

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE

CURSO DE BACHARELADO EM FÁRMACIA

RAQUEL DINIZ MONTENEGRO

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
SITUAÇÃO ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Cuité - PB

2014

RAQUEL DINIZ MONTENEGRO

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
SITUAÇÃO ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito indispensável para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira.

Cuité – PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

M777t Montenegro, Raquel Diniz.

Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer: situação atual e perspectivas futuras. / Raquel Diniz Montenegro. – Cuité: CES, 2014.

61 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2014.

Orientador: Fernando de Sousa Oliveira.

1. Alzheimer. 2. Anticolinesterásicos. 3. Memantina. I.
Título.

CDU 616.894

RAQUEL DINIZ MONTENEGRO

**TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:
SITUAÇÃO ATUAL E PERSPECTIVAS FUTURAS**

Monografia apresentada ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito indispensável para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira.

Aprovado em: _____ / _____ / _____.

Banca Examinadora:

Prof. Fernando de Sousa Oliveira – UFCG

Profa. Igara Oliveira Lima – UFCG

Prof. Wylly Araújo de Oliveira – UFCG

DEDICATÓRIA

Aos meus amados e queridos pais, Marinêz e Humberto, por nunca terem medido esforços para a realização desse sonho. Por me apoiarem em todos os momentos. Por todo o incentivo, toda a dedicação, toda confiança. Por todos os ensinamentos ao longo de toda minha vida. Por todo o amor e carinho a mim dedicados...

A vocês dedico.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus, meu guia e Salvador, por fortalecer em mim a fé, o equilíbrio, a emoção e a sabedoria para conservar firme o propósito de prosseguir a caminhada.

A meus pequenos grandes amores, meus sobrinhos Maria e Luiza e Luiz Otávio, por todo amor e carinho a mim dedicados. Por cada gesto de ternura, tão puros e verdadeiros. Por tornarem minha vida mais alegre e me darem inspiração e incentivo para continuar nessa jornada.

Aos meus irmãos, que sempre torceram muito pelo meu crescimento profissional.

A minha prima, amiga, companheira, confidente e irmã de coração Julia Diniz, por sempre está disposta a me auxiliar no que for preciso. Por todas as vezes que largou suas próprias obrigações para me ajudar, nas mais diversas situações. Por me apoiar nos momentos difíceis e também compartilhar comigo seus problemas e suas alegrias. Por todo carinho, confiança e incentivo.

Ao meu grande amigo Rafael Medeiros, que também muito me ajudou ao longo desses anos. Por todas as vezes que dedicou um pouco de seu tempo pra me escutar. Por sua alegria e seu senso de humor contagiantes que sempre me proporcionou momentos de extrema alegria. Por me incentivar e acreditar em meu potencial. Por todo o carinho e incentivo.

Ao meu orientador, Dr. Fernando de Sousa Oliveira, a quem sempre tive muita admiração e respeito, pela dedicação e compromisso, pelos conselhos e ensinamentos que tanto contribuíram para a conclusão desse trabalho, e pelo seu grande exemplo de competência e humildade.

A minha amiga e grande companheira Ladyann do Nascimento por ter me acompanhado ao longo de toda esta caminhada acadêmica. Por me aturar e me ajudar em todos os momentos.

Aos meus queridos amigos(as) e companheiros de estrada Aline Pereira, Leonardo Santos Silva, Jakeline Martins e Neto Monteiro, pelos momentos de companheirismo, descontração e amizade diários.

A banca examinadora por terem se disponibilizado a participar da avaliação desse trabalho, contribuindo para o seu aperfeiçoamento.

A todos os docentes que tive a oportunidade de conhecer ao longo do curso, por suas devidas contribuições na construção e aprofundamento do meu conhecimento.

A todas as pessoas de que forma direta ou indireta me ajudaram na realização de mais essa etapa.

A todos que torceram por mim e me apoiaram, muito obrigada!

“Tão velho estou como árvore no inverno,
vulcão sufocado, pássaro sonolento.
Tão velho estou, de pálpebras baixas,
acostumado apenas ao som das músicas,
à forma das letras.

Fere-me a luz das lâmpadas, o grito frenético
dos provisórios dias do mundo:
Mas há um sol eterno, eterno e brando
e uma voz que não me canso, muito longe, de ouvir.

Desculpai-me esta face, que se fez resignada:
já não é a minha, mas a do tempo,
com seus muitos episódios.

Desculpai-me não ser bem eu:
mas um fantasma de tudo.
Recebereis em mim muitos mil anos, é certo,
com suas sombras, porém, suas intermináveis sombras.

Desculpai-me viver ainda:
que os destroços, mesmo os da maior glória,
são na verdade só destroços, destroços.”

A velhice pede desculpas
Cecília Meireles

RESUMO

Em todo o mundo, a população passa por um rápido processo de envelhecimento. Isso tem provocado, entre outras implicações, um aumento significativo na prevalência de doenças crônico-degenerativas, entre elas, as demências. A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e tem ganhado destaque pelo seu grande impacto sócio-econômico. Apesar de todos os esforços da comunidade científica, até o presente momento não existe cura para a DA e nem medicamentos aprovados que impeçam a progressão dos sintomas. Os fármacos até agora aprovados para esta enfermidade – donepezil, rivastigmina, galantamina e memantina - limitam-se ao atraso da sua evolução, conferindo apenas uma melhoria parcial e temporária do estado funcional do indivíduo. O objetivo desse trabalho foi revisar o tratamento farmacológico atual da DA e os futuros fármacos em investigação. A estratégia mais estudada tem sido bloquear a maquinaria proteolítica, a qual produz a substância β A. A inibição das vias β e γ -secretase e a estimulação da via α -secretase têm sido as estratégias mais promissoras. Outra estratégia bastante promissora é a inibição da hiperfosforilação da proteína *tau*, a qual busca a redução de Emaranhados Neurofibrilares (NFTs). Estudos recentes, utilizando modelos celulares, demonstraram que certas substâncias são capazes de impedir a agregação da proteína *tau* e até dissolver os agregados já formados. Novos agentes colinérgicos em investigação incluem agonistas alostéricos dos receptores muscarínicos de acetilcolina e também agonistas de certos subtipos de receptores nicotínicos. Uma vez que a disfunção mitocondrial e stress oxidativo pode desempenhar um papel no desenvolvimento da DA, têm sido propostos muitos esforços para demonstrar o potencial terapêutico dos antioxidantes no tratamento desta doença. A exploração de ingredientes ativos naturais de plantas medicinais para o tratamento da DA também tem atraído a atenção substancial nos últimos anos, sendo alvo de muitas pesquisas. Outras estratégias terapêuticas em desenvolvimento incluem o uso de fator de crescimento neural, inibidores da fosfodiesterase 5, a inibição do receptor para produtos finais da glicação avançada, entre outros.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, Anticolinesterásicos, Memantina.

