-me sentir verdadeiramente em casa!

Neste estágio pude, mais uma vez, concluir que, aliado ao bom desempenho profissional deve estar sempre uma boa relação entre a equipa, fulcral para o sucesso de qualquer estabelecimento e para um dia-a-dia feliz (Anexo 2).

### **3.1.3 Autonomia**

No início do estágio foi-me explicado como funcionava a organização da farmácia, o sistema utilizado e como proceder na entrada de encomendas. Desde esse momento, sempre que me sentia preparada, foi-me dada a liberdade para desempenhar as tarefas autonomamente. Todos os colaboradores foram excepcionais e essenciais para o meu crescimento e disponibilizaram-se sempre para me esclarecer e ajudar quando necessário. Permitiram-me ainda estar ao balcão desde o primeiro mês de estágio o que me fez ganhar confiança nos atendimentos e aprender com os aconselhamentos dados pelos colaboradores.

### **3.1.4 Adequação e integração da aprendizagem teórica do curso**

Ao longo do estágio pude aplicar a maioria dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, desde os relacionados com plantas, com farmacologia, até dermofarmácia e cosmética. Estes conhecimentos foram fulcrais para que estivesse mais confortável perante as questões apresentadas durante o atendimento, assim como para um aconselhamento correto. Sinto que no geral fui muito bem preparada para o aconselhamento, embora no início tivesse alguma dificuldade em recordar parte da matéria já lecionada, no entanto, com uma breve revisão e com o acompanhamento dos atendimentos realizados pelos colaboradores da FC pude relembrar alguns conceitos.

### **3.1.5 Automação da farmácia (robô e SafePay)**

A FC está equipada com um robô e uma máquina *SafePay* que facilitam muito o atendimento. O robô permite o armazenamento da medicação com mais rotação, assim como medicação mais controlada, como as benzodiazepinas. Este armazenamento permite que possamos realizar um atendimento mais rápido e focado no cliente, uma vez que não é necessário sair do balcão para ir buscar medicação. Além disto, o robô segue a regra *first-in/first-out*, ou seja, a medicação com a validade mais curta será a primeira a ser dispensada.

Em relação à máquina *SafePay*, esta facilita o momento do pagamento, assim como regista cada movimento monetário realizado ao balcão, levando à redução de erros associados à realização de trocos, tornando o atendimento mais rápido e criando um ambiente mais seguro para os colaboradores<sup>4</sup>.

### **3.1.6 PharmaShop24**

A FC está equipada com uma máquina de venda automática, o PharmaShop24, que permite a dispensa de vários produtos de saúde, como leites, preservativos, testes de gravidez, entre outros, de forma automática durante 24 horas<sup>5</sup>.

Este equipamento localiza-se na parte exterior da FC e é uma mais-valia para a farmácia pois permite a compra rápida e a qualquer hora dos produtos lá expostos, assim como a compra de produtos que muitas vezes geram vergonha durante o atendimento na farmácia, como os preservativos. Esta solução torna-se bastante cómoda para os utentes comprarem o que necessitam e simples para a farmácia aumentar o seu rendimento.

Durante o estágio pude perceber a dinâmica interna relacionada com este equipamento, como a reposição do *stock* lá existente, pelo que considero um ponto forte do meu estágio, pois se no futuro precisar de lidar com equipamentos similares já estarei mais preparada.

### **3.1.7 Valormed e Programa Troca de Seringas**

Outra valência do meu estágio foi o contacto com o Programa Troca de Seringas e o Valormed que permitiu familiarizar-me com os mesmos.

O Valormed é um contentor utilizado para descartar medicamentos, cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos, bisnagas, *blisters*, ampolas e acessórios utilizados para administrar medicação, nomeadamente colheres, conta gotas, entre outros. Durante o estágio percebi que muitos utentes já conheciam esta boa prática, no entanto, para aqueles utentes que a desconheciam tive a oportunidade de a explicar realçando que com essa ação estariam a contribuir para um menor impacto ambiental<sup>6</sup>.

O Programa Troca de Seringas consiste na entrega de *kits* com material esterilizado e na recolha do material utilizado para posterior incineração, de forma a prevenir infeções pelo vírus HIV e pelo vírus da Hepatite B e C na população utilizadora de drogas injetáveis. A eficácia deste programa é notória, uma vez que já ocorreu uma redução significativa do número de casos diagnosticados de infeção por HIV<sup>7;8</sup>. Este programa permitiu-me contactar com bastantes jovens toxicodependentes sensibilizados para os riscos associados à partilha de agulhas.

### **3.1.8 Dinamização da farmácia e fidelização dos clientes**

A FC pauta-se pela ótima dinamização e pela constante fidelização dos clientes, fulcral para a sua sustentabilidade. Esta dinamização ocorre através de técnicas de *marketing*, *merchandising* e divulgação de campanhas e atividades nas redes sociais.

No *front-office* a exposição dos produtos era pensada ao pormenor, tendo em conta as zonas frias e quentes da farmácia, os produtos com mais e menos rotação e as campanhas existentes, assim como havia uma constante preocupação com a reposição dos produtos em falta. A promoção nas redes sociais das campanhas existentes e das atividades realizadas na farmácia

permitiram ainda atingir um maior número de pessoas e fidelizar clientes (Anexo 3). Além disto, a FC tem um cartão de fidelização próprio que permite a acumulação de pontos e tem como vantagem o facto de estes não caducarem e poderem ser descontados em valor monetário (1€ a cada 40 pontos).

## **3.2 Fraquezas**

### **3.2.1 Identificação da medicação desejada através da denominação comercial ou descrição da embalagem**

Como referido anteriormente, a FC está equipada com um *robô*, que armazena um grande volume de medicamentos. Durante a receção das encomendas parte dos medicamentos são armazenados no *robô*, facilitando este processo, no entanto, estando a medicação lá armazenada, não existe tanto contacto visual com as caixas, tornando-se difícil memorizar cada uma. Isto porque durante o atendimento nem sempre o utente se lembra da medicação que deseja e, apesar do histórico de compras presente na ficha de cada cliente ajudar imenso a perceber a medicação que o utente quer, nem sempre o utente tem ficha ou tem a medicação registada nesse histórico. Posto isto, deparei-me com imensas situações em que o utente não sabia o nome da medicação/laboratório habitual, só sabia para que se destinava (por exemplo, diabetes) e a cor da caixa, o que dificultava o meu atendimento porque se tornava complicado perceber qual era a medicação/laboratório.

Outra situação frequente que me colocou à prova quando iniciei os atendimentos foi associar o nome comercial à substância ativa. Muitas vezes questionavam-me para que se destinava determinado medicamento e senti a necessidade de procurar no sistema 4DigitalCare o nome comercial para saber qual era a substância ativa e conseguir responder às questões apresentadas pelo utente.

### **3.2.2 Posologias**

Outro aspeto menos positivo do meu estágio foi a falta de bases sobre posologias. Ao longo do curso este assunto é referenciado, no entanto, não ao pormenor desejado e necessário para um bom desempenho em farmácia comunitária.

Deparei-me com muitas situações que necessitava de explicar a posologia da medicação e muitas vezes tive de perguntar/confirmar com um colega ou ir ao RCM do produto para conseguir fornecer a informação correta ao utente. Esta situação causava algum desconforto, no entanto, através do programa utilizado na FC, 4DigitalCare, conseguia aceder rapidamente ao RCM, respondendo prontamente à questão. O maior problema surgia nos MNSRM que



não tinham um documento oficial disponível para consulta e que me obrigavam a pedir ajuda, demorando mais no atendimento e passando uma imagem de insegurança para o cliente.

### **3.2.3 Aconselhamento veterinário**

A existência de animais de estimação nas famílias é uma realidade bastante comum e há uma constante procura, junto dos farmacêuticos, do melhor aconselhamento possível relativo a produtos destinados aos animais.

O plano de estudos do MICEF inclui a unidade curricular Preparações de Uso Veterinário para familiarizar os estudantes com os produtos destinados a animais, no entanto, durante o estágio senti imensa dificuldade no aconselhamento destes produtos, pelo que considero que necessitava de mais bases em relação aos mesmos, de forma a prestar um bom atendimento e a esclarecer as eventuais dúvidas do cliente.

### **3.2.4 Preparação de manipulados**

A preparação de medicamentos manipulados permite adaptar a medicação às necessidades de um determinado utente quando não existe no mercado uma alternativa que o faça<sup>9</sup>.

Na FC este serviço é poucas vezes requerido, pelo que não foram muitas as oportunidades de realizar a preparação destes medicamentos, segundo as Normas Gerais das Boas Práticas de Farmácia e as “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar”<sup>9; 10</sup>.

No decorrer do estágio pude prepara um manipulado de Minoxidil a 5%, no entanto, não foi suficiente para adquirir a experiência necessária para que me sentisse segura em desempenhar este serviço. Devo salientar que a unidade curricular Farmácia Galénica foi fulcral, quer devido aos conhecimentos base que já tinha adquirido, quer pela destreza e à vontade que me proporcionou durante o procedimento praticado.

### **3.2.5 Receitas manuais**

Atualmente as receitas manuais têm vindo a ser menos utilizadas, no entanto, durante o meu estágio pude contactar com bastantes. Para aviar as receitas manuais é necessária uma atenção redobrada ao balcão, uma vez que existem parâmetros que devem ser verificados.

Estes parâmetros englobam a identificação do utente (nome e número de utente), a vinheta do médico, a assinatura do médico, a rubrica de todas as rasuras efetuadas, a validade da receita, a utilização de uma só caneta, a entidade financeira responsável (por exemplo o SNS), o regime especial de comparticipação de medicamentos, se aplicável, e a exceção legal para a prescrição manual<sup>11; 12</sup>. Além disto, deve ser ainda verificada a informação relativa aos

medicamentos (dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem e número de unidades) e se apenas foi prescrito um total máximo de 4 unidades por cada receita manual (podendo atingir 4 medicamentos diferentes e no máximo 2 unidades de cada medicamento)<sup>11</sup>. Após esta verificação pode ser cedida a medicação.

Este procedimento inicialmente causou alguma insegurança, por medo de não verificar algum pormenor que fosse comprometer a comparticipação da receita. Por isto, considero importante que haja alguma unidade curricular que abranja este tema, de forma a que nos sintamos mais preparados perante receitas manuais.

### **3.2.6 Entidades de comparticipação além do Sistema Nacional de Saúde**

O Sistema Nacional de Saúde (SNS) permite a comparticipação de determinados medicamentos. Esta comparticipação pode variar entre 15%, 37%, 69%, 90% e 100% do preço de venda ao público do medicamento<sup>13</sup>. Além do SNS existem ainda outras entidades que participam a medicação parcialmente ou totalmente aos utentes.

Uma das entidades existentes em São João da Madeira é a Câmara Municipal de São João da Madeira que comparticipa na totalidade os MSRM de determinados utentes em situações economicamente mais desfavorecidas. Nesta situação era necessário registar o plano da câmara e o número de beneficiário. No final do atendimento era ainda necessário o utente assinar um documento, que era anexado à receita médica, que comprova que o utente levou a medicação.

Outra entidade é a Associação de Jovens ECOS Urbanos<sup>14</sup>. Esta associação, mediante análise dos gastos com a medicação que cada utente apresenta, faz a comparticipação dos medicamentos necessários. Neste caso, o procedimento era ligeiramente mais complexo, envolvendo a venda da medicação com o plano de comparticipação do estado e colocando em venda suspensa simultaneamente, para que mais tarde o responsável da associação fosse à farmácia realizar o pagamento e, portanto, regularizar as vendas suspensas.

Por fim, existem ainda situações em que o seguro, como a Fidelidade, comparticipa a medicação. Nesta situação era inserida a medicação necessária e posteriormente o plano da fidelidade para que no sistema 4DigitalCare a medicação ficasse gratuita para o cliente.

Todas estas entidades de comparticipação requerem procedimentos diferentes, pelo que inicialmente foi necessária uma explicação pormenorizada por parte dos colegas para que ficasse inteirada dos mesmos. A falta de bases em relação a estes procedimentos prejudicou a minha autonomia nos atendimentos e levou a que me sentisse por vezes insegura e necessitasse da verificação de um colega.

### **3.2.7 Loja *online***

Associado ao grupo de farmácias onde se encontra a FC, existe a *farmacia365.pt*, um *site online* de venda de produtos das seguintes categorias: dermocosmética; cabelo; mamã e bebê; higiene oral; suplementos; sexualidade; cuidados específicos.

Esta loja *online* é relativamente recente, contando com 4 anos de experiência, e aos poucos tem vindo a crescer consideravelmente, uma vez que atrai os clientes com promoções mensais muito cativantes. Inicialmente o *stock* dos produtos para venda no *site* encontravam-se armazenados no armazém da FC, pelo que existia um volume exagerado de produtos na farmácia que levou a alguma desorganização de espaço e de comunicação entre colegas, no sentido que muitas vezes apenas alguns colegas sabiam a localização exata de determinados produtos.

Uma vez que a separação das encomendas do *site* é realizada pelos colaboradores da FC, durante o estágio tive a oportunidade de o fazer, o que contribuiu para conhecer melhor os produtos existentes. No entanto, a falta de espaço para arrumar, de forma organizada, os produtos levou a que no início do estágio tivesse alguma dificuldade em os encontrar, acabando por demorar muito mais tempo a fazê-lo. A meio do estágio esta situação reverteu-se, uma vez que a maioria do *stock* da loja *online* mudou de armazém, deixando espaço na da FC para uma melhor organização.

Além disto, a *farmacia365.pt* tem a possibilidade de levantamento da encomenda na FC, que origina algum desconforto quando os colaboradores são confrontados com a discrepância de preços (do *site* para com a FC). O levantamento em si não causa transtorno, no entanto, as pessoas começam a ter conhecimento deste conflito de preços, acabando por procurar o aconselhamento na FC mas comprar o produto na *farmacia365.pt*.

## **3.3 Oportunidades**

### **3.3.1 Formações complementares**

No decorrer do estágio fui assistindo a diversas formações, fornecidas pelas marcas dos produtos, que me ajudaram a conhecer melhor as potencialidades do produto em questão, assim como informações necessárias para um bom aconselhamento do mesmo. Estas formações foram maioritariamente presenciais na FC, tendo ocorrido também uma formação no Porto sobre a marca Bioderma, e foram fulcrais para um melhor desempenho nos meus atendimentos, sentindo-me muito mais segura na informação que transmitia.

### **3.3.2 Centro de Hemodiálise**

A FC tem um protocolo com os Centros de Hemodiálise de São João da Madeira e Oliveira de Azeméis que permite a entrega da medicação necessária aos utentes destes estabelecimentos.

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de realizar a entrega da medicação no Centro de Hemodiálise de São João da Madeira, o que me permitiu contactar com a realidade destes utentes e perceber a importância deste protocolo em facilitar o dia a dia daqueles que necessitam de realizar diálise. Esta ação na sociedade realça a importância da atividade farmacêutica e sensibilizou-me para uma realidade que desconhecia.

### **3.3.3 Ações na sociedade**

Durante os 4 meses de estágio tive a oportunidade de desenvolver 2 ações na sociedade que demonstraram ser muito benéficas para o meu desenvolvimento profissional e para me aproximar da população.

No mês de maio a FC aderiu aos rastreios do risco cardiovascular promovidos pela Aboca, uma *healthcare company* italiana detentora de produtos 100% naturais que são vendidos na farmácia<sup>15</sup>. Para a realização desta iniciativa assisti a uma formação onde foram apresentados os objetivos do rastreio, relembra alguma informação teórica, assim como fornecida informação específica deste rastreio (registo dos rastreios, análise dos resultados obtidos e aconselhamento de produtos Aboca quando necessário). Fiquei responsável pela realização da maioria dos rastreios e, uma vez que a população aderiu em massa, a FC foi das primeiras farmácias Aboca a completar os 50 rastreios. O rastreio consistia em realizar algumas medições, desde colesterol total, glicémia, pressão arterial, perímetro abdominal, peso, altura e oxigenação do sangue, e algumas questões relacionadas com o histórico familiar, estilo de vida e problemas de saúde existentes. No fim de cada rastreio era entregue um relatório com os resultados e, de acordo com os mesmos, realizei o aconselhamento necessário. Esta iniciativa permitiu-me aproximar e conhecer os utentes da FC, assim como sensibilizá-los, identificar potenciais riscos e fidelizar clientes.

No mês de junho realizei, juntamente com a Dra. Rita Cunha, uma palestra sobre saúde oral na Escola Básica do 1º Ciclo com JI das Fontainhas, em São João da Madeira, às turmas do 3º e 4º ano (Anexo 4). Para esta palestra assisti a uma formação da Curaprox, marca que proporcionou esta iniciativa, denominada Formação Riso<sup>16</sup>. Esta Formação, sobre saúde oral em grávidas e na infância, permitiu-me aprender discriminadamente sobre as várias afeções que podem aparecer na cavidade oral, assim como possíveis causas e fatores de risco para as

mesmas. Esta palestra forçou-me a sair da minha zona de conforto, estudar sobre o tema em questão e aprender a adequar a linguagem, assim como condução da apresentação, a um público-alvo mais jovem. Além disto, pude testemunhar a ótima apresentação desempenhada pela Dra. Rita Cunha, onde aprendi estratégias para captar a atenção de um público mais irrequieto, como as crianças.

Em suma, foram duas experiências muito gratificantes que enriqueceram o meu estágio curricular na FC.

### **3.3.4 Única estagiária**

Considero uma oportunidade ter sido a única estagiária na FC durante todo o período do meu estágio, uma vez que, de acordo com a disponibilidade de cada colaborador, estes puderam dedicar o seu tempo a ensinar-me, estiveram mais atentos às minhas ações para me corrigirem sempre que fosse necessário, esclareceram-me todas as dúvidas no momento em que as tinha e desafiaram-me no decorrer das várias tarefas.