ABSTRACT

Worldwide, population goes by a fast aging process. This has caused, among other implications, a significant increase on the prevalence of chronic-degenerative, among them, the dementias. The Alzheimer Disease (AD) is the most common form of dementia and has earned notoriety by its huge socioeconomic impact. Despite all efforts from the scientific community, until the present moment, there is no cure for the AD, neither approved treatments that prevent the symptoms progression. The pharmacons approved up to now for this infirmity - donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine - are limited to the delay of its evolution, giving only a partial and temporary improvement to the individual functional status. The objective of this work was review the actual pharmacological treatment of the AD and the future pharmacons in investigation. The most studied strategy has been blocking the proteolytic machinery, which produces the substance β A. The inhibition of β e γ -secretase pathways and the α -secretase pathway stimulation has been the most promising strategies. Another quite promising strategy is the inhibition of tau protein hyperphosphorylation, which searches the NFTs reduction. Recent studies, using cellular models, demonstrated that certain substances are capable of preclude the tau protein aggregation and even dissolve the already formed aggregates. New cholinergics in investigation include allosteric agonists from the muscarinic acetylcholine receptors and also agonists from certain subtypes of nicotinic receptors. Once the mytochondrial dysfunction and oxidative stress can perform a role on the DA development, there has been proposed much effort to demonstrate the therapeutic potential of antioxidants in the treatment of this disease. The natural active ingredients exploration from medicinal plants for the treatment of AD has attracted the substantial attention on the last years being target of many researches. Other therapeutic strategies in development include the use of nerve growth factor, phosphodiesterase-5 inhibitors, inhibition of receptor for advanced glycation end products, among others.

Key-words: Alzheimer Disease, Cholinesterase inhibitors, Memantine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Esquema da clivagem proteolítica da PPA pelas enzimas α , β e γ secretases	27
Figura 2 – Hidrólise da acetilcolina pela AchE.....	36

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3xTg-AD – Modelo de rato transgenico

Acetil-CoA – Acetil Coenzima A

Ach – Acetilcolina

AchE – Acetilcolinesterase

ApoE – Apolipoproteína E

ApoE3 – Alelo E3 do gene da Apolipoproteína E

ApoE4 – Alelo E4 do gene da Apolipoproteína E

APP – Proteína Precursora de Amilóide

BchE – Butirilcolinesterase

BACE1 – Enzima de clivagem de proteína precursora de amilóide em β -sítio

CDK5 – Quinase Dependente de Ciclina 5

ChAT – Colina Acetiltransferase

DA – Doença de Alzheimer

EHT0202 - Etazolato

FDA – Food and Drug Administration

Gama-GT – Gama Glutamil Transferase

GSK3 – Glicogen-sintase quinase 3

IACHe – Inibidores da Acetilcolinesterase

IL-1 – Interleucina 1

IL-12 – Interleucina 12

IL-18 – Interleucina 18

IL-6 – Interleucina 6

MEEM – Miniexame do Estado Mental

NFT – Emaranhados Neurofibrilares

NMDA – N-metil-D-aspartato

PRNP – Gene que codifica a proteína príon normal em humanos

PrPC – Proteína Príon

PSEN1 – Presenilina 1

PSEN2 – Presenilina 2

RA – Ácido Retinóico

RAR – Receptor do Ácido Retinóico

RAR- α – Receptor do Ácido Retinóico do tipo α

SNC – Sistema Nervoso Central

T4 – Tiroxina

TGO – Transaminase Glutâmico Oxalacética

TGP – Transaminase Glutâmico Pirúvica

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral do tipo α

TSH – Hormônio Tíreo-estimulante

β A – β -amilóide

β A40 – Fragmento de β -amilóide de 40 aminoácidos

β A42 – Fragmento de β -amilóide de 42 aminoácidos

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	09
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	10
1 INTRODUÇÃO	14
2 JUSTIFICATIVA.....	17
3 OBJETIVOS.....	19
3.1 Objetivo Geral.....	19
3.2 Objetivos Específicos	19
4 METODOLOGIA	20
4.1 Critérios de Inclusão	21
4.2 Critérios de Exclusão.....	21
5 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	22
5.1 A Doença de Alzheimer.....	22
5.1.1 Histórico	22
5.1.2 Epidemiologia.....	23
5.1.3 Sintomatologia.....	24
5.1.4 Patogênese	26
5.1.5 Diagnóstico.....	31
5.1.6 Tratamento	33

5.1.6.1 Bases da Terapia Colinomimética.....	34
5.1.6.2 Estratégias Terapêuticas Atuais.....	36
5.1.6.2.1 Anticolinesterásicos.....	37
5.1.6.2.2 Memantina.....	40
5.1.6.3 Perspectivas Futuras.....	41
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

A população mundial sofre por um rápido processo de envelhecimento relacionado com a ampliação absoluta e relativa da população idosa, e redução da fração jovem. Isso tem provocado, entre outras implicações, um aumento significativo na prevalência de doenças crônico-degenerativas, entre elas, as demências. "Demência" é um termo amplo que descreve uma variedade de doenças e condições que danificam as células do cérebro e prejudicam a função cerebral (GONÇALVES; CARMO, 2012; BACK, 2013; BARROS; GOMES JUNIOR, 2013; BRITO et al., 2013; CARNEIRO et al., 2013; DIAS et al., 2013; LUCAS et al., 2013; BURLÀ et al., 2014).

O Manual de Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (2000) define o termo demência como uma síndrome (causada por diversas doenças) caracterizada por prejuízo de um funcionamento cerebral, envolvendo memória e outra área cognitiva (linguagem, orientação, habilidades construtivas, pensamento abstrato, resolução de problemas e praxias), devendo ser severo o suficiente para interferir funcionalmente no desempenho social e/ou profissional (CORREIA, 2007).

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência e tem ganhado destaque pelo seu grande impacto sócio-econômico (STARLING, 2012; HERRERA-RIVERO et al., 2013; TALMELLI et al., 2013). Trata-se de uma doença neurodegenerativa de caráter crônico, progressivo e irreversível, que provoca extensa deterioração mental e declínio cognitivo, com amplo comprometimento das habilidades intelectuais, da memória, da orientação, do pensamento, da linguagem e do comportamento (SERENIKI; VITAL, 2008; DOMINGUES; SANTOS; QUINTANS, 2009; ARAÚJO; NICOLI, 2010; PAULA et al., 2012; ZIDAN et al., 2012; BACK, 2013; LEE; HAN, 2013; DOWNER, 2013; TALMELLI et al., 2013).

A grande maioria dos casos de DA é descrita em idosos acima de 65 anos de idade (MAYEUX; STERN, 2012;) e alguns estudos revelam que as mulheres são mais afetadas, numa proporção de 2:1, mas ainda não é conhecido se isto é devido a um fator genético ou porque as mulheres são mais prevalentes em populações de

idosos (CORREIA, 2007; DOMINGUES; SANTOS; QUINTANS, 2009; POVOVA et al., 2012; DIAS et al., 2013; GRINBERG et al., 2013; ALMEIDA; GOMES; NASCIMENTO 2014).

Essa doença foi descrita pela primeira vez em 1907 pelo médico alemão Alois Alzheimer (1864-1915) e em sua homenagem recebeu este nome (LEITE, 2008). Sua descrição foi feita com base em suas observações do quadro clínico de sua paciente, Sra. August Deter, que apresentava, por volta dos 51 anos de idade, sintomas de demência. Quatro anos e meio após o surgimento dos primeiros sintomas a paciente veio a óbito e seu exame *post mortem* demonstrou atrofia cerebral acentuada e a presença de depósitos extracelulares de proteínas e fibras retorcidas, entrelaçadas umas nas outras, no interior dos neurônios (INOUE; OLIVEIRA, 2004).

Essas alterações foram chamadas posteriormente de placas senis e emaranhados neurofibrilares (NFT), respectivamente, e são os principais marcadores histopatológicos da doença (CHAVES; FERREIRA, 2008).

Ao longo do tempo observou-se que existe um padrão geral de evolução da doença (CERQUEIRA, 2009). Seus primeiros sintomas surgem como discretas alterações de memória. Com o avançar da doença o indivíduo acometido perde gradativamente a habilidade de realizar as atividades da vida diária, até chegar à total incapacidade, tornando-se completamente dependente de outras pessoas para realização até mesmo das atividades mais simples, como caminhar, abrir uma porta, pentear os cabelos, alimentar-se, tomar banho ou vestir-se, ler e escrever, ou mesmo falar (MANSUR et al., 2005; MEDEIROS, 2007; RODRIGUES; GONTIJO, 2009; ARAÚJO; NICOLI, 2010; RIBEIRO, 2010; GONÇALVES; CARMO, 2012; ZIDAN et al., 2012; BACK, 2013; LUCAS; FREITA; MONTEIRO, 2013; BURLÁ et al., 2014).

Alterações psíquicas e comportamentais, tais como psicose, alterações do humor e do sono, agitação psicomotora e agressividade, estão presentes em até 75% dos casos, em algum estágio da evolução da demência, causando grande desgaste para os cuidadores, e necessitando de intervenções farmacológicas pontuais (FORLENZA, 2005).

A DA geralmente é dividida em três fases – leve, moderada e grave – de acordo com o grau de dependência do indivíduo e nível de comprometimento cognitivo (BOTTINO et al., 2002 apud VENEZIAN, 2010). É uma doença terminal que causa uma deterioração geral da saúde (OLIVEIRA et al., 2005).

Extensas pesquisas foram desenvolvidas ao longo de várias décadas no sentido de se descobrir a cura para este mal, no entanto, nenhuma obteve sucesso até hoje. O tratamento disponível atualmente limita-se tão somente a atrasar sua evolução ou tentar compensar as perdas com a amplificação das capacidades cognitivas ainda presentes ou menos afetadas, permitindo apenas uma melhora temporária do estado funcional do paciente.

Sendo assim, ressalta-se a importância do conhecimento detalhado das opções farmacológicas existentes e sob investigação, através de trabalhos que reúnam informações confiáveis e atuais, capazes de criar uma ampla compreensão sobre esse assunto, no sentido de fornecer uma orientação mais segura a profissionais de saúde e demais interessados, uma vez que a DA assume proporções cada vez maiores e leva a uma sobrecarga social e familiar.

2 JUSTIFICATIVA

A DA é a patologia neurodegenerativa mais freqüente associada à idade, tem um início insidioso e causa graves alterações cognitivas, sendo um dos problemas de saúde mais graves do mundo industrializado (GRATÃO, 2006; SERENIKI; VITAL, 2008; CERQUEIRA, 2009; DOZZA, 2012).

Com o envelhecimento progressivo da população mundial, o número de casos dessa doença vem aumentando de tal forma que esta passou a ser vista como um dos maiores problemas sociais e de saúde da atualidade.

Apesar de ser uma doença de predominância senil, essa questão deve preocupar também o público de qualquer idade, pois, num futuro próximo, esses números passarão a fazer parte das perspectivas de vida daqueles que hoje são ainda jovens (SAYEG, 2006 apud CASTRO, 2008). As estimativas de crescimento da prevalência de DA nas próximas décadas apontam para proporções epidêmicas em escala mundial (DINIZ; FORLENZA, 2008).

Com seu caráter degradante a DA avança para uma total deterioração das funções mentais, tornando o paciente incapaz de viver por seus próprios meios (LEITE, 2008). A necessidade de cuidados ininterruptos, o difícil manejo das manifestações comportamentais, somados às vivências dos laços emocionais, tanto positivos como negativos, vivenciados no convívio anterior à instalação da doença, provocam desgaste físico, mental e emocional no cuidador (LUZARDO; GORINI; SILVA, 2006 apud LOPES; CACHIONE, 2013; TALMELLI et al., 2013; BURLÁ et al., 2014) sendo, portanto, considerada uma doença familiar. Pavarini et al. (2008) relatam inclusive haver aumento de institucionalizações e maior mortalidade entre os cuidadores, em conseqüência da maior sobrecarga emocional.

Além disso, o impacto desastroso da doença sobre a vida dos pacientes e de seus familiares é acrescido de enorme custo financeiro para a sociedade (WHO,1997 apud ABREU, FORLENZA; BARROS, 2005).