## **3.4 Ameaças**

### **3.4.1 Alteração do preço dos medicamentos**

O Ministério da Saúde divulgou que em 2023 o preço dos medicamentos mais baratos iria sofrer um aumento entre 2% a 5%<sup>17</sup>. Esta medida veio dificultar o poder de compra dos mais necessitados, pelo que, se por um lado é benéfica para a rutura de medicamentos que se tem verificado, por outro dificulta a compra de medicamentos para alguns utentes.

Durante os atendimentos que realizei foram várias as situações em que o cliente comentava o aumento do preço da medicação, ficando muitas vezes desagradado com a situação. Inclusive vivenciei situações mais críticas em que o utente não tinha possibilidade de pagar o excesso, acabando por seleccionar a medicação por um critério que não a necessidade, uma vez que todos os medicamentos eram necessários. Aprendi a lidar com estas situações demonstrando sempre empatia com o utente e tentando arranjar alternativas para cada situação.

### **3.4.2 Medicamentos esgotados**

Como referido anteriormente, tem se verificado a rutura de vários medicamentos que condiciona a realização exata da terapêutica prescrita. Durante o meu estágio foram muitos os produtos que estiveram uma temporada esgotados. Esta situação era desagradável para o utente, pelo desespero em precisar da medicação e não a ter, mas também para o farmacêutico que percebe a aflição do utente, quer ajudar e por vezes não tem como.

Diariamente era feito o pedido aos armazenistas dos produtos esgotados para que assim que estivessem disponíveis fossem enviados para a FC. Além disto, sempre que o produto em questão era um MNSRM procurei encontrar um produto similar disponível. Quando se tratava de MSRM explicava ao utente as alternativas que existiam, por exemplo trocar o medicamento de marca por um genérico, ou vice-versa conforme a disponibilidade, ou trocar por um genérico de outro laboratório. No entanto, ocorriam situações em que não existia nenhuma alternativa, pelo que aconselhava a procurar noutras farmácias, uma vez que alguma podia ter o medicamento ainda em *stock*, a ligar para a linha 1400 para procurar ajuda, ou marcar consulta com o prescritor para que pudesse trocar aquela medicação por uma alternativa terapêutica disponível<sup>18</sup>.

Na maioria das vezes os utentes eram compreensivos e reconheciam que a farmácia não tinha culpa da situação, no entanto, demonstravam-se revoltados por não termos a medicação na FC e descrentes para com o setor da saúde.

### **3.4.3 Concorrência**

Outra ameaça para o meu estágio foi a concorrência de estabelecimentos, sejam outras farmácias, uma vez que em São João da Madeira existe um vasto número de farmácias, sejam parafarmácias e grandes superfícies, como a Wells, uma vez que podem vender MNSRM<sup>19</sup>.

Perto da FC encontram-se cerca de 3 farmácias, além de parafarmácias e uma Wells localizada no shopping. Isto leva a que haja bastante comparação de preços entre estabelecimentos e, na maioria das situações, uma enorme falta de noção para com o farmacêutico, pois os utentes vão à farmácia procurar o aconselhamento, por confiarem em profissionais formados e competentes, mas depois compram o produto noutros estabelecimentos por ser mais em conta, não reconhecendo o valor do aconselhamento prestado pelo farmacêutico. Além disto, os estabelecimentos de venda de MNSRM não têm profissionais especializados no medicamento, logo não têm bases para proporcionar o melhor aconselhamento, permitindo ainda a automedicação.

### **3.4.4 Sazonalidade do período de estágio**

O meu estágio na FC realizou-se nos meses de abril a julho, pelo que pude contactar com diversas situações características da primavera, como as alergias. Uma vez que o estágio terminou no início do verão, acabei por não realizar muitos aconselhamentos relativos, por exemplo, a queimaduras típicas da estação. Além disto, não presenciei um vasto número de casos comuns do inverno, como as constipações, o que teria sido benéfico para me sentir preparada para aconselhar perante essas situações.

## **4. Casos Práticos**

### **4.1 Caso Prático 1 – Aconselhamento farmacêutico para sintomas de tosse**

Uma senhora de 34 anos dirigiu-se à farmácia com queixas de tosse. Comecei por realizar a anamnese, questionando há quantos dias estava com tosse, se a tosse era seca ou com expectoração, se já tinha tomado alguma medicação para o efeito, assim como se tomava alguma medicação habitualmente, por exemplo para entender se seria diabética. A utente não sabia explicar bem o tipo de tosse, mencionou que achava que já tinha estes sintomas há 2 dias, que não tinha tomado nenhuma medicação e que não tinha qualquer problema de saúde.

Posto isto, aconselhei a utilização do dispositivo médico, Grintuss Adult xarope, uma vez que atua nos dois tipos de tosse, por ser antitússico com ação demulcente, e por poder ser aconselhado a partir dos 12 anos<sup>20</sup>. A eficácia deste produto deve-se ao facto de ser composto por mel (demulcente), polissacarídeos e flavonóides de grindélias (antiespasmódico) e tanchagem (demulcente), que proporcionam a ação barreira (que acalma a tosse), lubrificante e muco-reguladora, protegendo as vias respiratórias<sup>20</sup>.

Aconselhei a toma de 10 ml, que equivale a 2 colheres doseadoras, 2 a 4 vezes ao dia, conforme a necessidade, realizando a última toma antes de se deitar. Alertei ainda para a necessidade de agitar o frasco antes de o utilizar<sup>20</sup>. Além disto, referi algumas medidas não farmacológicas, nomeadamente a inalação de ar quente/húmido, uma vez que tem efeito demulcente<sup>21</sup>. Salientei que caso surgissem novos sintomas ou os existentes não se resolvessem em 5 dias, que deveria procurar um médico.

### **4.2 Caso Prático 2 – Aconselhamento farmacêutico perante pedido da pílula do dia seguinte**

Uma menina na casa dos 20 anos dirigiu-se à farmácia e pediu a pílula do dia seguinte. Comecei por questionar se a relação sexual teria sido há mais de 72 horas e se realmente havia o risco de ocorrer uma gravidez (pela não utilização de um método contraceutivo não hormonal/hormonal/DIU/definitivo). Posto isto, a utente informou-me que teria ocorrido há menos de 72 horas e que não tinha sido utilizado qualquer método contraceutivo não hormonal mecânico, nomeadamente o preservativo, e que não tomava o contraceutivo oral corretamente. Salientei a importância da toma da pílula combinada, no caso da utente a pílula Minigest®, de forma correta e questionei sobre a data da última menstruação para excluir a hipótese de a utente estar grávida. A utente informou-me ainda que não tinha qualquer problema de saúde.

Disponibilizei o Postinor<sup>®</sup> (1,5 mg de levonorgestrel) uma vez que é um método contraceptivo de emergência (CE) que atua na fase pré-ovulatória impedindo a ovulação por 3 dias<sup>22; 23</sup>. Aconselhei a toma do comprimido salientando que caso vomitasse nas 3 horas seguintes deveria repetir a toma<sup>22; 23</sup>. Além disto, alertei que podia ocorrer um atraso ou aceleração da menstruação de 1 a 2 dias e que deveria retomar de imediato a contraceção hormonal e utilizar um método barreira durante 7 dias após a toma da CE<sup>22</sup>. Por fim, referi que a CE não deve ser utilizada como método contraceptivo regular e que não é um método 100% eficaz, pelo que se ocorresse um atraso da menstruação superior a 5 dias deveria realizar um teste de gravidez<sup>22; 23</sup>.

### **4.3 Caso Prático 3 – Aconselhamento farmacêutico para situação de obstipação**

Um adulto de 55 anos dirigiu-se à farmácia queixando-se que estava preso dos intestinos. Questionei há quantos dias já não conseguia evacuar, ao que me respondeu que seria já há uns 5 dias e que não conseguia aguentar mais. Tentei perceber se era uma situação regular e concluí que era apenas pontual.

Uma vez que o senhor necessitava de uma atuação rápida, optei pelo dispositivo médico Melilax, microclisters constituídos por promelaxin complexo de méis e polissacarídeos de aloé (estimulante) e malva (formador de massa), uma vez que atua rapidamente na situação de obstipação combinando a ação evacuante com a protetora da mucosa retal<sup>24; 25</sup>. Expliquei ainda como realizar a aplicação do produto, nomeadamente que após inserção deve pressionar, retirar e só depois soltar, de forma a garantir que o produto fica no local e não sofre reaspiração. Além disto, referi ainda que cada microclister é de utilização única<sup>25</sup>. Como medidas não farmacológicas aconselhei uma boa ingestão de água, aumento do consumo de fibras, exercício físico, por exemplo caminhadas, e para não ignorar o reflexo de defecação. No final referi ainda que caso não se sentisse melhor, ou até surgissem novos sintomas, para procurar ajuda médica.

### **4.4 Caso Prático 4 – Aconselhamento farmacêutico de produtos cosméticos**

Uma senhora de 63 anos dirigiu-se à farmácia para comprar produtos de beleza da marca Vichy. Questionei qual era a rotina que realizava diariamente, ao que me respondeu que fazia sempre a limpeza do rosto e pescoço de manhã e à noite e que aplicava um creme hidratante. Tentei perceber quais as preocupações da cliente e concluí que a incomodava principalmente a perda de firmeza, as rugas e algumas manchas escuras que lhe tinham aparecido.

Posto isto, como a cliente fazia questão que a marcar fosse a Vichy por já a utilizar e ter um bom *feedback*, aconselhei a utilização do sérum Liftactiv Sérum B3 Antimanchas Escuras e do



creme Liftactiv Collagen Specialist Noite, para a rotina noturna, e do creme Liftactiv Cuidado de Dia Collagen Specialist e de um protetor solar 50+ na rotina da manhã (relembrando que a proteção solar deve ser reaplicada ao longo do dia), uma vez que a cliente queria uma rotina simples. Aconselhei este sérum por ser constituído por niacinamida, indicado para a redução das manchas escuras, e ativos esfoliantes, que fornecem homogeneidade à pele<sup>26</sup>. Em relação ao creme da noite, este contém, entre outros ingredientes, o resveratrol, atuando na perda de firmeza, rugas e falta de luminosidade<sup>27</sup>. O creme de dia é constituído por peptídeos pró-colagénio e vitamina CG, atuando na redução das rugas e aumento da firmeza<sup>28</sup>.

Salientei a importância da consistência da realização do cuidado da pele e, uma vez que são produtos novos, aconselhei a cliente a utilizar um produto novo de cada vez, para caso surgisse reação a algum, conseguir identificá-lo.

#### **4.5 Caso Prático 5 – Aconselhamento farmacêutico sobre técnica inalatória**

Uma senhora de 45 anos dirigiu-se à farmácia com uma receita médica de Spiriva Respimat<sup>®</sup> (brometo de tiotrópio 2,5 mcg – Antagonista dos recetores muscarínicos de longa ação/Anticolinérgico). Questionei se era a primeira vez que iria utilizar o produto, ao que me respondeu afirmativamente, e se sabia como utilizar o inalador, ao que me respondeu negativamente. Posto isto, expliquei-lhe que teria de inserir o cartucho no inalador Respimat e que para isso necessitava de pressionar o botão de segurança, para retirar a parte transparente, inserir o cartucho e no final voltar a colocar a parte transparente<sup>29</sup>. Informei ainda que cada inalador daria para ser reutilizado até 6 cartuchos e que, tal como mencionado pela médica na receita, deveria fazer 2 inalações 1 vez ao dia, na mesma altura do dia<sup>29</sup>.

Depois passei para a explicação de como utilizar o inalador, ou seja, que quando o fosse utilizar deveria rodar a base transparente, com a tampa de proteção fechada, até ouvir um clique, abrir a tampa de proteção do bocal, fazer uma expiração forçada, inserir o bocal na boca (ajustando os lábios e colocando a língua por baixo do bocal), inspirar lentamente e o mais profundo possível, enquanto pressiona o botão de libertação da dose, sustar a respiração 10 segundos e repetir os passos para a segunda inalação dando um intervalo de cerca de 30 segundos entre inalações<sup>29; 30</sup>. No fim indiquei que deve colocar a tampa do inalador para que fique fechado. Além disto, referi que o inalador teria de ser ativado, ou seja, teria de fazer os passos mencionados anteriormente, com a exceção da real utilização do inalador, para libertação de cerca de 3 doses, até se visualizar uma nuvem (estando a partir daqui apto para 60 nebulizações) e que 1 vez por semana deveria realizar a higienização do bocal com um pano húmido<sup>29</sup>.

## **5. Apreciação Final**

A escolha do curso Ciências Farmacêuticas foi com base no impacto que o farmacêutico pode ter na vida dos seus utentes, no contacto com o público na farmácia comunitária e em todos os conhecimentos que iria adquirir sobre várias patologias. Por isto, sabia que à partida o estágio em farmácia comunitária iria ser muito gratificante.

Ao longo dos 4 meses de estágio desempenhei todas as tarefas de um farmacêutico comunitário e estive incluída em várias ações na comunidade, pelo que o balanço que faço é extremamente positivo. Devo ainda realçar todo o carinho e compreensão que recebi pela maioria dos clientes que atendi, assim como a sorte em realizar este desafiante estágio numa farmácia de sucesso, com uma direção técnica de excelência e com colaboradores extremamente profissionais e com espírito de equipa e entreaajuda demarcado, por quem ficarei eternamente agradecida por todos os conhecimentos partilhados e por todos os ensinamentos.

Apesar deste balanço positivo, existem alguns aspetos que podem ser melhorados, nomeadamente algumas lacunas de conhecimentos base que me proporcionaram alguma insegurança e que poderiam ser abordados ao longo do curso.

Concluo este estágio levando comigo aprendizagens fulcrais para o meu sucesso profissional, desde como lidar com utentes de diversas gerações até questões mais técnicas, e com a certeza de que a farmácia comunitária é o estabelecimento de saúde mais próximo da população.

## 6. Referências Bibliográficas

1. **Despacho nº11765/2018, de 7 de dezembro.** DIÁRIO DA REPÚBLICA, N. o. 236/2018, Série II De 2018-12-07, 32883 – 32886. Universidade de Coimbra.
2. **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - A Farmácia Comunitária.** [Consultado a 1 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. **Decreto-Lei no 131/2015, de 4 de setembro.** Diário da República n.º 173/2015, Série I de 2015-09-04, 7010 - 7048. Assembleia da República.
4. **GATEWAY – SafePay.** [Consultado a 11 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.gateway-portugal.com/solucoes/safepay/>
6. **PHARMASHOP24 - About us.** [Consultado a 11 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.pharmashop24.com/about-us/>
6. **VALORMED – Valormed.** [Consultado a 14 de julho de 2023]. Disponível em <https://valormed.pt/>
7. **SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - Programa de Troca de Seringas.** 2016. [Consultado a 14 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/>
8. **SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - Programa de Troca de Seringas.** 2019. [Consultado a 14 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/>
9. **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Norma específica sobre manipulação de medicamentos.** 2018.
10. **Portaria no 594/2004, de 2 de junho.** Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02, 3441 – 3445. Ministério da Saúde.
11. **INFARMED, I. P. - Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.** Ministério da Saúde. 2023. [Consultado a 13 de julho de 2023]. Disponível em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790)
12. **INFARMED, I. P. - Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde.** Ministério da Saúde. 2023. [Consultado a 13 de julho de 2023]. Disponível em

[https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%FF%FF%FF%FFo/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872?version=1.3&previewFileIndex)

13. **Portaria no 195-D/2015, de 30 de junho.** Diário da República n.º 125/2015, 1º Suplemento, Série I de 2015-06-30, 11 – 15. Ministério da Saúde.

14. ASSOCIAÇÃO DE JOVENS ECOS URBANOS – **Organização.** [Consultado a 14 de julho de 2023]. Disponível em <https://ecosurbanos.pt/organizacao/>

15. ABOCA - **Quem somos.** [Consultado a 6 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.aboca.com/pt-pt/empresa/>

16. CURAPROX – **Curaprox.** [Consultado a 6 de julho de 2023]. Disponível em <https://curaprox.pt/>

17. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Medicamentos mais baratos aumentam de preço para diminuir ruturas. 2023.** [Consultado a 10 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/medicamentos-mais-baratos-aumentam-de-preco-para-diminuir-ruturas/>

18. LINHA 1400 - **Linha 1400.** [Consultado a 12 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.l400safe.pt/>

19. **Decreto-Lei no 134/2005, de 16 de agosto.** Diário da República n.º 156/2005, Série I-A de 2005-08-16, 4763 – 4765. Ministério da Saúde.

20. ABOCA – **Grintuss.** [Consultado a 2 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.grintuss.pt/grintuss/grintuss-adult-xarope/>

21. AURORA SIMÓN - **Ficha técnica do cim - A tosse.** 2013.

22. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência.** 2015.

23. GEDEON RICHTER, Plc. - **Resumo das Características do Medicamento - Postinor.** 2021.

24. ABOCA – **Melilax.** [Consultado a 2 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.aboca.com/pt-pt/produto/melilax-6/>

25. ABOCA - **Melilax - Ficha produto.** [Consultado a 2 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.melilax.pt/melilax-aboca/ficha-produto/>

26. VICHY LABORATOIRES - **Liftactiv Sérúm B3 Antimanchas Escuras**. [Consultado a 8 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.vichy.pt/rosto/serum-b3-antimanchas-escuras-liftactiv/p44474.aspx>
27. VICHY LABORATOIRES - **Liftactiv Collagen Specialist Noite**. [Consultado a 8 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.vichy.pt/rosto/collagen-specialist-noite-liftactiv/p33796.aspx>
28. VICHY LABORATOIRES - **Liftactiv Cuidado de Dia Collagen Specialist**. [Consultado a 8 de julho de 2023]. Disponível em <https://www.vichy.pt/rosto/cuidado-de-dia-collagen-specialist-liftactiv/p46416.aspx>
29. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH - **Resumo das Características do Medicamento - Spiriva respimat**. 2022.
30. GRESP - **Resumo Comparativo da TÉCNICA INALATÓRIA**. 2021.

## 7. Anexos

### Anexo I. Resumo da Análise SWOT sobre o estágio na Farmácia Central

Localização da farmácia e heterogeneidade dos utentes	Identificação da medicação desejada através da denominação comercial ou descrição da embalagem
Integração na equipa	Posologias
Autonomia	Aconselhamento veterinário
Adequação e integração da aprendizagem teórica do curso	Preparação de manipulados
Automação da farmácia ( <i>robô</i> e <i>SafePay</i> )	Receitas manuais
Pharmashop24	Entidades de comparticipação além do Sistema Nacional de Saúde
Valormed e Programa Troca de Seringas	Loja <i>online</i>
Dinamização da farmácia e fidelização dos clientes	
<b>Forças</b>	<b>Fraquezas</b>
<b>Oportunidades</b>	<b>Ameaças</b>
Formações complementares	Alteração do preço dos medicamentos
Centro de Hemodiálise	Medicamentos esgotados
Ações na sociedade	Concorrência
Única estagiária	Sazonalidade do período de estágio

## Anexo 2. Equipa da Farmácia Central



(João Rocha, Rui Antunes, Isaías Pereira, Rita Cunha, Sónia Pinho, Elisabete Valente, Márcia Válega, Tiago Santos, Ana Maria Resende, Cristiano Silva)



### Anexo 3. Promoção nas redes sociais da campanha da Chicco existente até 4 de junho



### Anexo 4. Palestra sobre saúde oral na Escola Básica do 1º Ciclo com JI das Fontainhas, em São João da Madeira, às turmas do 3º e 4º ano





# **PARTE III**

## **Monografia**

**“Fatores de risco para a Doença de Alzheimer em indivíduos  
com Síndrome de Down”**

Orientação: Professora Doutora Armanda Emanuela Castro Santos

## Resumo

A Doença de Alzheimer caracteriza-se pelos distúrbios neurodegenerativos que provoca e, além da significativa prevalência que apresenta, é responsável pela maioria dos casos de demência nos idosos.

A fisiopatologia desta doença envolve a acumulação do peptídeo amiloide- $\beta$  e o aparecimento de tranças neurofibrilares. No entanto, sabe-se hoje que ocorre também stress oxidativo, disfunção mitocondrial, endossomal e lisossômica, defeitos nos eventos exocíticos e neuroinflamação.

Existem diversos fatores de risco para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer, como por exemplo a Trissomia 21, uma vez que o cromossoma 21 tem genes que contribuem para os mecanismos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer referidos anteriormente, e, por isso, a presença de um cromossoma 21 adicional favorece o aparecimento precoce desta doença em indivíduos com Síndrome de Down.

Indivíduos com as duas patologias são muitas vezes incompreendidos devido ao compromisso cognitivo que apresentam, por isto, é de extrema importância encontrar estratégias farmacológicas que atrasem o desenvolvimento da demência assim como não farmacológicas para garantir a qualidade de vida, merecida, destes indivíduos.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Síndrome de Down; Cromossoma 21; Patologia Amiloide; Patologia Tau.

## **Abstract**

Alzheimer's disease is characterized by the neurodegenerative disorders it causes and in addition to its significant prevalence is responsible for most cases of dementia among the elderly.

The Pathophysiology of this disease involves the accumulation of  $\beta$ -amyloid peptides and the appearance of neurofibrillary tangles. However, today it is known that oxidative stress, dysfunction of the mitochondrial, endosomal and lysosomal systems, as well as defects in exocytic events and neuroinflammation also occur.

There are several risk factors for the development of Alzheimer's disease such as Trisomy 21, since chromosome 21 holds genes that contribute to pathophysiological mechanisms of Alzheimer's disease mentioned above, and, therefore, to the early appearance of this disease in individuals with Down Syndrome.

Individuals with both pathologies are often misunderstood due to the cognitive impairment they exhibit, so it's extremely important to find pharmacological strategies that delay the development of dementia, as well as non-pharmacological alternatives to guarantee the deserved quality of life, of these individuals.

**Keywords:** Alzheimer Disease; Down Syndrome; Chromosome 21; Amyloid Pathology; Tau Pathology.

## **Lista de Abreviaturas**

**3R-Tau** - Isoforma da Tau com 3 repetições do domínio de ligação ao microtúbulo

**4R-Tau** - Isoforma da Tau com 4 repetições do domínio de ligação ao microtúbulo

**AICD** - Domínio Intracelular da APP

**AMPA** - Ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico

**APP** - Proteína Precursora Amiloide

**AVC** - Acidente Vascular Cerebral

**ATP** - Adenosina Trifosfato

**A $\beta$**  - Peptídeo Amiloide- $\beta$

**A $\beta$ 40** - Peptídeo Amiloide- $\beta$  com 40 aminoácidos

**A $\beta$ 42** - Peptídeo Amiloide- $\beta$  com 42 aminoácidos

**A $\beta$ DP** - Proteases Degradadoras de A $\beta$

**BACE1** -  $\beta$ -secretase 1

**BACE2** -  $\beta$ -secretase 2

**BDNF** - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro

**CAT** - Catalase

**CDK5** - Cinase 5 Dependente de Ciclina

**CSTB** - Cistatina B

**DA** - Doença de Alzheimer

**DSCRI** - Região Crítica I da Síndrome de Down

**DYRK1A** - Proteína Cinase IA Regulada por Fosforilação da Tirosina de Dupla Especificidade

**EE** - Endossomas Iniciais

**EOAD** - DA de Início Precoce

**EphA4** - Efrina do Tipo A

**EphB2** - Efrina do Tipo B

**ERC** - Compartimento de Reciclagem do Endossoma

**ESCRT** - Complexo endossomal de triagem necessário para o transporte

**ETS2** - Fator de Transcrição ETS Proto-oncogene 2

**fAD** - Forma Familiar da DA

**GDNF** - Fator Neurotrófico Derivado da Glia

**GGA3** -  $\gamma$ -adaptin ear-containing ARF-binding protein

**GPX** - Glutathiona Peroxidase

**GSK-3 $\beta$**  - Cinase 3 $\beta$  de Síntese do Glicogénio

**HSPGs** - Proteoglicanos de sulfato de heparano

**IL-1 $\beta$**  - Interleucina-1 $\beta$   
**IL-6** - Interleucina-6  
**ILVs** - Vesículas Intraluminais  
**LE** - Endossomas Tardios  
**LOAD** - DA de Início Tardio  
**MAPK** - Mitogen-activated protein kinase  
**MCI** - Défice Cognitivo Ligeiro  
**MVB** - Corpo Multivesicular  
**NFT** - Tranças Neurofibrilares  
**NF-KB** - Fator Nuclear Kappa B  
**NLRP3** - Proteína 3 que contém domínio de pirina da família NLR  
**NMDA** - N-metil-D-aspartato  
**PSI** - Presenilina 1  
**PS2** - Presenilina 2  
**RCANI** - Regulador da Calcineurina 1  
**RNS** - Espécies Reativas de Nitrogénio  
**ROS** - Espécies Reativas de Oxigénio  
**S100B** - Citocina S100B  
**SD** - Síndrome de Down  
**SNC** - Sistema Nervoso Central  
**SNX** - Sorting Nexins  
**SOD1** - Superóxido Dismutase 1  
**SYNJI** - Sinaptojanina 1  
**TGN** - Rede Trans-Golgi  
**TLR3** - Recetor do tipo Toll 3  
**TLR4** - Recetor do tipo Toll 4  
**TNF $\alpha$**  - Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$   
**USP** - Sistema Ubiquitina-Proteossoma  
**USP19** - Peptidase 19 Específica da Ubiquitina  
**USP25** - Peptidase 25 Específica da Ubiquitina  
**VPS** - Vacuolar Protein Sorting  
 **$\beta$ CTF99** - Fragmento Carboxi-Terminal da Proteína Precursora Amiloide de 99 aminoácidos derivado da atividade  $\beta$ -secretase

## **1. Introdução**

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo responsável pela maioria dos casos de demência na população idosa. Sendo a demência uma causa de dependência, incapacidade e mortalidade, estes indivíduos deparam-se com uma progressiva perda da qualidade de vida<sup>1; 2; 3</sup>. Esta doença caracteriza-se pela presença de placas amiloides, tranças neurofibrilares (NFTs) e perda da homeostase sináptica, observando-se também stress oxidativo, neuroinflamação e disfunção mitocondrial, endossômica, lisossômica bem como da atividade autofágica, sendo condicionada pela existência de fatores de risco, nomeadamente a triplicação do cromossoma 21.

Indivíduos com Síndrome de Down (SD) têm um risco mais elevado de desenvolver DA, acabando até por a desenvolver mais precocemente em comparação com indivíduos sem SD porque apresentam uma cópia extra do cromossoma 21, constituído por genes relacionados com a fisiopatologia da DA<sup>4</sup>. Uma vez que a esperança média de vida para pessoas com SD tem vindo a aumentar, a prevalência da DA conseqüentemente acompanha esse aumento neste grupo de indivíduos<sup>4</sup>.

Diagnosticar indivíduos com as duas patologias é um desafio ainda nos dias de hoje, uma vez que os défices cognitivos característicos da SD dificultam o mesmo<sup>5</sup>. É importante que existam cuidados adicionais com estes doentes para garantir a melhor qualidade de vida possível dos mesmos.

Nesta monografia será abordada não só a DA como também vários genes presentes no cromossoma 21 que contribuem para a elevada prevalência desta doença em indivíduos com Síndrome de Down.

## **2. Doença de Alzheimer**

A DA é uma doença crónica que se caracteriza a nível histológico pela acumulação de formas insolúveis de peptídeos amiloides- $\beta$  ( $A\beta$ ) em placas amiloides que se depositam no meio extracelular e pela agregação da proteína Tau hiperfosforilada em NFTs no meio intracelular dos neurónios<sup>1; 6</sup>. Estas alterações estão associadas à perda da homeostase sináptica que culmina num distúrbio da função cerebral responsável pelo comprometimento cognitivo característico destes indivíduos<sup>3</sup>. Perde-se então a comunicação no cérebro e as conexões entre células cerebrais, que acabam por morrer, originando a sintomatologia característica, como os défices de memória<sup>7</sup>.

## 2.1 Epidemiologia

Segundo a Organização Mundial de Saúde, existem 55 milhões de pessoas com demência, e este número pode atingir os 75,6 milhões em 2030, sendo que a DA é responsável por 60-70% dos casos de demência<sup>7; 8</sup>. A incidência e prevalência da mesma aumenta com a idade sendo que a partir dos 60 anos duplica a cada 5 anos<sup>9</sup>. A incidência média geral, ou seja, os novos casos, situa-se entre 1-3% e a prevalência geral nas pessoas com mais de 65 anos em 10-30%<sup>10</sup>.

Apesar da prevalência da demência continuar a aumentar globalmente devido ao aumento da esperança média de vida e, em alguns países, ao envelhecimento da população, como acontece em Portugal, a incidência tem vindo a diminuir ligeiramente em países desenvolvidos. Nomeadamente, verificou-se uma menor incidência de demência em pessoas que nasceram mais recentemente, provavelmente devido a mudanças educacionais, socioeconómicas, de saúde e estilo de vida, em suma, melhorias na qualidade de vida<sup>3; 9</sup>. Isto demonstra que controlando fatores de risco a incidência e prevalência pode diminuir, assim como a mortalidade<sup>9</sup>.

## 2.2 Fatores de risco

Existem diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento da DA. Um dos mais significativos é a idade, uma vez que a DA normalmente se manifesta em idades mais avançadas<sup>3; 10</sup>.

Os fatores genéticos são também uma das maiores causas do desenvolvimento da DA<sup>11</sup>. As mutações mais significativas englobam o gene APP, os genes PS1 e PS2 e o alelo  $\epsilon 4$  do gene ApoE. O gene APP localiza-se no cromossoma 21 e codifica a proteína precursora amiloide (APP), uma proteína transmembranar que quando é clivada pela via amiloide origina A $\beta$ . Os genes PS1 e PS2 localizam-se no cromossoma 14 e 1, respetivamente, e codificam a presenilina 1 (PS1) e 2 (PS2), proteínas que aumentam a atividade da  $\gamma$ -secretase, importante na produção de A $\beta$  a partir da APP. O alelo  $\epsilon 4$  do gene ApoE localiza-se no cromossoma 19 e tem a capacidade de favorecer a deposição de A $\beta$  em placas amiloides<sup>11</sup>. A presença do alelo  $\epsilon 4$  aumenta mais o risco das mulheres desenvolverem DA em comparação com os homens<sup>11</sup>. O género feminino parece ser também um fator de risco, pois a prevalência da DA segundo o sexo é maior para as mulheres, cerca de 1 em cada 80 mulheres, comparativamente aos homens, cerca de 1 em cada 60. Este risco pode estar associado à perda de hormonas durante a menopausa, uma vez que o estrogénio regula atividades no cérebro, como a proteção contra o stress oxidativo, a redução de A $\beta$  e a atenuação da Tau hiperfosforilada<sup>11</sup>. No entanto, acima

de 85 anos, independentemente do sexo, a demência desenvolve-se em 1 em cada 4 pessoas<sup>7</sup>; <sup>10</sup>. A deterioração mental também é mais significativa nas mulheres<sup>11</sup>.

Os metais também têm impacto, como é o caso do alumínio, que pode causar a hiperfosforilação da Tau, do chumbo, que causa um aumento da  $\beta$ -secretase e a acumulação de A $\beta$ , e do cádmio, que está envolvido na agregação de A $\beta$  e Tau<sup>11</sup>. A trissomia 21 é também um fator de risco devido às 3 cópias do cromossoma 21 que codificam genes em excesso, como o da APP que culmina na maior formação de A $\beta$  no cérebro<sup>4</sup>. Este último ponto será abordado em maior pormenor posteriormente.

Existem ainda outros fatores que influenciam o desenvolvimento da DA, são eles: o abuso de álcool, a depressão, a baixa atividade física, o isolamento social, lesões cerebrais/traumatismo craniano e o nível de escolaridade<sup>3;4</sup>.

### **2.3 Sintomatologia**

A sintomatologia e o comprometimento cognitivo variam de pessoa para pessoa, sendo que a sintomatologia mais comum nos indivíduos com DA é o défice na memória de curto prazo, no entanto, podem demonstrar também comprometimento na linguagem expressiva, na função visuoespacial e nas funções executivas (por exemplo: raciocínio e capacidade de decisão)<sup>3</sup>.

Existem várias fases da DA: assintomática/fase pré-clínica, comprometimento comportamental leve (MBI), défice cognitivo ligeiro (MCI), demência moderada e demência grave<sup>10; 11; 12; 13</sup>.

Na fase MBI verificam-se sintomas neuropsiquiátricos, sendo os mais comuns a incapacidade de controlar impulsos e a desregulação emocional, por exemplo euforia e irritabilidade. O MBI ocorre antes ou simultaneamente com o MCI<sup>14; 15</sup>. Quando se encontram na fase de MCI os primeiros sintomas englobam o comprometimento da memória de curto prazo, podendo mesmo não se lembrar de certas palavras, esquecer conversas recentes (memória episódica), ter dificuldade em concluir determinadas tarefas (funções executivas) e perder-se em locais familiares (função visuoespacial), no entanto, nesta fase, ainda é preservada a independência do doente. Com o avançar da doença, estes indivíduos começam a apresentar défices cognitivos graves capazes de comprometer a independência e afetar o dia a dia da pessoa e, por isso, necessitam de apoio nas atividades diárias<sup>3; 12</sup>.

Na fase de demência moderada observa-se alterações de humor e comportamento, incapacidade em lembrar informação sobre si, dificuldade em exprimir pensamentos, confusão de palavras, dificuldade em realizar autonomamente atividades diárias e desorientação. Na



última fase da DA, os indivíduos perdem a sua independência, necessitando de assistência diária, além de que surgem dificuldades a engolir, a falar e a andar<sup>12; 13</sup>.

Cerca de 97% dos doentes vivenciaram pelo menos um sintoma neuropsiquiátrico sendo os mais comuns a apatia, depressão, ansiedade e distúrbios do sono<sup>16</sup>. Outros exemplos de sintomas neuropsiquiátricos englobam: agressão, irritabilidade, distúrbios de apetite, alucinações, delírio, euforia, atividades repetitivas e desinibição<sup>16</sup>. Sintomas como a agressão, sintomas psicóticos (como alucinações e delírios) e alterações de humor (como depressão e ansiedade) estão associados a um menor tempo de sobrevida<sup>16</sup>.

**Tabela 1. Resumo da sintomatologia associada a cada fase clínica da DA.**

<b>Fase clínica da DA</b>	<b>Sintomatologia (exemplos)</b>
Fase pré-clínica	Assintomático;
MBI	Incapacidade de controlar impulsos; Desregulação emocional.
MCI	Esquecer palavras familiares; Esquecer conversas recentes; Dificuldade em concluir determinadas tarefas; Perder-se em locais familiares.
Demência moderada	Alterações de humor e comportamento; Incapacidade em lembrar informação sobre si; Dificuldade em exprimir pensamentos; Confundir palavras; Dificuldade em realizar autonomamente atividades diárias; Desorientação.
Demência grave	Dificuldades a engolir, a falar e a andar; Assistência diária.