O programa de ação em saúde mental da Organização Mundial da Saúde incluiu as demências como um grupo de doenças que merecem atenção prioritária.

A reunião da Assembléia Geral das Nações Unidas, em 2011, sobre prevenção e controle de doenças não comunicáveis, adotou uma declaração política que diz: *o ônus global e a ameaça das doenças não comunicáveis constituem um dos maiores desafios do desenvolvimento no século XXI*, e apontou que *doenças mentais e neurológicas, incluindo a doença de Alzheimer, são importante causa de morbidade e contribuem para o ônus global das doenças não comunicáveis* (BURLÁ et al., 2014)

A DA é apontada pelo relatório sobre a saúde mental no mundo, como um dos transtornos mentais de grande impacto negativo para a qualidade de vida dos indivíduos e famílias e que traz forte impacto econômico direto e indireto nas sociedades, associados à perda ocupacional, ao tratamento e à reabilitação dos pacientes (LIMA, 2008; OMS, 2001 apud PAVARINI et al., 2008).

Diante do exposto justifica-se a necessidade de elaboração de trabalhos que coliguem resultados obtidos em estudos recentes, de forma a sistematizar as possibilidades de tratamento farmacológico que estão atualmente em investigação e proporcionar esperança de um (futuro) tratamento curativo. Este trabalho contribuirá para o aprofundamento da discussão sobre este tema.

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Revisar o tratamento farmacológico atual da DA e os futuros fármacos em investigação.

3.2. Objetivos Específicos

- Fazer uma explanação sobre as principais características da DA, sua epidemiologia, sintomatologia, fisiopatologia e diagnóstico.

- Expor uma revisão dos principais agentes farmacológicos atualmente utilizados na terapia da DA.

- Realizar um levantamento bibliográfico sobre fármacos em desenvolvimento com potencial para tratar a DA, principalmente os que possam ter efeito modificador da doença.

- Reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre o tratamento farmacológico, atual e futuro, da DA, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento sobre este tema.

4 METODOLOGIA

O processo de revisão da literatura requer a elaboração de uma síntese pautada em diferentes tópicos, capazes de criar uma ampla compreensão sobre o conhecimento. A revisão da literatura é um primeiro passo para a construção do conhecimento científico, pois é através desse processo que novas teorias surgem, bem como são reconhecidas lacunas e oportunidades para o surgimento de pesquisas em um assunto específico (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011).

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa. Este método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo.

Esse tipo de revisão é a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, permitindo a inclusão de estudos experimentais e não-experimental para uma compreensão completa do fenômeno analisado. A ampla amostra, em conjunto com a multiplicidade de propostas, deve gerar um panorama consistente e compreensível de conceitos complexos, teorias ou problemas relevantes (SOUSA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para a construção da presente revisão integrativa, foi realizada uma extensa pesquisa da literatura em bases de dados eletrônicas para obtenção de artigos científicos, monografias, dissertações e teses que abordam a temática. A inclusão dos artigos se baseou na leitura do seu contexto integral.

A pesquisa foi realizada nas seguintes bases de dados e endereços eletrônicos de acesso livre e gratuito: *Scielo*, *Bireme*, Science Direct, Medscape, PubMed, *ScholarGoogle* e o Portal *CAPES*. Como estratégia de busca, utilizou-se os seguintes termos: Doença de Alzheimer, Alzheimer Disease, Tratamento farmacológico da Doença de Alzheimer, Treatment of Alzheimer Disease, anticolisterásicos, Memantina, Alzheimer Disease - Treatment perspectives.

4.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídos artigos originais, escritos em inglês ou português, publicados em bancos de dados confiáveis que abordem informações sobre a DA, suas características bioquímicas, seu tratamento atual e novos tratamentos em estudo. Utilizou-se também artigos de revisão.

Foram priorizados arquivos publicados nos últimos 10 anos (2004-2014), sendo também inclusos alguns artigos clássicos, que se mostraram imprescindíveis para o trabalho.

4.2 Critérios de Exclusão

Artigos que não abordem as idéias principais a serem expostas nessa revisão e não se enquadram nos critérios de inclusão.

5 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

5.1 A Doença de Alzheimer

5.1.1 Histórico

A DA foi descrita pela primeira vez em 1907, durante uma reunião da Sociedade dos Psiquiatras do Sudoeste Alemão em Tübingen, pelo psiquiatra e neuropatologista Alemão Alois Alzheimer (CIPRIANE et al., 2011; BRADLEY, 2004 apud PEREIRA, 2013). O médico alemão relatou o caso da Sra. August D., de 51 anos de idade, que foi levada à atenção médica devido a um quadro de delírio. Nos meses seguintes sua memória deteriorou rapidamente, e ela passou a apresentar paralisia, ataxia e desorientação espacial. A paciente faleceu quatro anos e meio após o início dos sintomas (OLIVEIRA; INOUYE, 2004; SILVA, 2009).

Ao realizar a autópsia, o Dr. Alois Alzheimer descobriu que no cérebro da paciente existiam lesões nunca antes observadas (LEITE, 2008). Ele examinou o seu cérebro em detalhe e pode verificar as manifestações histológicas que hoje estão associadas à DA: perda massiva de neurônios e presença de placas de amilóide (ou placas senis) e de NFT (PEREIRA, 2013). Nessa altura não fazia a mínima idéia de que esta doença, que mais tarde levaria seu nome, seria um dos grandes problemas de saúde pública e um dos grandes desafios da medicina nesse início de novo milênio (LEITE, 2008).

Os achados de Alzheimer contribuíram significativamente para a investigação de aspectos inerentes a doença, como quadro clínico e progressão dos sintomas, anatomopatologia e a correlação entre estes (SILVA, 2009). No entanto, a causa da doença é ainda desconhecida e, por enquanto, não há chances de cura, apenas sabe-se que há uma diminuição dos níveis de acetilcolina que causam a morte dos neurônios, e com o aumento da idade uma proteína chamada β -amilóide (β A) acaba aumentando, causando a morte dos neurônios e dificultando a memória (Abraz, 2012 apud BACK, 2013).