## **2.4 Formas da doença**

A DA pode apresentar-se de 2 formas: início precoce (EOAD), em que os sintomas surgem entre os 30-65 anos e início tardio/forma esporádica (LOAD), em que os sintomas se manifestam a partir dos 65 anos. Ambas podem verificar-se em situações de história familiar de DA, denominando-se forma familiar de DA (fAD), e em famílias com indivíduos com LOAD<sup>11</sup>.

A maioria dos indivíduos com DA apresentam a forma esporádica da doença, em parte devido à incapacidade de eliminar A $\beta$  do tecido cerebral<sup>1; 2; 17</sup>. Os restantes indivíduos com DA, uma minoria responsável por cerca de 1-5% dos casos de DA e com uma incidência inferior a 5%, apresentam a forma EOAD, que, por exemplo, devido a mutações em genes que afetam o processamento da APP levam ao aumento da produção de A $\beta$  ao longo da vida (por exemplo:

genes que codificam APP, PSI e PS2) e desenvolvem muito mais cedo a doença (30 a 50 anos)<sup>1; 2; 17; 18; 19</sup>.

## 2.5 Fisiopatologia

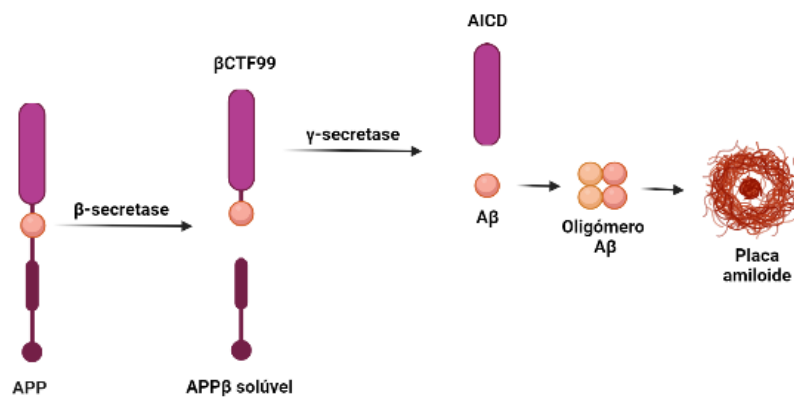
A fisiopatologia desta doença inclui a formação de placas amiloides e tranças neurofibrilares, a ativação das células da glia, a presença de endossomas iniciais aumentados nos neurónios e a perda da homeostase sináptica e da integridade da rede neuronal, sendo que os elementos mais estudados no desenvolvimento da doença são A $\beta$  e Tau<sup>1; 3</sup>. Na fase pré-clínica da DA apesar de não se verificar o comprometimento cognitivo, fenómenos como a deposição de A $\beta$  ocorrem e contribuem para a progressão da doença<sup>1</sup>.

A neuroinflamação verifica-se antes ou ao mesmo tempo que a acumulação de A $\beta$ , que por sua vez potencia a patologia Tau<sup>10; 11</sup>. As consequências englobam a neurodegeneração com perda sináptica e neuronal, culminando no comprometimento cognitivo característico destes indivíduos<sup>2; 3</sup>.

### 2.5.1 Cascata $\beta$ -amiloide

A APP, uma glicoproteína transmembranar do tipo I, pode ser clivada sequencialmente por uma  $\alpha$ -secretase e pela  $\gamma$ -secretase (via não amiloidogénica), ou por ação sequencial da  $\beta$ -secretase (BACE1) e da  $\gamma$ -secretase (via amiloidogénica). A  $\beta$ -secretase cliva a APP originando um fragmento APP $\beta$  solúvel e um fragmento carboxi-terminal da APP de 99 aminoácidos ( $\beta$ CTF99). A  $\gamma$ -secretase por sua vez cliva o  $\beta$ CTF99 originando o fragmento domínio intracelular da APP (AICD) e peptídeos amiloides- $\beta$  (A $\beta$ )<sup>17; 20; 21</sup>. Os principais peptídeos A $\beta$  no cérebro são os peptídeos com 40 aminoácidos - A $\beta$ 40 - (mais abundante e menos neurotóxico) e 42 aminoácidos - A $\beta$ 42 - (os dois aminoácidos a mais proporcionam mais agregação devido à hidrofobicidade nos dois resíduos terminais)<sup>11; 17; 21; 22</sup>. A agregação de A $\beta$  leva à existência de oligómeros, protofibrilhas e fibrilhas com capacidade de formar as placas amiloides características da DA<sup>20</sup>.

Segundo a hipótese da cascata  $\beta$ -amiloide, um dos eventos mais precoces é a acumulação de A $\beta$  no cérebro que pode levar à perda sináptica, fosforilação da Tau e formação de NFTs e morte neuronal, originando consequentemente o défice cognitivo<sup>20</sup>. Assim sendo, a acumulação de A $\beta$  é um ponto chave para o desenvolvimento da DA<sup>1</sup>.



**Figura 1. Clivagem proteolítica da APP por secretases.** Abreviaturas: APP (proteína precursora amiloide); βCTF99 (fragmento carboxi-terminal da APP de 99 aminoácidos); AICD (fragmento domínio intracelular da APP); Aβ (peptídeo amiloide-β). (Fonte: Imagem criada com recurso a BioRender.com).

### 2.5.2 Tranças neurofibrilares

No cérebro humano existem 6 isoformas diferentes da Tau, sendo as mais significativas as isoformas 3R e 4R (3 ou 4 repetições do domínio de ligação ao microtúbulo, respetivamente). A Tau liga-se aos microtúbulos, aumentando a estabilidade dos mesmos nos axónios. Influencia por isso o transporte axonal dos componentes celulares ao longo dos microtúbulos, uma vez que estabelece ligação com os mesmos<sup>23</sup>. As modificações pós-tradução na Tau incluem, entre outras, a fosforilação que é necessária para a ligação aos microtúbulos e consequentemente para que os neurónios mantenham a sua função fisiológica<sup>6</sup>. A hiperfosforilação da Tau leva à dissociação da ligação da Tau aos microtúbulos, promovendo a sua agregação em filamentos helicoidais, as NFTs<sup>6; 21</sup>. Assim sendo, as NFTs são filamentos anormais da proteína Tau hiperfosforilada que se acumulam dentro dos neurónios ou nas células da glia podendo levar à disfunção da comunicação neuronal<sup>11; 17; 23</sup>. Antes da formação das NFTs já se pode verificar o comprometimento sináptico, uma vez que os oligómeros da Tau, quando presentes nas sinapses, são tóxicos para os neurónios<sup>6</sup>.

Em suma, as NFTs interrompem o transporte axonal e promovem atrofia sináptica e a disfunção neuronal<sup>24</sup>.

### 2.5.3 Perda da homeostase sináptica

As alterações sinápticas são centrais para compreender a relação entre a neurotoxicidade provocada por Aβ e pela Tau e o comprometimento cognitivo<sup>3</sup>.

Num estudo realizado em modelos animais com placas amiloides verificou-se um acréscimo de 25% de perda de conteúdo sináptico junto às placas amiloides. Isto sugere a existência de uma relação entre os oligómeros Aβ e a disfunção sináptica<sup>3; 25</sup>. Esta relação deve-se à

estimulação exagerada, pelos oligómeros A $\beta$ , de recetores NMDA (N-metil-D-aspartato) que origina o aumento do cálcio citoplasmático. Este evento levará ao aumentando das espécies reativas de oxigénio (ROS) e nitrogénio (RNS) e ativação da via da calcineurina/PP2B que resulta na endocitose dos recetores do ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), no aumento da desfosforilação da cofilina e na ativação da cinase 3 $\beta$  de síntese do glicogénio (GSK-3 $\beta$ ). A desfosforilação da cofilina leva à sua ativação e consequente despolimerização da F-actina, diminuindo a quantidade de F-actina importante para a libertação de neurotransmissores por favorecerem o movimento das vesículas secretoras para a membrana plasmática e regularem a expansão do poro de fusão durante a exocitose. Relativamente à ativação da GSK-3 $\beta$ , esta origina a hiperfosforilação da Tau. Com estes eventos, ocorre a disfunção mitocondrial e a disfunção e perda sináptica<sup>26; 27; 28</sup>.

Por outro lado, em modelos animais que expressavam Tau humana verificou-se uma diminuição, provocada pela Tau, da atividade dos neurónios<sup>3; 25</sup>. Esta situação foi normalizada através da supressão da expressão da Tau, que diminuiu a quantidade de Tau solúvel, mas não da Tau agregada<sup>3; 25</sup>. Por isto, nas sinapses as formas agregadas da Tau têm um efeito menos significativo que as formas solúveis<sup>3; 25</sup>.

A disfunção sináptica também está relacionada com mecanismos lisossómicos, endossómicos e de autofagia bem como com defeitos no transporte axonal, danos mitocondriais, stress oxidativo e outros mecanismos que podem contribuir para a acumulação de A $\beta$  e Tau nas sinapses<sup>3; 11</sup>.

#### **2.5.4 Stress oxidativo e disfunção mitocondrial**

O stress oxidativo caracteriza-se pelo desequilíbrio entre a produção e eliminação de ROS<sup>29</sup>. As mitocôndrias são as principais responsáveis pelo stress oxidativo neuronal e também a principal fonte de ROS, uma vez que a partir da cadeia de transporte de eletrões se formam a maioria dos radicais livres<sup>21; 30</sup>. A produção exagerada de ROS pode agravar a disfunção mitocondrial e originar o processamento amiloidogénico da APP e a formação de NFTs<sup>31</sup>.

Estudos realizados em culturas de neurónios verificaram que a disfunção mitocondrial promove a produção de A $\beta$  através da produção de stress oxidativo. Isto ocorre uma vez que o stress oxidativo aumenta a atividade das  $\gamma$ -secretases, através de modificações na proteína nicastrina que faz parte do complexo de proteínas das  $\gamma$ -secretases, e da BACE1, através da promoção da ligação de fatores de transcrição, como o fator nuclear kappa B (NF-KB), por ROS, perto da região promotora da BACE1, levando a uma elevada quantidade de A $\beta$ <sup>29; 31; 32; 33; 34</sup>. Assim, é afetado o processamento da APP originando a produção de oligómeros A $\beta$  que

se acumulam em placas amiloides características da DA<sup>30</sup>. Por outro lado, num estudo realizado em cultura de células que expressavam APP e, portanto, produziam grandes quantidades de A $\beta$ , a exposição dos neurónios às placas amiloides demonstrou uma diminuição da produção de adenosina trifosfato (ATP) pelas mitocôndrias, assim como diminuição da atividade das enzimas mitocondriais e aumento da produção de ROS<sup>31</sup>. Além disto, os oligómeros A $\beta$  têm a capacidade de induzir a acumulação de glutamato extracelular e, por isso, aumentarem o influxo do cálcio nos recetores NMDA pós-sinápticos, alterando o equilíbrio do cálcio intracelular<sup>29; 35</sup>. Isto leva à produção de ROS e à disfunção mitocondrial, facilitando a libertação mitocondrial de citocromo C e fator indutor de apoptose, observando-se apoptose celular<sup>21; 22; 30; 33; 35</sup>.

A disfunção mitocondrial também pode originar a hiperfosforilação da Tau. Esta hiperfosforilação verificou-se em neurónios com níveis elevados de cálcio, que pode estar associado ao recetor NMDA devido à exposição ao glutamato, como referido anteriormente, que prejudicou a função mitocondrial. Com isto, formaram-se ROS nas mitocôndrias e stress oxidativo que levou à ativação de cinases responsáveis pela hiperfosforilação da tau, culminando na formação de NFTs<sup>31; 35</sup>. A Tau hiperfosforilada também consegue induzir a disfunção mitocondrial, no entanto este mecanismo ainda precisa de ser estabelecido<sup>31</sup>.

Assim sendo, a disfunção mitocondrial pode induzir a agregação de A $\beta$  e a hiperfosforilação da Tau, assim como o inverso também pode acontecer, existindo então um ciclo vicioso<sup>31</sup>.

### **2.5.5 Disfunção endossómica, lisossómica e da autofagia**

A rede endossomal-lisossomal é importante nos neurónios para a eliminação de diferentes constituintes celulares e o transporte de proteínas pelo sistema endocítico é fundamental para uma função neuronal normal<sup>36</sup>.

As proteínas extracelulares, denominadas por carga, são internalizadas através da endocitose da membrana celular, por mecanismos dependentes ou independentes da clatrina, assim como por fagocitose ou pinocitose. No meio intracelular a carga entra no endossoma inicial (EE) através de recetores de membrana<sup>36</sup>. As vesículas que se formam podem fundir com vesículas provenientes da rede Trans-Golgi (TGN) ou com EE já existentes. Daqui, podem ocorrer 3 vias diferentes<sup>36; 37</sup>:

#### **I. Via de reciclagem**

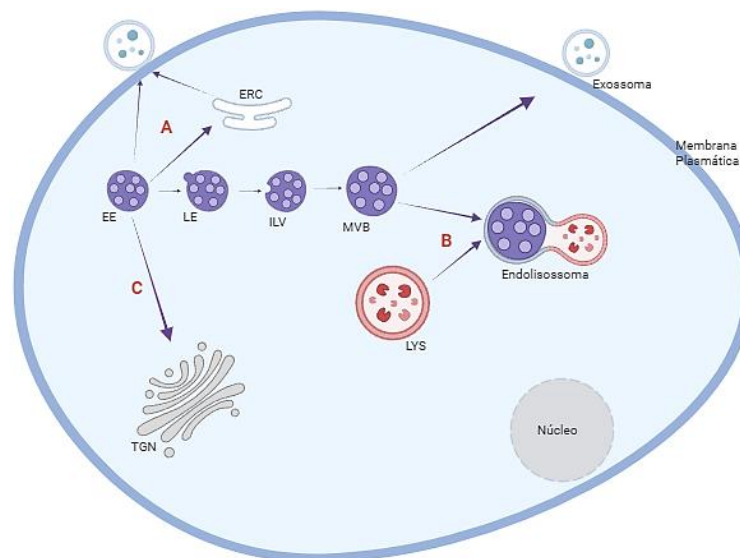
Esta via pode dar-se de forma rápida/direta, na qual os EE entregam a carga à membrana plasmática, ou de forma lenta/indireta, na qual a carga é transportada para o compartimento de reciclagem do endossoma (ERC) e deste para a membrana plasmática<sup>36</sup>.

## 2. Via de degradação

Nesta via, o complexo endossomal de triagem necessário para o transporte (ESCRT) presente nos EE reconhece os constituintes com ubiquitina levando à formação de endossomas tardios (LE) e, por invaginação da membrana dos endossomas tardios, à formação de vesículas intraluminais (ILVs) que após amadurecimento resultam em corpos multivesiculares (MVBs). Estes fundem-se com os lisossomas (LYS), ricos em hidrolases ácidas, formando os endolisossomas onde as proteases irão degradar a carga<sup>36; 38; 39</sup>. Ao invés dos MVBs fundirem com os LYS, estes podem também fundir com a membrana plasmática e libertar as ILVs, que são então designadas exossomas, num processo chamado de exocitose<sup>36; 38</sup>. A troca entre proteínas pertencentes à família das GTPases, nomeadamente a Rab5, localizada nos EE e importante para a fusão de EEs, com a Rab7, necessária para a maturação do EE para LE, é crucial para regular diversas funções dos endossomas<sup>36; 38; 39</sup>.

## 3. Via retrógrada

Nesta via a carga liberta-se dos EE, percorre o citoesqueleto, fixa-se e funde-se com a TGN<sup>36</sup>.



**Figura 2. Representação das 3 vias intracelulares possíveis a partir dos endossomas iniciais: Via de Reciclagem; Via de Degradação; Via Retrógrada.** (A) Via de Reciclagem: os peptídeos A $\beta$  são transportados pelos EE e podem ser libertados na membrana plasmática de forma rápida/direta ou são transportados para o ERC e posteriormente para a membrana plasmática; (B) Via de Degradação: ocorre a formação de LE a partir do EE e posteriormente, por invaginação da membrana dos LE, ocorre a formação de ILVs que após amadurecimento resultam em MVBs. Estes fundem-se com os LYS formando os endolisossomas que irão degradar os constituintes; Os MVBs podem também fundir com a membrana plasmática e libertar os exossomas, num processo chamado de exocitose; (C) Via Retrógrada: os peptídeos A $\beta$  presentes nos EE são direcionados para a TGN; Abreviaturas: EE (endossomas iniciais precoces); ERC (Compartimento de reciclagem do endossoma); ILV (vesículas intraluminais); LE (endossomas tardios); LYS (lisossoma); MVB (corpos multivesiculares); TGN (Rede Trans-Golgi). (Fonte: Imagem criada com recurso a BioRender.com).

Nos endossomas formam-se A $\beta$  e  $\beta$ CTF99, por clivagem da APP por secretases, e nos LYS ocorre a eliminação dos mesmos. Assim sendo, na DA observa-se acumulação de A $\beta$  e  $\beta$ CTF99 na rede endossomal-lisossomal<sup>3; 37; 40</sup>. Os peptídeos A $\beta$  provocam danos na membrana lisossômica, resultando na permeabilização da mesma e consequente libertação de catepsinas que ativam a cascata da morte celular, culminando na morte de neurónios e da microglia<sup>3; 18; 41; 42</sup>.

A autofagia permite a eliminação da carga do citosol através da cedência aos lisossomas. Este processo pode ocorrer de 3 formas: autofagia mediada por chaperonas, microautofagia e macroautofagia. As duas primeiras degradam carga solúvel, direcionando-a para LYS ou LE, respetivamente. A macroautofagia é responsável pela degradação da carga insolúvel através da formação de vesículas, os autofagossomas, e posterior fusão destas vesículas com os lisossomas formando autolisossomas, constituídos por hidrolases que irão degradar a carga<sup>3; 17; 42</sup>. Além disto, os autofagossomas podem fundir primeiro com MVBs e formar os anfissomas que posteriormente se irão fundir com os LYS ou os autofagossomas podem libertar diretamente a carga para o espaço extracelular por fusão com a membrana plasmática<sup>38</sup>.

A autofagia surge como resposta ao stress, no entanto, aquando da entrega exagerada de constituintes, como mitocôndrias, A $\beta$  e outros produtos da APP, para os LYS, ocorre a disfunção dos mesmos, finalizando com a acumulação de vacúolos autofágicos incapazes de eliminar A $\beta$  e  $\beta$ CTF99 e consequente agregação de A $\beta$  e formação de placas amiloides. Verifica-se então uma sobrecarga e acumulação de resíduos nos neurónios, resultando em neurodegeneração<sup>3</sup>. A contínua acumulação de  $\beta$ CTF99 e A $\beta$  afetam a função lisossômica e provocam falhas na autofagia<sup>3</sup>.

### **2.5.6 Neuroinflamação**

A neuroinflamação é um processo inflamatório que se desencadeia no sistema nervoso e pode ter origem numa inflamação sistémica persistente ou pode ter origem diretamente no SNC e envolver células da glia, nomeadamente a microglia<sup>17</sup>.

Nos LE podem formar-se A $\beta$  que são posteriormente libertados pelos neurónios para o espaço extracelular onde podem originar os oligómeros e consequentemente placas amiloides. Os oligómeros A $\beta$  extracelulares, por sua vez, podem ligar-se a recetores nos neurónios, como por exemplo o recetor NMDA, o recetor 2 de efrina do tipo B (EphB2) e o recetor 4 de efrina do tipo A (EphA4) e induzir a disfunção sináptica. A ligação aos recetores NMDA, importantes para a transmissão sináptica, ativa-os e provoca o influxo de cálcio além de que provoca a endocitose destes recetores, reduzindo a expressão dos mesmos. A ligação ao

recetor EphB2, importante para o desenvolvimento e maturação do sistema nervoso, proporciona a endocitose e degradação destes recetores diminuindo a existência dos mesmos na membrana dos neurónios. Por último, os oligómeros A $\beta$  ligam-se ao recetor EphA4, ativando-o, originando a diminuição do comprimento e da densidade das espinhas dendríticas<sup>21</sup>.

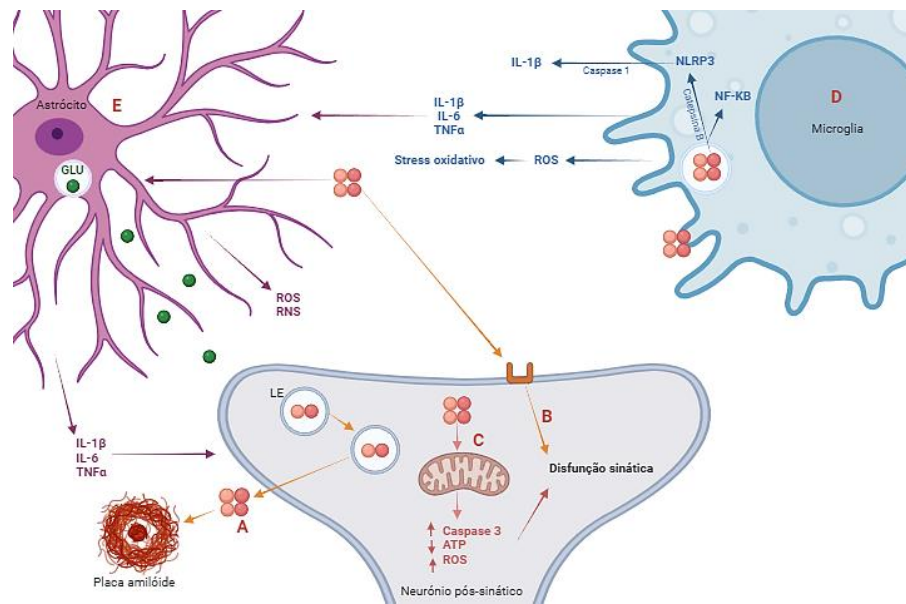
Além disto, os oligómeros A $\beta$  podem alterar a função das mitocôndrias por reduzirem o ATP, aumentarem as ROS e promoverem a libertação de citocromo C, levando à disfunção sináptica. A libertação de citocromo C irá ativar a caspase-3 que cliva a proteína GGA3 ( $\gamma$ -adaptin ear-containing ARF-binding protein) impedindo que esta direcione a BACE1 para a degradação lisossómica resultando na acumulação de A $\beta$ <sup>21; 43; 44; 45</sup>.

As microglias são células do SNC com funções imunológicas que garantem a homeostase do cérebro, regulando a fagocitose e reparação tecidual. No início da DA, a atividade das microglias pode ser benéfica, pois fagocitam e degradam os oligómeros A $\beta$  e ainda libertam o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), ajudando na reparação neuronal<sup>21</sup>. No entanto, os oligómeros A $\beta$  induzem a libertação da enzima lisossómica catepsina B que facilita a formação do inflamassoma NLRP3 (proteína 3 que contém domínio de pirina da família NLR) microglial necessário para ativar a caspase-1 que torna a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) inativa em ativa, que por sua vez irá alimentar a inflamação cerebral, ou seja, é pró-inflamatória<sup>3; 18; 41; 42; 46</sup>. Em condições normais, a autofagia iria impedir este processo, no entanto, na DA, estando comprometida, verifica-se a ativação do inflamassoma e consequente libertação de IL-1 $\beta$ <sup>3</sup>. Na presença de oligómeros A $\beta$  as microglias também têm a capacidade de gerar ROS, aumentando o stress oxidativo, e libertar citocinas pró-inflamatórias (que irão ativar os astrócitos), nomeadamente, IL-1 $\beta$ , interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) devido à ativação do NF-KB pelos oligómeros A $\beta$ . Assim sendo, surge uma resposta inflamatória com recrutamento da microglia e libertação de citocinas que aumentam a neurotoxicidade<sup>3</sup>. Por isto, a ativação crónica da microglia na DA pode ser prejudicial por causa dos efeitos associados à inflamação e neurotoxicidade. A neuroinflamação pode ainda agravar a acumulação de A $\beta$  devido a alterações na sua captação e eliminação fagocítica<sup>21</sup>.

A acumulação de A $\beta$  e a libertação de citocinas pró-inflamatórias pela microglia levam à astrogliose. Tal como a microglia, os astrócitos podem ter um efeito benéfico, degradando e eliminando A $\beta$ , e um efeito deletério, agravando a inflamação pela produção de citocinas pró-inflamatórias, RNS e ROS, para além da libertação de glutamato para o espaço extracelular



que pode ligar-se a recetores NMDA levando ao influxo de cálcio que irá provocar nos neurónios disfunção mitocondrial, ativação da caspase-3 e produção de ROS, resultando na disfunção do neurónio e das sinapses neuronais<sup>21</sup>.



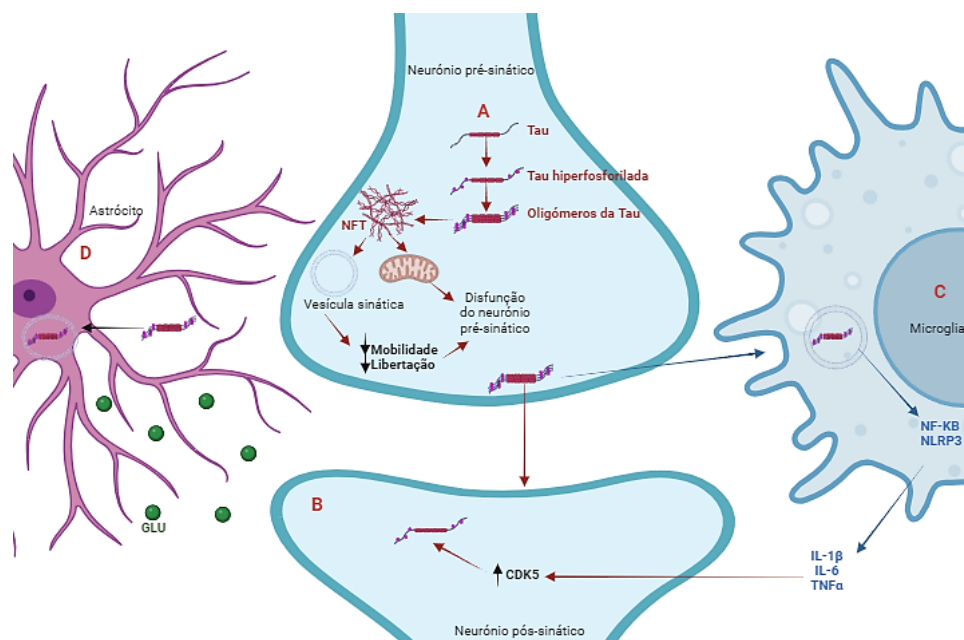
**Figura 3. Representação da influência de Aβ na neuroinflamação.** (A) Nos LE podem formar-se Aβ que são posteriormente libertados pelos neurónios para o espaço extracelular onde podem originar os oligómeros e conseqüentemente placas amiloides; (B) Os oligómeros Aβ extracelulares podem ligar-se a recetores nos neurónios e induzir a disfunção sináptica; (C) Os oligómeros Aβ podem alterar a função das mitocôndrias por ativar a caspase-3, reduzir o ATP e aumentar as ROS levando à disfunção sináptica; (D) Na presença de oligómeros Aβ as microglias têm a capacidade de gerar ROS aumentando o stress oxidativo. A permeabilização da membrana lisossômica microglial leva à libertação da catepsina B que facilita a formação do inflamassoma NLRP3 microglial necessário para ativar a caspase-1 que torna a IL-1β inativa em ativa. Os oligómeros Aβ conseguem ainda ativar NF-κB levando à libertação de citocinas pró-inflamatórias (ex. IL-1β, IL-6 e TNFα), portanto, a microglia ativada liberta citocinas que ativam os astrócitos; (E) Os astrócitos ativados podem danificar os neurónios por libertação de glutamato e citocinas pró-inflamatórias. Abreviaturas: ATP (adenosina trifosfato); IL-1β (interleucina-1β); IL-6 (interleucina-6); LE (endossoma tardio); NF-κB (fator nuclear kappa B); NLRP3 (proteína 3 que contém domínio de pirina da família NLR); RNS (espécies reativas de nitrogénio); ROS (espécies reativas de oxigénio); TNFα (fator de necrose tumoral-α). (Fonte: Imagem criada com recurso a BioRender.com).

Também a Tau pode ativar as microglias e os astrócitos. No neurónio pré-sináptico a Tau pode sofrer hiperfosforilação acabando por formar oligómeros e conseqüente NFTs. Estas, por sua vez, podem interagir com a proteína pré-sináptica sinaptogirina-3, que irá proporcionar o agrupamento de vesículas sinápticas e conseqüentemente alterar a mobilidade e a libertação de vesículas prejudicando a libertação de neurotransmissores. Além disto, as NFTs podem também interagir com proteínas de fissão mitocondrial, originando a fissão excessiva das mitocôndrias. Daqui resulta a disfunção do neurónio pré-sináptico<sup>21</sup>. Os oligómeros da Tau podem ser libertados para o espaço extracelular segundo 3 possíveis vias: translocação através da membrana plasmática, secreção baseada em organelos membranares e secreção ectossômica. A primeira via envolve a interação da Tau com lípidos específicos,

como o fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PI4,5P2), na parte interna da membrana plasmática, e com proteoglicanos de sulfato de heparano (HSPGs), na parte externa, que irá facilitar a libertação da Tau para o espaço extracelular. A segunda pode ocorrer por 3 mecanismos distintos: a secreção exossômica onde a Tau, presente nas ILVs, pode ser libertada na forma de exossomas; a secreção baseada em autofagia onde a Tau é envolvida num fagóforo levando à formação do autofagossoma que se funde com a membrana plasmática para libertação da Tau; a secreção mediada por LYS onde a peptidase 19 específica da ubiquitina (USP19), através da sua atividade de chaperona, captura a Tau para que de seguida as proteínas de choque térmico Hsc70 e o DNAJC5 transportem a Tau para o lúmen dos LYS para posteriormente ocorrer a fusão do LYS com a membrana plasmática, libertando a Tau. A última via envolve os ectossomas, vesículas que se formam a partir da membrana plasmática e que comparados aos exossomas apresentam um formato mais irregular e um tamanho maior, que permitem a libertação de vesículas na membrana plasmática, no entanto a secreção da Tau por este mecanismo necessita de ser elucidada<sup>21; 38</sup>. Após a libertação, os oligómeros da Tau podem entrar na célula recetora por micropinocitose ou fagocitose<sup>21</sup>.

No caso da microglia, os oligómeros da Tau podem ligar-se a recetores CX3CR1 e ser internalizada para posterior degradação ou ser libertada novamente para o espaço extracelular por exossomas, originando a propagação da Tau. No entanto, os oligómeros da Tau conseguem ativar o NF-KB e o NLRP3 originando a libertação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF  $\alpha$ , que levam à ativação de cinases, como a cinase 5 dependente da ciclina (CDK5) que irá promover a hiperfosforilação da Tau. Uma vez que tanto os oligómeros A $\beta$  como da Tau ativam a sinalização do NF-KB e o inflamassoma NLRP3, os mecanismos de ativação da microglia coincidem<sup>21; 38</sup>.

No caso dos astrócitos, estes podem fagocitar a Tau extracelular e, à semelhança da microglia, também conseguem secretar a Tau hiperfosforilada através de exossomas. No entanto, a acumulação da Tau no núcleo dos astrócitos leva à alteração da função dos astrócitos, nomeadamente pode comprometer o transporte de glutamato, ocorrendo acumulação deste neurotransmissor na fenda sináptica<sup>21; 38</sup>.



**Figura 4. Representação da influência da Tau na neuroinflamação.** (A) A Tau pode sofrer hiperfosforilação acabando por formar oligômeros e consequentemente NFTs. Estas, por sua vez, podem alterar a mobilidade e a liberação de vesículas, assim como atuar nas mitocôndrias originando a disfunção do neurônio pré-sináptico. (B) Os oligômeros da Tau podem entrar nos neurónios pós-sinápticos e agregar; (C) Na microglia os oligômeros da Tau conseguem ainda ativar NF-κB e NLRP3 originando liberação de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β, IL-6 e TNFα, que elevam a atividade da CDK5 nos neurónios, agravando a hiperfosforilação da Tau; (D) Nos astrócitos a Tau pode acumular-se no núcleo deles contribuindo para a disfunção dos astrócitos, podendo comprometer o transporte do glutamato, ocorrendo acumulação do mesmo na fenda sináptica. Abreviaturas: CDK5 (cinase 5 dependente da ciclina); IL-1β (interleucina-1β); IL-6 (interleucina-6); NFT (tranças neurofibrilares); NF-κB (fator nuclear kappa B); NLRP3 (proteína 3 que contém domínio de pirina da família NLR); TNFα (fator de necrose tumoral-α). (Fonte: Imagem criada com recurso a BioRender.com).

Assim sendo, Aβ e Tau estão implicados na neuroinflamação e as células gliais promovem-na ainda mais, agravando a neurodegeneração<sup>21</sup>.

### 3. Doença de Alzheimer em indivíduos com Síndrome de Down

A Síndrome de Down caracteriza-se pela presença de 3 cópias do cromossoma 21 que surgem durante a fertilização e proporcionam o desenvolvimento da DA numa idade mais jovem em comparação com aqueles que apresentam apenas 2 cópias deste cromossoma<sup>17; 47; 48; 49</sup>. Por isto, Indivíduos com Trissomia 21 são a maioria dos casos de DA em idade inferior a 65 anos com EOAD, sendo por isto considerada o principal fator de risco genético para EOAD<sup>17; 19</sup>.

Os indivíduos com SD desenvolvem alterações a nível músculo-esquelético, neurológico e cardiovascular, apresentando estatura baixa, hipotonia muscular, densidade neuronal reduzida, deficiência intelectual, defeitos cardíacos congénitos, entre outras características, tendo ainda maior tendência para desenvolver hipotireoidismo, doenças autoimunes, apneia obstrutiva do

sono, epilepsia, infecções recorrentes, problemas de audição e visuais, distúrbios hematológicos e de ansiedade e comorbidades. No entanto, existem também condições, como a maioria dos tumores sólidos, que parecem ser menos comuns em pessoas com SD<sup>48; 50</sup>. Estudos efetuados em modelos animais (ratos) com SD demonstraram que os genes RCAN1 e ETS2 presentes no cromossoma 21, e por isso sobreexpressos na SD, apresentam um papel protetor na presença de tumores sólidos, como o da mama e do pulmão. Apesar de serem necessários mais estudos para elucidar totalmente esta baixa incidência de tumores sólidos em indivíduos com SD, crê-se que o fator nuclear das células T ativadas promove a proliferação de células cancerígenas e necessita de ser ativado pela calcineurina. Sendo o regulador da calcineurina I (RCAN1) um inibidor da calcineurina, este irá funcionar como supressor tumoral. O fator de transcrição ETS proto-oncogene 2 (ETS2) consegue também funcionar como supressor tumoral por recrutar co-repressores e regular a expressão da proteína fosfatase 6 de dupla especificidade que suprime a progressão do cancro do pulmão<sup>51</sup>.

Os primeiros sintomas da DA em indivíduos com SD englobam o declínio na memória, dificuldades linguísticas e mudanças na personalidade, nomeadamente apatia, falta de motivação, teimosia e impulsividade. Numa fase intermédia podem surgir novos sintomas, tais como, dispraxia e aumento da incontinência, podendo mesmo chegar a desenvolver convulsões<sup>52</sup>.