5.1.2 Epidemiologia

A DA é a causa mais frequente de demência no mundo (MAYEUX; STERN, 2012; CORBETT; WILLIAMS; BALLARD, 2013; SMID et al., 2013; HERRERA-RIVERO et al., 2013; TALMELLI et al., 2013; BURLÀ et al., 2014). Em alguns países é considerada como uma epidemia (LOPES; CACHIONE, 2013).

A idade é indiscutivelmente o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da DA e contribui para que a doença constitua um problema de Saúde Pública de grande impacto nas próximas décadas (RODRIGUES; GONTIJO, 2009; PALMER, 2011; FERREIRA; MASSANO, 2013; PEREIRA 2013). Sua prevalência aumenta exponencialmente com a idade, revelando marcado aumento após os 65 anos de idade (MAYEUX; STERN, 2012).

Afeta cerca de 75% das mais de 35 milhões de pessoas no mundo com demência e a expectativa é que essa prevalência duplique a cada vinte anos. Assim, estima-se que em 2050, 115 milhões de pessoas vão estar afetadas pela doença (POVOVA et al., 2012; CORBETT; WILLIAMS; BALLARD, 2013; BURLÁ et al., 2014).

Um estudo brasileiro identificou uma prevalência de 7,1% para qualquer tipo de demência nos idosos, e 54% dos casos foram DA. No Brasil, o sexo feminino também tem sido identificado como o mais afetado pela DA. Almeida et al. (2014) em uma revisão da literatura brasileira encontraram uma prevalência de demência que varia de 5,1% a 19% em São Paulo, o que pode indicar que este estado tem uma prevalência mais próxima ao de países desenvolvidos do que a prevalência em outras regiões do Brasil.

Dois fatores contribuem para a dificuldade em estabelecer as taxas de incidência precisas da DA: (1) determinar a idade de início, e (2) a definição de uma população livre de doenças. No entanto, estudos ilustram o aumento consistente nas taxas de incidência com a idade de cerca de 0,5% ao ano entre os indivíduos com idades entre 65-70 a aproximadamente 6-8% para indivíduos com mais de 85 anos de idade. O aumento rápido na frequência da DA com o envelhecimento, associado

à longa duração da doença, é um dos grandes responsáveis pela elevada prevalência mundial desta enfermidade (MAYEUX; STERN, 2012).

5.1.3 Sintomatologia

A DA apresenta uma grande diversidade de comportamentos e sintomas, sendo que os primeiros sintomas a surgir, usualmente após os 65 anos, são os défices na capacidade de memória (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005; STARLING, 2012; LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013).

Por tratar-se de uma doença de evolução progressiva, a DA é classificada em três fases (leve, moderada e grave), de acordo com o comprometimento cognitivo e a independência do indivíduo (CARVALHO, 2006).

Na fase leve, o paciente apresenta declínio significativo do desempenho de tarefas instrumentais da vida diária, mas ainda é capaz de realizar muitas tarefas de forma independente. O paciente demonstra dificuldade em pensar com clareza, tende a cometer lapsos e a se confundir facilmente, além de apresentar queda em seu rendimento funcional em tarefas complexas. Observa-se tendência ao esquecimento de fatos recentes e dificuldade para registrar novas informações (ABREU, FORLENZA; BARROS, 2005; CARVALHO, 2006).

O problema é posteriormente agravado com dificuldades concomitantes com a atenção. A orientação no tempo não é muito afetada neste estágio, mas os pacientes começam a mostrar indícios de desorientação no espaço (OLIVEIRA et al., 2005; CASTRO, 2008). Esses danos gradualmente envolvem outros comprometimentos cognitivos, como a capacidade de julgamento, cálculo, capacidade de abstração e habilidades visuoespaciais (ZIDAN et al., 2012). A comunicação pode estar alterada nos primeiros estádios da doença (CARVALHO, 2006; CASTRO, 2008).

Na fase moderada, o comprometimento intelectual é maior e o paciente passa a necessitar de assistência para realizar tanto as atividades instrumentais como as atividades básicas do dia a dia (BOTTINO et al., 2002). Em resultado disto, tornam-

se cada vez mais dependentes de terceiros. Os problemas de memória acentuam-se, com predomínio de afecção para a recordação de eventos recentes e afastados, embora a memória para acontecimentos distantes permaneça intacta por mais tempo. Torna-se mais difícil interpretar os estímulos (tato, paladar, visão e audição). Os pacientes vão tendo cada vez menos estabilidade em sua postura corporal. Os problemas de linguagem surgem mais marcados, incluindo a incapacidade para compreender a palavra falada e escrita, assim como a dificuldade em falar e escrever. Neste estágio é comum que os pacientes repitam constantemente as mesmas palavras ou frases (OLIVEIRA et al., 2005).

Na fase grave da DA o indivíduo acaba por perder a capacidade de viver de modo independente (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005): torna-se incapaz de desempenhar atividades da vida diária (trabalho, lazer, vida social) e de cuidar de si mesmo (FORLENZA, 2005). Fica acamado necessitando de assistência integral. Nessa fase, o paciente pode apresentar dificuldades de deglutição, sinais neurológicos (p.ex: mioclonias e crises convulsivas). Além disso, perde gradualmente a capacidade de falar. Vai deixando de sorrir ou acenar. Torna-se incontinente e totalmente passivo na alimentação e na higiene (BOTTINO, 2002; GONÇALVES, 2009; RODRIGUES; GONTIJO, 2009; STARLING, 2012).

É necessário salientar que estes sintomas variam de doente para doente, não devendo proceder-se a generalização do quadro (LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013).

Um impasse contemporâneo é diferenciar as alterações cognitivas próprias do envelhecimento normal das manifestações das fases iniciais dos transtornos demenciais, particularmente DA (DINIZ; FORLENZA, 2007).

A progressão dos sintomas pode sofrer grandes variações, no entanto o agravamento progressivo dos sintomas ocorre de forma gradual e contínua. A sobrevida média dos pacientes após o diagnóstico inicial é de 7 a 15 anos, podendo chegar a 20 anos (CERQUEIRA, 2009; CARAMELLI-CARVALHO, 2011 apud STARLING, 2012; TALMELLI et al., 2013; BURLÁ et al., 2014).