Uma vez que a esperança média de vida para indivíduos com SD tem vindo a aumentar consideravelmente, principalmente devido às melhorias nos cuidados de saúde e no tratamento de comorbidades e sendo aproximadamente de 60 anos, o número de doentes com DA acompanhou esse aumento e por isso a demência continua a ser a principal causa de morte em adultos com SD<sup>4; 5; 17; 19; 48</sup>.

### **3.1 Epidemiologia**

Cerca de 1 em cada 800 nascimentos são de bebés portadores de Síndrome de Down<sup>52</sup>. A prevalência da DA em indivíduos com SD é inferior a 5% até aos 40 anos sendo que a partir desta idade duplica aproximadamente a cada 5 anos, até aos 60 anos. Assim, cerca de 15% dos indivíduos com SD com 40 a 49 anos e mais de 30% dos indivíduos com SD com 50 a 59 anos apresentam declínio cognitivo significativo, ou seja, demência. Aos 60 anos há uma diminuição na prevalência da demência devido ao aumento da taxa de mortalidade, no entanto, aproximadamente 70% das pessoas com SD desenvolvem demência associada à DA<sup>48; 52; 53</sup>. Uma vez que este valor não ronda os 100%, é possível afirmar que alguns indivíduos com SD nesta idade não desenvolveram estes problemas cognitivos, ou seja, DA<sup>48; 52</sup>.

## 3.2 Fatores que contribuem para a patologia amiloide e a tauopatia nos indivíduos com Síndrome de Down

G. A. Jervis em 1948 descreveu 3 pacientes portadores de trissomia 21 com demência e fatores neuropatológicos semelhantes aos descritos anteriormente por Alois Alzheimer, confirmando a presença de placas amiloides, NFTs e perda neuronal em indivíduos com SD<sup>54</sup>. O cromossoma 21 inclui genes importantes para o desenvolvimento da DA, portanto, aquando da existência de uma cópia extra do mesmo, a probabilidade de desenvolver DA aumenta.

### 3.2.1 Placas amiloides

#### 3.2.1.1 APP

É no cromossoma 21 que se localiza o gene da APP, por isso, existindo uma cópia extra do mesmo, em indivíduos com SD, estes podem desenvolver DA devido ao aumento dos níveis de A $\beta$  e consequente acumulação, significativa, normalmente, a partir dos 20 ou 30 anos, que com o avançar da idade pode formar as placas amiloides<sup>17; 52</sup>. A triplicação do gene APP é contribui para o desenvolvimento de demência de início precoce em indivíduos com SD<sup>5</sup>.

Esta sobreexpressão da APP, e a consequente formação de produtos de clivagem da APP pela via amiloide, originam as características patológicas associadas à amiloidopatia como as alterações endossomais, uma vez que uma maior quantidade de  $\beta$ CTF99 induz a hiperativação da Rab5. Esta GTPase leva ao aumento, em tamanho, e à disfunção dos endossomas iniciais, além de aumentar a internalização da APP na rede endossomal-lisossomal (aumentando a sua clivagem pela via amiloide)<sup>3; 55; 56; 57</sup>. Além disto, num estudo realizado em fibroblastos de indivíduos com SD, em neurónios de ratos com SD em culturas primárias e em neurónios do cérebro de adultos *in vivo*, verificou-se que na presença da cópia extra do gene da APP, a elevada expressão da APP origina uma acumulação excessiva de A $\beta$  e  $\beta$ CTF99 nos lisossomas provocando alterações na função lisossómica, nomeadamente a disfunção precoce da capacidade degradativa dos lisossomas<sup>36; 58</sup>.

Os oligómeros A $\beta$  também provocam alterações nos astrócitos e microglia, como referido anteriormente, portanto, na presença de uma cópia extra do gene APP estas alterações estarão exacerbadas<sup>59</sup>.

#### 3.2.1.2 ETS2

No cromossoma 21 também é codificado o ETS2, que promove a expressão da APP e por isso favorece a formação de A $\beta$  e consequentemente a formação de placas amiloides. Além disto, em indivíduos com SD e DA estão também presentes o stress oxidativo e a disfunção

mitocondrial que desencadeiam a sobreexpressão deste fator de transcrição, estando, portanto, associado a lesões neurodegenerativas<sup>17; 19; 60</sup>.

### 3.2.1.3 BACE2

A  $\beta$ -secretase 2 (BACE2) é uma enzima homóloga à BACE1 e o seu gene localiza-se no cromossoma 21<sup>17</sup>. As 3 possíveis atividades da BACE2 durante o processamento da APP consistem em funcionar como  $\beta$ -secretase (clivando a APP no local  $\beta$  sendo pró-amiloidogénica), funcionar como  $\theta$ -secretase (clivando  $\beta$ CTF99 entre os aminoácidos 19 e 20 impedindo a formação de  $A\beta$ ) e ter a mesma atividade que proteases degradadoras de  $A\beta$  ( $A\beta$ DP) a pH ácido (onde  $A\beta$ 40/42 são degradadas pela BACE2 por clivagem nos aminoácidos 20 e 34)<sup>61; 62; 63</sup>.

A atividade anti-amiloidogénica é dependente do número de cópias do gene, uma vez que eliminar a cópia extra da BACE2 é suficiente para originar uma precoce patologia similar à DA<sup>61</sup>. Relativamente à atividade pró-amiloidogénica, uma vez que a expressão da BACE2 no cérebro é reduzida, mesmo clivando no local  $\beta$  originando  $\beta$ CTF99/ $A\beta$ , a sua contribuição será insignificante quando comparada com a BACE1<sup>63</sup>.

Assim sendo, é complicado determinar se a BACE2 potencia ou inibe o desenvolvimento da DA em pessoas com SD, no entanto, a hipótese mais forte será a de que esta triplicação pode originar um desenvolvimento tardio da demência em indivíduos com SD, ou seja, a BACE2 desempenha um papel protetor para o desenvolvimento da DA<sup>17; 19; 61</sup>.

Apesar disto, uma quantidade maior da APP parece atuar como repressor da transcrição do gene da BACE2, por um mecanismo ainda desconhecido. Uma vez que o gene da APP e da BACE2 se encontram ambos no cromossoma 21, o aumento da expressão da APP poderá prejudicar o efeito protetor da BACE2 nos indivíduos com SD<sup>61</sup>.

### 3.2.1.4 DYRK1A

Na trissomia 21 verifica-se uma sobreexpressão da proteína cinase IA regulada por fosforilação da tirosina de dupla especificidade (DYRK1A), uma vez que o seu gene se encontra no cromossoma 21<sup>47</sup>. A sobreexpressão da proteína DYRK1A provoca a fosforilação da APP, facilitando a sua clivagem, culminando na formação elevada de  $A\beta$ 40 e  $A\beta$ 42, favorecendo o início precoce da patologia  $A\beta$ <sup>47; 64; 65</sup>.

### 3.2.2 Tranças neurofibrilares

#### 3.2.2.1 DYRK1A

A sobreexpressão da DYRK1A também pode fazer com que se verifique um início precoce da neurodegeneração induzida pelas neurofibrilas. Isto pode ocorrer de forma direta, uma vez que causa a hiperfosforilação da Tau e, de forma indireta, provocando a fosforilação dos fatores que regulam o *splicing* alternativo da Tau acabando por desequilibrar a abundância das isoformas 3R- e 4R-Tau, favorecendo a 3R-Tau, que é mais propícia a originar oligómeros, e consequente formação das NFTs<sup>17; 64; 65; 66</sup>.

#### 3.2.2.2 RCANI

No cromossoma 21 também se encontra o gene que codifica o RCANI, também conhecido como região crítica I da Síndrome de Down (DSCRI)<sup>17</sup>. A calcineurina é uma serina-treonina fosfatase dependente de cálcio capaz de desfosforilar a Tau. A ligação do RCANI a esta fosfatase leva à diminuição da atividade da calcineurina permitindo a hiperfosforilação da Tau e consequente formação das NFTs<sup>17; 53; 65; 67</sup>.

### 3.2.3 Stress oxidativo e disfunção mitocondrial

#### 3.2.3.1 SOD1

O gene que codifica a superóxido dismutase I (SOD1) localiza-se no cromossoma 21, portanto, numa situação de SD, este gene encontra-se sobreexpresso. Isto é um dos motivos para que se verifique a não compensação de ROS por antioxidantes endógenos, uma vez que a SOD1 catalisa a dismutação de radicais superóxido em oxigénio molecular ( $O_2$ ) e peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ), que poderá posteriormente ser convertido em água pela catalase (CAT) e pela glutathiona peroxidase (GPX)<sup>17; 68; 69</sup>. No cérebro a CAT e a GPX são expressas em menor quantidade, comparando com outros tecidos, sendo incapazes de remover o  $H_2O_2$  na sua totalidade<sup>70</sup>. Assim sendo, a codificação extra do gene da SOD1 leva à acumulação de  $H_2O_2$  que é substrato para outras formas de ROS, e, portanto, há o aumento de ROS e stress oxidativo, contribuindo assim para a disfunção mitocondrial, uma vez que as ROS causam alterações em proteínas, lípidos e no DNA mitocondrial, aumentando ainda mais a sua produção de ROS<sup>17</sup>.

Apesar disto, a SOD1 também desempenha um papel protetor em indivíduos com DA e SD. Num estudo realizado em modelos animais (ratos) com sobreexpressão da APP, verificou-se que na presença diminuta da SOD1 se formaram mais oligómeros  $A\beta$  e o comprometimento da memória ocorreu mais precocemente, comparando com modelos animais (ratos com DA)

controle<sup>71</sup>. Assim, é sugerido que a SODI em excesso pode proteger contra a neurotoxicidade dos peptídeos A $\beta$  e estar relacionada a uma melhor memória<sup>17; 52</sup>.

### 3.2.3.2 RCANI

Como referido anteriormente, no cromossoma 21 é codificado o gene RCANI que está também relacionado com o aumento da fusão mitocondrial. Isto ocorre devido à inibição da calcineurina, que desfosforila e ativa proteínas de fissão mitocondrial. É de notar que o processo de fusão/fissão interfere com a forma, a distribuição e o tamanho das mitocôndrias. Quando ocorre uma maior expressão de RCANI, a fissão da rede mitocondrial é menor e o consumo de oxigénio é mais elevado suportando assim o aumento da produção de ROS que por sua vez podem interferir com a reparação de mitocôndrias danificadas, assim como com a sua eliminação, ou seja, a mitofagia<sup>17; 72; 73; 74; 75</sup>.

## 3.2.4 Defeitos nos eventos exocíticos, disfunção endossómica e lisossómica

### 3.2.4.1 SYNJI

A sinaptojanina I (SYNJI), uma fosfatase lipídica que controla a função sináptica, é constituída por 3 domínios: domínio rico em prolina, supressor da actina-I e fosfatase-5. A SYNJI é importante para a transmissão sináptica, já que regula a reciclagem de vesículas sinápticas, por controlar a endocitose da vesícula sináptica e a disponibilização pré-sináptica, além de que ainda atua na endocitose dos recetores AMPA na região pós-sináptica<sup>17; 37; 53; 64; 76; 77; 78; 79</sup>. O gene que a codifica encontra-se no cromossoma 21, por isso, em indivíduos com SD esta fosfatase é codificada em maior quantidade provocando a disfunção da reciclagem de vesículas sinápticas e, conseqüentemente, disfunção neuronal<sup>17; 64; 76; 78</sup>.

O domínio fosfatase-5 da SYNJI regula negativamente os níveis do PI4,5P2 por desfosforila este fosfolípido na membrana plasmática. O PI4,5P2 é uma molécula que atua nas proteínas adaptadoras da clatrina, levando ao recrutamento da clatrina que se ligará a estes adaptadores, uma vez que a clatrina não se liga diretamente à membrana plasmática. Por isto, o PI4,5P2 está envolvido na regulação da endocitose mediada por clatrina. Outra atuação do PI4,5P2 consiste na deformação da membrana plasmática facilitando a formação de vesículas. Além disto, também atua na função dos LYS regulando a entrega das hidrolases aos LYS e controlando a homeostase dos mesmos. O PI4,5P2 é também necessário para a formação dos autofagossomas, uma vez que controla a internalização da membrana plasmática. Assim, uma diminuição na atividade do PI4,5P2 interrompe a endocitose e a formação de vesículas destinadas à autofagia (fagóforos). Relativamente à exocitose de vesículas, esta verifica-se em regiões com maior quantidade de PI4,5P2. CAPS é uma proteína efetora do PI4,5P2 e a ligação



do PI4,5P2 à CAPS leva a que as CAPS proporcionem a formação do complexo SNARE importante para o início da fusão das vesículas. A syntaxina-I é uma componente chave das proteínas SNARE e a sua ligação ao PI4,5P2 leva ao aglomeramento de syntaxina-I, também importante para a fusão de membranas durante a exocitose<sup>39; 80; 81</sup>.

Na presença de uma maior codificação da SYNJI, este fosfolípido encontra-se em menor quantidade originando uma menor internalização da carga, como por exemplo A $\beta$ , em vesículas endocíticas, problemas na degradação lisossômica, assim como na autofagia, e ainda se verifica uma exocitose comprometida<sup>37; 39; 64; 76; 81</sup>.

#### 3.2.4.2 Retrómero e “Retriever”

Indivíduos com SD e DA demonstram uma homeostase proteica alterada devido a problemas no transporte das proteínas e alterações morfológicas nos endossomas<sup>36</sup>. Como referido anteriormente, a rede endossomal-lisossomal envolve essencialmente 3 vias (reciclagem, degradação e retrógrada). O retrómero e o “retriever” são sistemas que atuam na via de reciclagem e via retrógrada<sup>36; 82</sup>.

O retrómero é constituído por dois componentes: o local de reconhecimento do retrómero e as SNX (sorting nexins). O primeiro é constituído por 3 proteínas VPS (vacuolar protein sorting): VPS35, VPS26 e VPS29 que atuam no reconhecimento da carga. Estas proteínas ligando-se às SNX1/2-SNX5/6 na superfície celular dos endossomas iniciais promovem a reciclagem da carga para a TGN através da formação de túbulos. Por outro lado, o segundo componente pode ser SNX3, onde a reciclagem da carga para a TGN ocorre através da formação de vesículas, ou SNX27 onde a carga é reciclada para a membrana plasmática<sup>36; 56</sup>

A APP e a BACE1 são transportadas da superfície celular para os endossomas onde a APP é clivada e se obtém A $\beta$ , como descrito anteriormente. A função do retrómero é impedir o processamento amiloidogénico da APP, transportando-a dos endossomas para a superfície celular ou para a TGN, e intervir na via retrógrada da BACE1 de forma a reduzir o tempo de permanência da APP e das enzimas de clivagem nos endossomas iniciais e consequentemente reduzir o processamento da APP e a produção de A $\beta$ <sup>36; 37; 56; 83</sup>. Além disto, o retrómero consegue também atuar na via de reciclagem de recetores do glutamato, necessários para a neurotransmissão, e recetores fagocíticos da superfície celular das microglias, que estão envolvidos na eliminação de A $\beta$  e da Tau extracelular<sup>36; 56; 83</sup>.

Na DA em indivíduos com SD, o retrómero apresenta uma redução nas VPS26 e VPS29<sup>36; 56</sup>. Assim sendo, o transporte da APP é reduzido levando ao aumento da clivagem da APP por  $\beta$ -secretases e produção de A $\beta$ <sup>36; 56; 83</sup>. Em relação à BACE1, a diminuição da VPS26 origina a

agregação da BACE1 nos endossomas iniciais<sup>83</sup>. Relativamente aos recetores do glutamato, a redução da atividade do retrómero leva à redução da via de reciclagem destes recetores para as sinapses obtendo-se défices na neurotransmissão. No caso dos recetores fagocíticos, a redução da quantidade disponível origina anormalidades na microglia e consequente acumulação de A $\beta$  e Tau. Por outro lado, num estudo realizado em modelos animais (ratos) concluiu-se que os produtos A $\beta$ 40 e A $\beta$ 42, obtidos através da clivagem amiloidogénica da APP, provocam a redução das proteínas VPS26 e VPS29.<sup>36; 56; 83</sup>

O “*retriever*” é um sistema chamado de complexo recuperador constituído por 3 componentes: C16orf62, DSCR3 e VPS29<sup>36</sup>. Estes irão associar-se à SNX17, à WASH e ao complexo CCC (CCDC93, CCDC22 e COMMD) para cooperar com o retrómero no processo de triagem e transporte de proteínas endossómicas e promover a reciclagem à superfície celular de integrinas  $\alpha\beta$ <sup>36; 82; 84</sup>. O WASH localiza-se nos endossomas e irá recrutar o complexo CCC, que por sua vez irá recrutar o “*retriever*” para a membrana endossomal para reciclar a carga associada à SNX17<sup>36; 82; 84; 85</sup>. Assim, o “*retriever*” recicla para a membrana plasmática ou para a TGN, entre outras cargas, a APP<sup>36; 85</sup>.

É no cromossoma 21 que se encontra o gene DSCR3 e que numa situação de SD se encontra regulado positivamente, no entanto falta esclarecer este mecanismo ou outros que associam a DA à disfunção do “*retriever*” em indivíduos com SD<sup>36</sup>.

#### 3.2.4.3 CSTB

O gene da cistatina B (CSTB), inibidor endógeno de catepsinas lisossómicas, também é codificado a partir do cromossoma 21 e ao inibir as funções das catepsinas (enzimas com actividade proteolítica) contribui para a perturbação da proteólise lisossómica<sup>17</sup>. A redução da atividade das enzimas inibidas pelo CSTB leva à alteração da eliminação de A $\beta$  e à sua consequente acumulação<sup>47</sup>.

#### 3.2.4.4 USP25

O sistema ubiquitina-proteossoma (USP) permite a degradação de proteínas, pelo que, alterações no USP levam à acumulação de proteínas neurotóxicas. A peptidase 25 específica da ubiquitina (USP25) é uma enzima desubiquitinadora que quando sobreexpressa, como acontece na SD devido à localização do seu gene no cromossoma 21, consegue promover indiretamente a clivagem da APP na posição  $\beta$ , originando A $\beta$ , uma vez que provoca a redução da ubiquitinação e da degradação lisossómica da APP e da BACE1. A ubiquitinação é responsável pela acumulação nos endossomas tardios e nos lisossomas para posterior degradação lisossómica, por isso, aquando da presença elevada de USP25, a redução da

ubiquitinação diminui a degradação lisossômica, ocorrendo a acumulação da APP e da BACE1<sup>86</sup>.

### 3.2.5 Neuroinflamação

#### 3.2.5.1 S100B

No cromossoma 21 também se encontra o gene que codifica a citocina S100B<sup>17</sup>. A S100B pode regular a extensão das neurites contribuindo para o seu crescimento normal. Além disso, funciona como um fator neurotrófico no sistema nervoso em desenvolvimento, importante para a sobrevivência dos neurónios. Uma vez em excesso, ocorre um crescimento sem sentido com processos neuronais distróficos, como acontece nas placas amiloides neuríticas<sup>87</sup>.

Por outro lado, esta proteína produzida pelos astrócitos, é capaz de ativar as células gliais e aumentar a expressão da citocina pró-inflamatória IL-1 $\beta$ . Num estudo *in vitro* verificou-se que a elevada expressão de S100B nos astrócitos contribui para a sobreexpressão neuronal de APP em neurites distróficas, que por sua vez induz a expressão da IL-1 $\beta$  microglial que, segundo estudos *in vitro* e *in vivo* realizados em neurónios, origina a sobreexpressão adicional da S100B e da APP.

Além disto, num estudo realizado em culturas de neurónios na presença de IL-1, o excesso da IL-1 provocou o aumento da ativação e fosforilação da MAPK-p38 (mitogen-activated protein kinase), uma proteína capaz de fosforilar a Tau, originando a hiperfosforilação da Tau e consequente formação de NFTs.<sup>17; 52; 78; 87; 88</sup>. Esta indução da fosforilação da Tau pela IL-1 também foi demonstrada em cérebros de ratos onde se aplicou pellets de libertação lenta de IL-1, indicando que esta citocina pode contribuir para a formação de NFTs<sup>88; 89</sup>. Assim, verificou-se *in vivo* a sobreexpressão da MAPK-p38, em resposta aos níveis elevados de IL-1, como tinha sido demonstrado anteriormente *in vitro*<sup>88</sup>.

#### 3.2.5.2 USP25

A sobreexpressão da USP25 consegue ainda originar a ativação da microglia e défices cognitivos e na função sináptica. Isto deve-se a dois substratos da USP25: o WDFY1 que promove a ativação, mediada pelos recetores toll3 e 4 (TLR3 e TLR4), do NF-KB e a produção de citocinas pró-inflamatórias nas microglias, e o ATP6VOC que na presença de oligómeros A $\beta$  leva a uma maior fagocitose de sinapses, mediada pela microglia<sup>90</sup>. Assim sendo, ocorre a produção exagerada de citocinas pró-inflamatórias e a eliminação de sinapses<sup>86; 90</sup>.

### **3.4 Desafios enfrentados por indivíduos com Doença de Alzheimer e Síndrome de Down**

Indivíduos que apresentam DA e SD enfrentam um enorme desafio para que possam ser detentores da melhor qualidade de vida possível e proporcioná-la também ao seu cuidador.

Ainda nos dias de hoje o diagnóstico de DA em indivíduos com SD é desafiante devido a vários fatores, nomeadamente a pouca consciencialização dos familiares, cuidadores e profissionais de saúde relativamente ao elevado risco de demência. Outro fator envolve a falta de critérios de diagnóstico validados nesta população<sup>5</sup>. Além disto, os sintomas que estes indivíduos acabam por desenvolver podem facilmente passar despercebidos devido à deficiência intelectual que caracteriza a SD<sup>5</sup>. Após o diagnóstico, os desafios continuam, quer para o portador das duas patologias, quer para o cuidador, por causa dos défices cognitivos e intelectuais e dificuldades de comunicação<sup>4</sup>.

A qualidade de vida destes indivíduos, assim como dos seus cuidadores, é de extrema importância e é afetada por diversos fatores como as limitações físicas, distúrbios de humor, distúrbios de sono, comodidades físicas, entre outros<sup>3</sup>.

## **4. Apreciação Final e Perspetivas Futuras**

A DA afeta um enorme número de pessoas e prevê-se que este número continue a aumentar<sup>9</sup>. É certo que apesar da vasta investigação realizada ao longo dos anos, ainda não está completamente estabelecido um tratamento para esta patologia capaz de alterar o curso da doença, o que a torna ainda mais assustadora e de difícil controlo sintomatológico<sup>13</sup>.

Os indivíduos com SD apresentam naturalmente um défice cognitivo que é agravado pela presença concomitante da DA. Isto ocorre, maioritariamente, devido à cópia extra do cromossoma 21 que contém genes contribuidores para a fisiopatologia da DA. Uma vez que a esperança média de vida destes indivíduos tem vindo a aumentar, também o número de indivíduos com as duas patologias acompanhou este aumento<sup>13; 17</sup>.

A falta de critérios de diagnóstico validados e aceites para as várias fases da DA em indivíduos com SD e que incluam dados padrão de biomarcadores para a DA é um dos maiores problemas, uma vez que um diagnóstico precoce é a chave para uma melhor qualidade de vida destes indivíduos<sup>5; 91</sup>. Assim, é fulcral estar atento aos fatores de risco e encontrar estratégias de deteção do desenvolvimento inicial dos mecanismos fisiopatológicos da DA. Além disto, é necessário que existam ensaios clínicos randomizados nesta população, com parâmetros confiáveis e sensíveis, necessários para a inclusão dos indivíduos no ensaio clínico e

monitorização da progressão da doença. É de notar que pouco a pouco tendemos a evoluir neste campo, sendo que segundo Fortea *et al.*, estamos cada vez mais próximos do surgimento de ensaios clínicos baseados em dados de estudos longitudinais de biomarcadores nesta população<sup>5</sup>.

É essencial encontrar estratégias de deteção precoce da DA, de forma a impedir uma progressão rápida da doença e, idealmente, de forma a tratar a DA, para proporcionar a melhor qualidade de vida possível a indivíduos portadores das duas patologias.

## I. Referências Bibliográficas

1. MASTERS, C., BATEMAN, R., BLENNOW, K., ROWE, C., SPERLING, R., CUMMINGS, J. - **Alzheimer's disease**. Nature Reviews Disease Primers. ISSN 2056676X. 1 (2015).
2. LANE, C., HARDY, J., SCHOTT, J. - **Alzheimer's disease**. European Journal of Neurology. ISSN 14681331. 25:1 (2018) 59–70.
3. KNOPMAN, D., AMIEVA, H., PETERSEN, R., CHÉTELAT, G., HOLTZMAN, D., HYMAN, B., NIXON, R. JONES, D. - **Alzheimer disease**. Nature Reviews Disease Primers. ISSN 2056676X. 7:1 (2021).
4. ALZHEIMER'S ASSOCIATION - **More Than Normal Aging: Understanding Mild Cognitive Impairment**. (2022).
5. FORTEA, J., ZAMAN, S., HARTLEY, S., RAFII, M., HEAD, E., CARMONA-IRAGUI, M. - **Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia**. The Lancet Neurology. ISSN 14744465. 20:11 (2021) 930–942.
6. CHONG, F., NG, K., KOH, R., CHYE, S. - **Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease**. Cellular and Molecular Neurobiology. ISSN 15736830. 38:5 (2018) 965–980.
7. ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE FAMILIARES E AMIGOS DOS DOENTES DE ALZHEIMER - **Alzheimer Portugal**. [Acedido a 27 de dezembro de 2022]. Disponível na internet: <https://alzheimerportugal.org/>
8. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Dementia**. 2023. [Acedido a 28 de junho de 2023]. Disponível na internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
9. SANTANA, I., FARINHA, F., FREITAS, S., RODRIGUES, V., CARVALHO, Á. - **Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Portugal: Estimations of Prevalence and Treatment-Costs**. Revista Científica da Ordem dos Médicos. (2015).
10. SCHELTENS, P., DE STROOPER, B., KIVIPELTO, M., HOLSTEGE, H., CHÉTELAT, G., TEUNISSEN, C., CUMMING, J., VAN DER FILER, W. - **Alzheimer's disease**. The Lancet. ISSN 1474547X. 397:10284 (2021) 1577–1590.
11. BREIJYEH, Z., KARAMAN, R. - **Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment**. Molecules. ISSN 14203049. 25:24 (2020).

12. PORSTEINSSON, A., ISAACSON, R., KNOX, S., SABBAGH, M., RUBINO, I. - **Diagnosis of Early Alzheimer's Disease: Clinical Practice in 2021.** Journal of Prevention of Alzheimer's Disease. ISSN 24260266. 8:3 (2021) 371–386.
13. ALZHEIMER'S ASSOCIATION - **Alzheimer.** 2023 [Acedido a 28 de junho de 2023] Disponível na internet: <https://www.alz.org/>
14. CREESE, B., ISMAIL, Z. - **Mild behavioral impairment: measurement and clinical correlates of a novel marker of preclinical Alzheimer's disease.** *Alzheimer's Research and Therapy.* ISSN 17589193. 14:1 (2022).
15. ISMAIL, Z., ORTIZ, L., BRODATY, H., CIESLAK, A., CUMMING, J., FISCHER, C., GAUTHIER, S., GEDA, Y., HERRMANN, N., KANJI, J., LANCTOT, K., MILLER, D., MORTBY, M., ONYIKE, C., ROSENBERG, P., SMITH, E., SMITH, G., SULTZER, D., LYKETSOS, C. - **The Mild Behavioral Impairment Checklist (MBI-C): A Rating Scale for Neuropsychiatric Symptoms in Pre-Dementia Populations.** Journal of Alzheimer's Disease. ISSN 18758908. 56:3 (2017) 929–938.
16. WOLINSKY, D., DRAKE, K., BOSTWICK, J. - **Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease.** Current Psychiatry Reports. ISSN 15351645. 20:12 (2018).
17. 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.
18. BOLÓS, M., PEREA, J., AVILA, J. - **Alzheimer's disease as an inflammatory disease.** Biomolecular Concepts. ISSN 1868503X. 8:1 (2017) 37–43.
19. ELANGO VAN, A., BABU, H., LYER, M., GOPALAKRISHNAN, A., VELLINGIRI, B. - **Untangle the mystery behind DS-associated AD – Is APP the main protagonist?** Ageing Research Reviews. ISSN 18729649. 87 (2023).
20. UDDIN, M., KABIR, M., RAHMAN, M., BEHL, T., JEANDET, P., ASHRAF, G., NAJDA, A., BIN-JUMAH, M., EL-SEEDI, H., ABDEL-DAIM, M. - **Revisiting the amyloid cascade hypothesis: From anti-a $\beta$  therapeutics to auspicious new ways for alzheimer's disease.** International Journal of Molecular Sciences. ISSN 14220067. 21:16 (2020) 1–33.
21. GUO, T., ZHANG, D., ZENG, Y., HUANG, T., XU, H., ZHAO, Y. - **Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease.** Molecular Neurodegeneration. ISSN 17501326. 15:1 (2020).

22. TIWARI, S., ATLURI, V., KAUSHIK, A., YNDART, A., NAIR, M. - **Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics.** International Journal of Nanomedicine. ISSN 11782013. 14 (2019) 5541–5554.
23. JIANG, S., BHASKAR, K. - **Degradation and Transmission of Tau by Autophagic-Endolysosomal Networks and Potential Therapeutic Targets for Tauopathy.** Frontiers in Molecular Neuroscience. ISSN 16625099. 13 (2020).
24. VAZ-SILVA, J., GOMES, P., JIN, Q., ZHU, M., ZHURAVLEVA, V., QUINTREMIL, S., MEIRA, T., SILVA, J., DIOLI, C., SOARES-CUNHA, C., DASKALAKIS, N., SOUSA, N., SOTIROPOULOS, I., WAITES, C. - **Endolysosomal degradation of Tau and its role in glucocorticoid-driven hippocampal malfunction.** The EMBO Journal. ISSN 0261-4189. 37:20 (2018).
25. BUSCHE, M., WEGMANN, S., DUJARDIN, S., COMMINS, C., SCHIANTARELLI, J., KLINKSTEIN, N., KAMATH, T., CARLSON, G., NELKEN, I., HYMAN, B. - **Tau impairs neural circuits, dominating amyloid- $\beta$  effects, in Alzheimer models in vivo.** Nature Neuroscience. ISSN 15461726. 22:1 (2019) 57–64.
26. TU, S., OKAMOTO, S., LIPTON, S., XU, H. - **Oligomeric A $\beta$ -induced synaptic dysfunction in Alzheimer's disease.** Molecular neurodegeneration. ISSN 17501326. 9:48 (2014).
27. OLIVARES, M., JAMETT, A., GUERRA, M., MATUS, X., ACUÑA, V., QUILES, N., CÁRDENAS, A. - **Src kinases regulate de novo actin polymerization during exocytosis in neuroendocrine chromaffin cells.** PLOS ONE. ISSN 19326203. 9:6 (2014).
28. WU, L., CHAN, C. - **Multiple Roles of Actin in Exo- and Endocytosis.** Frontiers in Synaptic Neuroscience. ISSN 16633563. 14 (2022).
29. MONTEIRO, A., BARBOSA, D., REMIÃO, F., SILVA, R. - **Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs.** Biochemical Pharmacology. ISSN 18732968. 211:115522 (2023).
30. IONESCU-TUCKER, A., COTMAN, C. - **Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease.** Neurobiology of Aging. ISSN 15581497. 107 (2021) 86–95.
31. KERR, J., ADRIAANSE, B., GREIG, N., MATTSON, M., CADER, M., BOHR, V., FANG, E. - **Mitophagy and Alzheimer's Disease: Cellular and Molecular Mechanisms.** Trends in Neurosciences. ISSN 1878108X. 40:3 (2017) 151-166.



32. TAMAGNO, E., PAROLA, M., BARDINI, P., PICCINI, A., BORGHI, R., GUGLIEMOTTO, M., SANTORO, G., DAVIT, A., DANNI, O., SMITH, M., PERRY, G., TABATON, M. -  **$\beta$ -site APP cleaving enzyme up-regulation induced by 4-hydroxynonenal is mediated by stress-activated protein kinases pathways.** *Journal of Neurochemistry*. ISSN 00223042. 92:3 (2005) 628–636.
33. SWOMLEY, A., FÖRSTER, S., KEENEY, J., TRIPLETT, J., ZHANG, Z., SULTANA, R., BUTTERFIELD, D. - **Abeta, oxidative stress in Alzheimer disease: Evidence based on proteomics studies.** *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. ISSN 1879260X. 1842:8 (2014) 1248–1257.
34. GANGULY, G., CHAKRABARTI, S., CHATTERJEE, U., SASO, L. - **Proteinopathy, oxidative stress and mitochondrial dysfunction: Cross talk in alzheimer's disease and parkinson's disease.** *Drug Design, Development and Therapy*. ISSN 11778881. 11 (2017) 797–810.
35. KAMAT, P., KALANI, A., RAI, S., SWARNKAR, S., TOTA, S., NATH, C., TYAGI, N. - **Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies.** *Molecular Neurobiology*. ISSN 15591182. 53:1 (2016) 648–661.
36. FILIPPONE, A., PRATICÒ, D. - **Endosome Dysregulation in Down Syndrome: A Potential Contributor to Alzheimer Disease Pathology.** *Annals of Neurology*. ISSN 15318249. 90:1 (2021) 4–14.
37. COLACURCIO, D., PENSALFINI, A., JIANG, Y., NIXON, R. - **Dysfunction of autophagy and endosomal-lysosomal pathways: Roles in pathogenesis of Down syndrome and Alzheimer's Disease.** *Free Radical Biology and Medicine*. ISSN 18734596. 114 (2018) 40–51.
38. MEREZHKO, M., URONEN, R., HUTTUNEN, H. - **The Cell Biology of Tau Secretion.** *Frontiers in Molecular Neuroscience*. ISSN 16625099. 13 (2020).
39. LI, S., GHOSH, C., XING, Y., SUN, Y. - **Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in the control of membrane trafficking.** *International Journal of Biological Sciences*. ISSN 14492288. 16:15 (2020) 2761–2774.
40. SMALL, S., SIMOES-SPASSOV, S., MAYEUX, R., PETSKO, G. - **Endosomal Traffic Jams Represent a Pathogenic Hub and Therapeutic Target in Alzheimer's Disease.** *Trends in Neurosciences*. ISSN 1878108X. 40:10 (2017) 592–602.