Em seu estudo Baldaçara et al. (2011) cita o cerebelo como uma estrutura “secundariamente” afetada pela DA. Estes autores afirmam haver atrofia cerebelar,

mesmo em estágios iniciais da doença (em oposição a publicações anteriores em que os autores afirmam que tal característica somente poderia ser observada em estágios avançados de demência) sem, no entanto, a presença de nenhuma alteração histopatológica/neurofibrilar relevante. As possíveis razões para a redução do volume do cerebelo na demência incluem fatores vasculares, toxinas (por exemplo, demência alcoólica), e envelhecimento normal. Neste estudo, observou-se correlações entre a redução do volume cerebelar e declínio cognitivo em pacientes com DA e que a magnitude da atrofia cerebelar se correlaciona fortemente com a duração e estágio da doença.

5.1.4 Patogênese

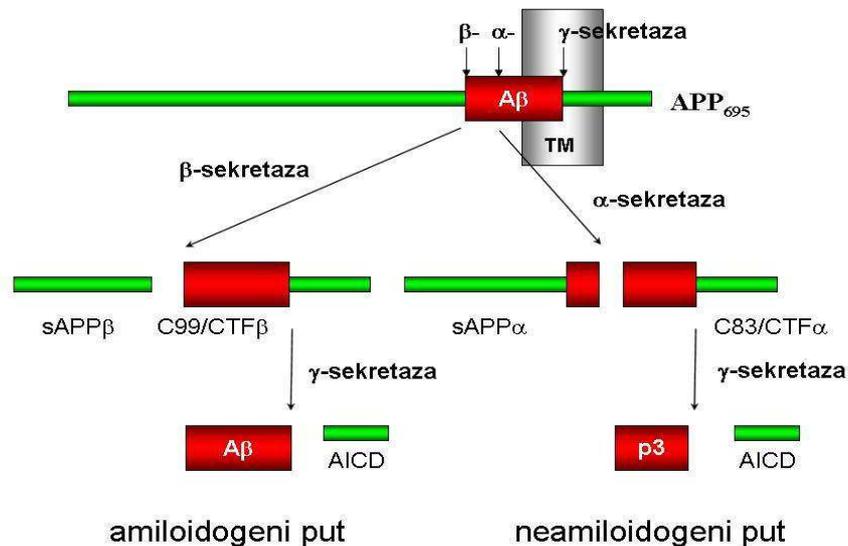
A DA tem duas importantes características neuropatológicas: o acúmulo de β A em placas extracelulares (placas senis) e a presença de NFT intracelulares, cuja principal composição é a proteína *tau* hiperfosforilada (CORBETT; WILLIAMS; BALLARD, 2013; GONÇALVES et al., 2013).

A etiopatogenia da DA decorre principalmente dos efeitos deletérios destas alterações, que convergem, em última instância, para perda de células neuronais e degeneração sináptica intensas. Este processo ocorre em áreas do cérebro particularmente vulneráveis, tais como os responsáveis pela memória e cognição, ou seja, o córtex límbico e de associação, e de alguns núcleos subcorticais com grandes projeções corticais (FORLENZA, 2005; BALDAÇARA et al., 2011; ALVES et al., 2012; PEREIRA, 2013).

Apesar da extensa literatura sobre placas amilóides, sua origem precisa, modo de formação e contribuição específica na patogênese da DA permanecem controversos (NAGELE et al, 2004). É descrito na literatura que as placas senis resultam do metabolismo anormal da Proteína Precursora de Amilóide (APP), conduzindo à formação de agregados do peptídeo β A (GRATÃO, 2006) e são a característica neuropatológica mais investigada associada com a DA, apesar de terem sido detectados em tecidos cerebrais não-dementes de controles pareados por idade (ANDREA; COLE; ARD, 2004). Essas placas são lesões extracelulares

constituídas por um núcleo de peptídeos β A agregados, rodeado por neurites dilatadas, microglia ativada e astrócitos reativos (DOWNER, 2013), e podem apresentar-se sob diferentes formas e tamanhos.

O principal componente das placas no cérebro humano é o amiloide β A42, um fragmento de peptídeo de 42 aminoácidos derivada da clivagem proteolítica sequencial da PPA, uma proteína transmembranar encontrada na maioria das células (estando a parte β A parcialmente integrada nas membranas celulares). A PPA pode sofrer proteólise intramembranosa regulada por enzimas denominadas α , β e γ secretases, em duas vias – a via não amiloidogênica e a via amiloidogênica (CERQUEIRA, 2009; HERRERA-RIVERO et al., 2013; PEREIRA, 2013). A toxicidade resultante dos fragmentos depende do tipo de enzima envolvida no processo.



Fonte: <http://www.irb.hr/Istrazivanja/Zavodi-i-centri/Zavod-za-molekularnu-medicinu/Laboratorij-za-molekularnu-neurofarmakologiju/Grupa-za-istrazivanje-neurodegenerativnih-bolesti>.

Figura 1: Esquema da clivagem proteolítica da PPA pelas enzimas α , β e γ secretases.

Na via não amiloidogênica, mediada pela α -secretase, a clivagem ocorre entre os resíduos 16 e 17 da PPA produzindo segmentos solúveis e não neurotóxicos. A clivagem sucessiva pelas β e γ -secretase, na via amiloidogénica, produz a β A, a qual é neurotóxica (ALMEIDA, 2011; PEREIRA, 2013).

Os depósitos de β A ativam a micróglia, o maior componente inflamatório cerebral, levando a produção/liberação de 2 fatores: fator estimulador dos macrófagos, que volta a estimular a ativação da micróglia; ativadores do complemento (proteases). Isso provoca reações inflamatórias e oxidativas que conduzem à processos inflamatórios crônicos e, conseqüente, morte neuronal, e à conversão das placas senis em neuríticas. Nesse contexto, a presença de inflamação maciça das células e citocinas pró-inflamatórias são uma característica clássica da DA (ANDREA; COLE; ARD, 2004; FORLENZA, 2005; CERQUEIRA, 2009; TUPPO; ARIAS, 2004). Estes dados sugerem claramente que β A desempenha um papel na etiologia da DA.

Há evidências de que β A endógeno tem uma série de funções fisiológicas, incluindo a plasticidade sináptica e a memória, no entanto esses efeitos são alcançados pela forma monomérica do β A (GONCALVES et al., 2013).

Os NFTs são resultado do colapso do citoesqueleto neuronal, decorrente de sua desestruturação em função da fosforilação exacerbada da proteína *tau*.

A proteína *tau*, com localização axonal, é necessária para a organização e estabilização dos microtúbulos exercendo normalmente um papel vital no sistema de “turnover” de microtúbulos intracelulares que carregam moléculas e organelas na célula. Nos neurônios que sofrem degeneração a proteína *tau* associada aos microtúbulos torna-se anormalmente hiperfosforilada, originando uma proteína *tau* patológica que se acumula no interior dos neurônios na forma de filamentos emaranhados helicoidais pareados. A hiperfosforilação deve-se ao desequilíbrio entre a ação de cinases (GSK-3, CDK5) e de fosfatases (PP-1, PP-2a) que torna esta proteína insolúvel. Em conseqüência, a mesma deixa de se ligar aos microtúbulos interrompendo as suas funções normais, o que resulta em anomalias do transporte axonal, da transmissão sináptica e do citoesqueleto. Nutrientes e outros suprimentos essenciais não conseguem mais se movimentar através das

células, as quais acabam morrendo. O possível papel da *tau* na demência teve maior destaque com a descoberta de mutações do gene para a *tau* no cromossoma 17 (MEDEIROS, 2007; CHAVES; FERREIRA, 2008; DOMINGUES; SANTOS; QUINTANS, 2009; FERREIRA; MASSANO, 2013).

Alguns grupos de neurônios são preferencialmente afetados pelos emaranhados na DA. Eles frequentemente ocorrem em áreas do hipocampo que são envolvidas no processamento de experiências anteriores para armazenar como memória permanente. Os neurônios do prosencéfalo que fornecem a maioria da inervação colinérgica são proeminentemente afetados (ALMEIDA, 2011).

Estas alterações ocorrem, desde o início da doença, em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro para-hipocampal, consideradas estruturas essenciais para os processos de memória. Com a evolução da doença, o processo degenerativo se espalha para o neocórtex de associação, atingindo áreas cerebrais responsáveis por outros processos cognitivos (FORLENZA, 2005). As vias neurais pertencentes ao sistema colinérgico e suas conexões são preferencialmente atingidos (GRATÃO, 2006).

As clássicas placas neuríticas são estruturas esféricas que consistem num núcleo de uma proteína fibrosa denominada amilóide, que está rodeada por terminações nervosas distróficas – neurites (CERQUEIRA, 2009).

A interação patológica entre β A42 e proteína *tau* e sua contribuição relativa para a neurodegeneração, sináptica e perda neuronal têm sido amplamente estudados, mas até o momento ainda não foram completamente elucidados (ALVES et al., 2012). Outro fator que complica ainda mais a resolução destas questões é a desconcertante variedade de morfologias das placas amilóides observadas em todo o cérebro das pessoas atingidas por esta doença devastadora (NAGELE et al, 2004).

Uma minoria de pacientes com DA (predominantemente aqueles com início antes dos 65 anos de idade) têm uma forma familiar da doença que é em grande parte atribuível a mutações em três genes: proteína precursora amilóide (APP), presenilina 1 (PSEN1), ou a presenilina 2 (PSEN2). No entanto, na maioria (mais de 95% dos casos) a doença não segue herança mendeliana (AVRAMOPOULOS, 2009).

apud PALMER, 2011; CARAMELLI, 2013). Todas as mutações que se tem conhecimento na DA familiar estão associadas com o processamento proteolítico anormal da APP, que leva a aumento da produção de β A42, o mais abundante componente das placas amilóides (ALMEIDA, 2011).

Entre os polimorfismos que foram exploradas em relação a DA, a homozigose para metionina no códon 129 do gene que codifica a proteína príon normal em humanos (PRNP), localizado no braço curto do cromossomo 20, tem sido associado com um aumento de 1,3 do risco de desenvolver a doença, em populações de origem caucasiana, em comparação com heterozigotos (isto é, metionina/valina), de acordo com uma meta-análise. No entanto, estes resultados não foram confirmados por outros investigadores (ARAÚJO, 2013; CARAMELLI, 2013).

Doenças prionicas humanas, embora muito raras, compartilham algumas características neuropatológicas com a DA, especialmente a acumulação de proteínas deformadas - proteína príon (PrPC) e β -amilóide respectivamente - no tecido cerebral (SMID et al., 2013).

Foi sugerido que a PrPC parece funcionar como um receptor para os oligómeros β amilóide, e esta interacção poderia mediar a neurotoxicidade característica de patologia da DA, levando a falha sináptica e declínio cognitivo (CARAMELLI, 2013). Embora ainda existam controvérsias, tais achados trouxeram novo interesse para a associação de DA e PrPC (SMID et al., 2013).

Em um estudo realizado por Smid et al. (2013), os autores não encontraram qualquer associação entre o polimorfismo do códon 129 do gene PRNP e a DA, tanto em pacientes com DA de início precoce como tardio. Este resultado está em linha com a maioria dos estudos realizados até o momento.

Além desses, vários outros mecanismos de neurodegeneração têm sido propostos, incluindo a disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, processos inflamatórios, disfunção neurovascular, fatores genéticos e ambientais e apoptose, embora seu mecanismo exato ainda seja incógnito. Contudo, é improvável que as hipóteses de amilóide e de *tau* sejam completamente incorretas, em vez disso elas provavelmente representam aspectos de um processo mais complexo que conduz a mudança neurodegenerativa no cérebro. A hipótese do “gatilho desconhecido”

postula que algum fator desconhecido desencadeia neurodegeneração, direta e indiretamente através da formação de placas e emaranhados (PALMER, 2011; ALVES et al., 2012; FERREIRA: MASSANO, 2013).

O fator de risco genético mais influente para o desenvolvimento da forma não familiar (esporádica) da DA é variação alélica do gene da apolipoproteína E (*ApoE*). A posse de um alelo APOE4 aumenta drasticamente o risco de desenvolver a doença, em comparação com a presença de outros alelos ApoE (ApoE2 e ApoE3), pois a presença do alelo E4 está ligado a uma deposição mais rápida da β A no córtex cerebral dos doentes de Alzheimer. Entretanto, herdar uma ou duas cópias do gene não é garantia de que o indivíduo desenvolverá a doença (CRAMER et al., 2012; LACLAIR et al., 2013).

É unanimidade entre os autores a percepção de que não existe uma causa única e específica para a DA, mas um efeito aditivo de múltiplos fatores, e por isso denomina-se a DA como uma patologia multifatorial.

Todavia, apesar dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes não estarem completamente esclarecidos, estão propostas múltiplas terapêuticas, que apresentam resultados promissores na modificação da história natural da doença (CERQUEIRA, 2009).