41. MINTER, M., TAYLOR, J., CRACK, P. - **The contribution of neuroinflammation to amyloid toxicity in Alzheimer's disease.** *Journal of Neurochemistry*. ISSN 14714159. 136:3 (2016) 457–474.
42. NIXON, R., YANG, D. - **Autophagy and neuronal cell death in neurological disorders.** *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. ISSN 19430264. 4:10 (2012).
43. ASADI, M., TAGHIZADEH, S., KAVIANI, E., VAKILI, O., ANGANEH, M., TAHAMTAN, M., SAVARDASHTAKI, A. - **Caspase-3: Structure, function, and biotechnological aspects.** *Biotechnology and Applied Biochemistry*. ISSN 14708744. 69:4 (2022) 1633–1645.
44. VASSAR, R. - **Caspase-3 Cleavage of GGA3 Stabilizes BACE: Implications for Alzheimer's Disease.** *Neuron*. ISSN 08966273. 54:5 (2007) 671–673.
45. SNIGDHA, S., SMITH, E., PRIETO, G., COTMAN, C. - **Caspase-3 activation as a bifurcation point between plasticity and cell death.** *Neuroscience Bulletin*. ISSN 16737067. 28:1 (2012) 14–24.
46. HOOK, V., YOON, M., MOSIER, C., ITO, G., PODVIN, S., HEAD, B., RISSMAN, R., O'DONOGHUE, A., HOOK, G. - **Cathepsin B in neurodegeneration of Alzheimer's disease, traumatic brain injury, and related brain disorders.** *Biochimica et Biophysica Acta - Proteins and Proteomics*. ISSN 18781454. 1868:8 (2020).
47. WISEMAN, F., PULFORD, L., BARKUS, C., LIAO, F., PORTELIUS, E., WEBB, R., CHÁVEZ-GUTIÉRREZ, L., CLEVERLEY, K., NOY, S., SHEPPARD, O., COLLINS, T., POWELL, C., SARREL, C., RICKMAN, M., CHOONG, X., TOSH, J., SIGANPORIA, C., WHITTAKER, H., STEWART, F., SZARUGA, M., MURPHY, M., BLENNOW, K., DE STROOPER, B., ZETTERBER, H., BANNERMAN, D., HOLTZMAN, D., TYBULEWICZ, V., FISHER, E., STRYDOM, A., NIZETIC, D., HARDY, J., KARMIOFF-SMITH, A. - **Trisomy of human chromosome 21 enhances amyloid-b deposition independently of an extra copy of APP.** *Brain*. ISSN 14602156. 141:8 (2018) 2457–2474.
48. 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*. ISSN 19382731. 33:4 (2018) 253–262.

49. LOCKSTONE, H., HARRIS, L., SWATTON, J., WAYLAND, M., HOLLAND, A., BAHN, S. - **Gene expression profiling in the adult Down syndrome brain.** Genomics. ISSN 08887543. 90:6 (2007) 647–660.
50. ANTONARAKIS, S., SKOTKO, B., RAFII, M., STRYDOM, A., PAPE, S., BIANCHI, D., SHERMAN, S., REEVES, R. - **Down syndrome.** Nature Reviews Disease Primers. ISSN 2056676X. 6:1 (2020).
51. FOSU, K., QUARSHIE, J., SARPONG, K., AIKINS, A. - **Inverse Comorbidity between Down Syndrome and Solid Tumors: Insights from In Silico Analyses of Down Syndrome Critical Region Genes.** Genes. ISSN 20734425. 14:4 (2023).
52. WISEMAN, F., AL-JANABI, T., HARDY, J., KARMILOFF-SMITH, A., NIZETIC, D., TYBULEWICZ, V., FISHER, E., STRYDOM, A. - **A genetic cause of Alzheimer disease: Mechanistic insights from Down syndrome.** Nature Reviews Neuroscience. ISSN 14710048. 16:9 (2015) 564–574.
53. WU, C., VINTON, E., PEARSE, R., HEO, K., AYLWARD, A., HSIEH, Y., BI, Y., ADELEYE, S., FANCHER, S., DUONG, D., SEYFRIED, N., SCHWARTZ, T., YOUNG-PEARSE, T. - **APP and DYRK1A regulate axonal and synaptic vesicle protein networks and mediate Alzheimer’s pathology in trisomy 21 neurons.** Molecular Psychiatry. ISSN 14765578. 27:4 (2022) 1970–1989.
54. LOTT, I., HEAD, E. - **Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research.** Nature Reviews Neurology. ISSN 17594766. 15:3 (2019) 135–147.
55. CHEN, X., SALEHI, A., PEARN, M., OVERK, C., NGUYEN, P., KLESCHEVNIKOV, A., MACCECCHINI, M., MOBLEY, W. - **Targeting increased levels of APP in Down syndrome: Posiphen-mediated reductions in APP and its products reverse endosomal phenotypes in the Ts65Dn mouse model.** Alzheimer’s and Dementia. ISSN 15525279. 17:2 (2021) 271–292.
56. CHEN, X., SAWA, M., BECKER, A., KARACHENTSEV, D., ZUO, X., RYNEARSON, K., TANZI, R., MOBLEY, W. - **Retromer Proteins Reduced in Down Syndrome and the Dp16 Model: Impact of APP Dose and Preclinical Studies of a  $\gamma$ -Secretase Modulator.** Annals of Neurology. ISSN 15318249. 94:2 (2023) 245–258.
57. XU, W., FANG, F., DING, J., WU, C. - **Dysregulation of Rab5-mediated endocytic pathways in Alzheimer’s disease.** Traffic. ISSN 16000854. 19:4 (2018) 253–262.

58. JIANG, Y., SATO, Y., IM, E., BERG, M., BORDI, M., DARJI, S., KUMAR, A., MOHAN, P., BANDYOPADHYAY, U., DIAZ, A., CUERVO, A., NIXON, R. - **Lysosomal dysfunction in down syndrome is app-dependent and mediated by APP- $\beta$ CTF (c99)**. *Journal of Neuroscience*. ISSN 15292401. 39:27 (2019) 5255–5268.
59. CHEN, X., ZUO, X., BECKER, A., HEAD, E., MOBLEY, W. - **Reduced synaptic proteins and SNARE complexes in Down syndrome with Alzheimer's disease and the Dp16 mouse Down syndrome model: Impact of APP gene dose**. *Alzheimer's and Dementia*. ISSN 15525279. 19:5 (2022) 2095-2116.
60. WOLVETANG, E., BRADFIELD, O., TYMMS, M., ZAVARSEK, S., HATZISTAVROU, T., KOLA, I., HERTZOG, P. - **The chromosome 21 transcription factor ETS2 transactivates the  $\beta$ -APP promoter: Implications for Down syndrome**. *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Structure and Expression*. ISSN 01674781. 1628:2 (2003) 105–110.
61. ALIĆ, I., GOH, P., MURRAY, A., PORTELIUS, E., GKANATSIU, E., GOUGH, G., MOK, K., KOSCHUT, D., BRUNMEIR, R., YEAP, Y., O'BRIEN, N., GROET, J., SHAO, X., HAVLICEK, S., DUNN, N., KVARTSBERG, H., BRINKMALM, G., HITHERSAY, R., STARTIN, C., HAMBURG, S., PHILIPS, M., PERVUSHIN, K., TURMAINE, M., WALLON, D., ROVELET-LECRUX, A., SOININEN, H., VOLPI, E., MARTIN, J., FOO, J., BECKE, D., ROSTAGNO, A., GHISO, J., KRŠNIK, Ž., ŠIMIĆ, G., KOSTOVIĆ, I., MITREČIĆ, D., STRYDOM, A., FISHER, E., WISEMAN, F., NIZETIC, D., HARDY, J., TYBULEWICZ, V., KARMILOFF-SMITH, A., FRANCIS, P., BLENNOW, K., STRYDOM, A., HARDY, J., ZETTERBERG, H., NIŽETIĆ, D. - **Patient-specific Alzheimer-like pathology in trisomy 21 cerebral organoids reveals BACE2 as a gene dose-sensitive AD suppressor in human brain**. *Molecular Psychiatry*. ISSN 14765578. 26:10 (2021) 5766–5788.
62. MUMFORD, P., TOSH, J., ANDERLE, S., WIKBERG, E., LAU, G., NOY, S., CLEVERLEY, K., SAITO, T., SAIDO, T., YU, E., BRINKMALM, G., PORTELIUS, E., BLENNOW, K., ZETTERBERG, H., TYBULEWICZ, V., FISHER, E., WISEMAN, F. - **Genetic Mapping of APP and Amyloid- $\beta$  Biology Modulation by Trisomy 21**. *Journal of Neuroscience*. ISSN 15292401. 42:33 (2022) 6453–6468.
63. WANG, Z., XU, Q., CAI, F., LIU, X., WU, Y., SONG, W. - **BACE2, a conditional  $\beta$ -secretase, contributes to Alzheimer's disease pathogenesis**. *JCI Insight*. ISSN 23793708. 4:1 (2019).
64. HARTLEY, D., BLUMENTHAL, T., CARRILLO, M., DIPAOLO, G., ESRALEW, L., GARDINER, K., GRANHOLM, A., 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.** *Alzheimer's and Dementia*. ISSN 15525279. 11:6 (2015) 700–709.
65. FEKI, A., HIBAOUI, Y. - **DYRK1A protein, a promising therapeutic target to improve cognitive deficits in down syndrome.** *Brain Sciences*. ISSN 20763425. 8:10 (2018).
66. SHAHPASAND-KRONER, H., PORTILLO, J., LANTZ, C., SEIDLER, P., SARAFIAN, N., LOO, J., BITAN, G. - **Three-repeat and four-repeat tau isoforms form different oligomers.** *Protein Science*. ISSN 1469896X. 31:3 (2022) 613–627.
67. ERMAK, G., MORGAN, T., DAVIES, K. - **Chronic Overexpression of the Calcineurin Inhibitory Gene DSCRI (Adapt78) Is Associated with Alzheimer's Disease.** *Journal of Biological Chemistry*. ISSN 00219258. 276:42 (2001) 38787–38794.
68. ZANA, M., JANKA, Z., KÁLMÁN, J. - **Oxidative stress: A bridge between Down's syndrome and Alzheimer's disease.** *Neurobiology of Aging*. ISSN 01974580. 28:5 (2007) 648–676.
69. BARONE, E., ARENA, A., HEAD, E., BUTTERFIELD, D., PERLUIGI, M. - **Disturbance of redox homeostasis in Down Syndrome: Role of iron dysmetabolism.** *Free Radical Biology and Medicine*. ISSN 18734596. 114 (2018) 84–93.
70. LANZILLOTTA, C., DOMENICO, F. - **Biomolecules Stress Responses in Down Syndrome Neurodegeneration: State of the Art and Therapeutic Molecules.** *Biomolecules*. 11:2 (2021).
71. MURAKAMI, K., MURATA, N., NODA, Y., TAHARA, S., KANEKO, T., KINOSHITA, N., HATSUTA, H., MURAYAMA, S., BARNHAM, K., IRIE, K., SHIRASAWA, T., SHIMIZU, T. - **SOD1 (copper/zinc superoxide dismutase) deficiency drives amyloid  $\beta$  protein oligomerization and memory loss in mouse model of Alzheimer disease.** *The Journal of Biological Chemistry*. ISSN 00219258. 286:52 (2011) 44557–44568.
72. PARRA, V., ALTAMIRANO, F., HERNÁNDEZ-FUENTES, C., TONG, D., KYRYCHENKO, V., ROTTER, D., PEDROZO, Z., HILL, J., EISNER, V., LAVANDERO, S., SCHNEIDER, J., ROTHERMEL, B. - **Down Syndrome Critical Region 1 Gene, Rcan1, Helps Maintain a More Fused Mitochondrial Network.** *American Heart Association*. 122:6 (2018).

73. TAN, K., LEE, H., CHEAH, P., LING, K. - **Mitochondrial Dysfunction in Down Syndrome: From Pathology to Therapy.** Neuroscience. ISSN 18737544. 511 (2023) 1–12.
74. GANGULY, B., KADAM, N. - **Triplication of HSA21 on alterations in structure and function of mitochondria.** Mitochondrion. ISSN 18728278. 65 (2022) 88–101.
75. GANGULY, B., KADAM, N. - **Therapeutics for mitochondrial dysfunction-linked diseases in down syndrome.** Mitochondrion. ISSN 18728278. 68 (2023) 25–43.
76. ROSA, L., FASANO, D., ZERILLO, L., VALENTE, V., IZZO, A., MOLLO, N., AMODIO, G., POLISHCHUK, E., POLISHCHUK, R., MELONE, M., CRISCUOLO, C., CONTI, A., NITSCH, L., REMONDELLI, P., PIERANTONI, G., PALADINO, S. - **Down Syndrome Fetal Fibroblasts Display Alterations of Endosomal Trafficking Possibly due to SYNJI Overexpression.** Frontiers in Genetics. ISSN 16648021. 13 (2022).
77. CHOUDHRY, H., AGGARWAL, M., PAN, P. - **Mini-review: Synaptojanin I and its implications in membrane trafficking.** Neuroscience Letters. ISSN 18727972. 765 (2021).
78. SHARMA, A., CHUNDURI, A., GOPU, A., SHATROWSKY, C., CRUSIO, W., DELPRATO, A. - **Common genetic signatures of Alzheimer’s disease in Down Syndrome.** FI000Research. ISSN 1759796X. 9 (2020).
79. MIRANDA, A., HERMAN, M., CHEN, R., NAHMANI, E., BARRET, G., MICEVSKA, E., FONTAINE, G., POTIER, M., HEAD, E., SCHMITT, F., LOTT, I., VELÁZQUEZ, I., ANTONARAKIS, S., PAOLO, G., LEE, J., HUSSAINI, S., MARQUER, C. - **Excess Synaptojanin I Contributes to Place Cell Dysfunction and Memory Deficits in the Aging Hippocampus in Three Types of Alzheimer’s Disease.** Cell Reports. ISSN 22111247. 23:10 (2018) 2967–2975.
80. GEORGE, A., HAYDEN, S., STANTON, G., BROCKERHOFF, S. - **Arf6 and the 5’phosphatase of synaptojanin I regulate autophagy in cone photoreceptors.** Inside the Cell. 1:2 (2016) 117–133.
81. COSSEC, J., LAVAU, J., BERMAN, D., RIVALS, I., HOISCHEN, A., STORA, S., RIPOLL, C., MIRCHER, C., GRATTAU, Y., OLIVOMARIN, J., CHAUMONT, F., LECOURTOIS, M., ANTONARAKIS, S., VELTMAN, J., DELABAR, J., DUYCKAERTS, C., PAOLO, G., POTIER, M. - **Trisomy for synaptojaninI in down syndrome is functionally linked to the**

**enlargement of early endosomes.** Human Molecular Genetics. ISSN 09646906. 21:14 (2012) 3156–3172.

82. MCNALLY, K., FAULKNER, R., STEINBERG, F., GALLON, M., GHAI, R., PIM, D., LANGTON, P., PEARSON, N., DANSON, C., NÄGELE, H., MORRIS, L., SINGLA, A., OVERLEE, B., HEESOM, K., SESSIONS, R., BANKS, L., COLLINS, B., BERGER, I., BILLADEAU, D., BURSTEIN, E., CULLEN, P. - **Retriever is a multiprotein complex for retromer-independent endosomal cargo recycling.** Nature Cell Biology. ISSN 14764679. 19:10 (2017) 1214–1225.

83. ZHANG, Q., TAN, M., YU, J., TAN, L. - **The Role of Retromer in Alzheimer's Disease.** Molecular Neurobiology. ISSN 15591182. 53:6 (2016) 4201–4209.

84. SAITOH, S. - **Endosomal Recycling Defects and Neurodevelopmental Disorders.** Cells. ISSN 20734409. 11:1 (2022).

85. RABOUILLE, C. - **Retriever fetches integrins from endosomes.** Nature Cell Biology. ISSN 14764679. 19:10 (2017) 1144–1146.

86. ZHENG, Q., SONG, B., LI, G., CAI, F., WU, M., ZHAO, Y., JIANG, L., GUO, T., SHEN, M., HOU, H., ZHOU, Y., ZHAO, Y., DI, A., ZHANG, L., ZENG, F., ZHANG, X., LUO, H., ZHANG, X., ZHANG, H., ZENG, Z., HUANG, T., DONG, C., QING, H., ZHANG, Y., ZHANG, Q., WANG, X., WU, Y., XU, H., SONG, W., WANG, X. - **USP25 inhibition ameliorates Alzheimer's pathology through the regulation of APP processing and A $\beta$  generation.** Journal of Clinical Investigation. ISSN 15588238. 132:5 (2022).

87. WILCOCK, D., SUE, W., GRIFFIN, T. - **Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis.** Journal of Neuroinflammation. 10:84 (2013).

88. SHENG, J., JONES, R., ZHOU, X., MCGINNESS, J., ELDIK, L., MRAK, R., GRIFFIN, W. - **Interleukin-1 promotion of MAPK-p38 overexpression in experimental animals and in Alzheimer's disease: potential significance for tau protein phosphorylation.** Neurochemistry International. 39 (2001) 341-348.

89. LI, Y., LIU, L., BARGER, S., GRIFFIN, W. - **Interleukin-1 Mediates Pathological Effects of Microglia on Tau Phosphorylation and on Synaptophysin Synthesis in Cortical Neurons through a p38-MAPK Pathway.** The Journal of Neuroscience. 23:5 (2003) 1605-1611.

90. ZHENG, Q., LI, G., WANG, S., ZHOU, Y., LIU, K., GAO, Y., ZHOU, Y., ZHENG, L., ZHU, L., DENG, Q., WU, M., DI, A., ZHANG, L., ZHAO, Y., ZHANG, H., SUN, H., DONG,

C., XU, H., WANG, X. - **Trisomy 21-induced dysregulation of microglial homeostasis in Alzheimer's brains is mediated by USP25.** Neuroscience. 7:1 (2021).

91. FORTEA, J., CARMONA-IRAGUI, M., BENEJAM, B., FERNÁNDEZ, S., VIDELA, L., BARROETA, I., ALCOLEA, D., PEGUEROLES, J., MUÑOZ, L., BELBIN, O., LEON, M., MACESKI, A., HIRTZ, C., CLARIMÓN, J., VIDELA, S., DELABY, C., LEHMANN, S., BLESÁ, R., LLEÓ, A. - **Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study.** The Lancet Neurology. ISSN 14744465. 17:10 (2018) 860–869.