5.1.5 Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da DA só é obtido por exame microscópico *post mortem* do tecido cerebral. No entanto, os médicos podem realizar o diagnóstico de “possível” ou “provável”, não havendo assim a necessidade de esperar até a morte para se saber, com certeza, o que esta provocando os sintomas e comportamentos observados (CASTRO, 2008; LUCAS; FREITAS; MONTEIRO, 2013; BACK, 2013).

Esse diagnóstico é baseado na observação do quadro clínico compatível e na exclusão de outras causas de demência por meio de exames laboratoriais e de neuroimagem estrutural. Vários instrumentos clínicos são utilizados para se chegar ao diagnóstico, como, uma história médica completa, testes para avaliar a memória

e o estado mental, avaliação do grau de atenção e concentração das habilidades em resolver problemas e nível de comunicação (CASTRO, 2008).

O Miniexame do Estado Mental (MEEM) é frequentemente utilizado na avaliação da função cognitiva. Trata-se de um teste cognitivo de fácil aplicabilidade e especificidade, através do qual se avaliam a orientação têmporo-espacial, atenção e cálculo, registro de três palavras, capacidade de retenção, linguagem e habilidade psicomotora (CORREIA, 2007).

Os exames subsidiários recomendados em nosso meio são: hemograma completo, concentrações séricas de uréia, creatinina, tiroxina (T4) livre, hormônio tireo - estimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP, Gama-GT), vitamina B12 e cálcio, reações sorológica para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para HIV. Exame do LCR indicado na investigação de demência de início pré-senil (antes dos 65 anos), apresentação ou curso clínico atípicos, hidrocefalia comunicante, e ainda qualquer evidência ou suspeita de doença inflamatória ou infecciosa do Sistema Nervoso Central (SNC). Tomografia Computadorizada (ou preferentemente Ressonância Magnética, quando disponível) deve ser realizada sempre, com a finalidade principal de excluir outras possibilidades diagnósticas, além de co-morbidades (NITRINI et al., 2005).

A Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único não é recomendado rotineiramente, mas, quando disponível, pode dar suporte ao diagnóstico de DA ou auxiliar no diagnóstico diferencial com outras causas de demência, especialmente outras formas de demência degenerativa como a demência frontotemporal ou a degeneração córtico-basal. O Eletroencefalograma é recomendado como método auxiliar, especialmente quando o diagnóstico permanecer aberto após as avaliações clínicas iniciais, situação em que a Eletroencefalografia Quantitativa também pode ser útil (NITRINI et al., 2005).

Em uma meta-análise realizada por Swardfager et al. esses autores constataram haver concentrações significativamente maiores das citocinas pró-inflamatórias de IL-6, TNF- α , IL-1, IL-12 e IL-18 no sangue periférico de indivíduos com AD em comparação com indivíduos controle. Essa evidência foi particularmente forte para a IL-6, IL-12 e IL-18. Porém o significado clínico de elevações de citocinas continua a ser um assunto de debate e medidas periféricas são limitados no sentido

de que eles podem não refletir especificamente atividade inflamatória dentro do centro sistema nervoso central (SWARDFAGER et al, 2010).

5.1.6 Tratamento

A descoberta e desenvolvimento de neuroprotetores terapêuticos para DA é altamente dependente da compreensão da base biológica da sua etiologia e patogenia. Embora nosso entendimento esteja longe de ser completo, grandes avanços foram feitos nas últimas décadas (PALMER, 2011).

Apesar de todos os esforços da comunidade científica, até o presente momento não existe cura para a DA e nem medicamentos aprovados que impeçam a progressão dos sintomas. Os fármacos até agora aprovados para esta enfermidade limitam-se ao atraso da sua evolução, conferindo apenas uma melhoria parcial e temporária do estado funcional do indivíduo (CERQUEIRA, 2009; BURLÁ et al., 2014).

O tratamento da DA envolve estratégias farmacológicas e intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares em relação ao cuidado (LIMA, 2008).

Ao cuidar do portador de Alzheimer, o profissional responsável não deve apenas centrar-se na terapêutica farmacológica, sendo importante a associação com as medidas não farmacológicas, destacando, assim, um acompanhamento multiprofissional, que prestará de forma integral uma assistência ao portador da DA e, conseqüentemente, aos seus cuidadores (DOMINGUES; SANTOS; QUINTANS, 2009).

No que diz respeito ao tratamento farmacológico, têm sido desenvolvidas múltiplas substâncias psicoativas com o intuito de preservar e restabelecer as funções cognitivas, comportamentais e funcionais do doente de Alzheimer (CERQUEIRA, 2009).

A falta de comprovação das causas que levam ao desenvolvimento da DA e muitos mecanismos ainda não elucidados na progressão da doença dificultam o

desenvolvimento de um fármaco que consiga alterar o curso da doença (CHAVES; FERREIRA, 2008).

Para o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovar um fármaco para uso no tratamento da DA, esse fármaco tem que exercer um efeito benéfico sobre o desempenho cognitivo baseado em uma medida global de funcionamento ou uma avaliação de atividades de vida diária em pelo menos dois ensaios clínicos da DA, bem conduzidos (FARLOW; CUMMINGS, 2007).

Os principais fármacos aprovados atualmente para o tratamento específico da DA são os Inibidores da Acetilcolinesterase (IChE), cuja base fisiopatológica assenta no déficit colinérgico, e o mecanismo de ação visa aumentar a disponibilidade sináptica da acetilcolina (ACh) pela inibição das suas enzimas catalíticas, acetil e butirilcolinesterase (CERQUEIRA, 2009).

5.1.6.1 Bases da Terapia Colinomimética

A acetilcolina (ACh) é um mediador químico de sinapses no sistema nervoso central, no sistema nervoso periférico e também na junção neuromuscular. A ACh, seus receptores e o aparato enzimático responsável por sua síntese e degradação constituem o sistema de neurotransmissão colinérgica (VENTURA, et al., 2009).

Esse neurotransmissor é sintetizado a partir da colina e da acetil coenzima A (acetil-CoA) através da ação da colina acetiltransferase (ChAT). A hidrólise do transmissor é realizada pela enzima acetilcolinesterase (AChE). A AChE é encontrada nas terminações nervosas está ancorada à membrana plasmática (SWAROWSKY, 2009).

Os receptores da ACh são classificados em muscarínicos e nicotínicos, sendo os primeiros pertencentes à família de receptores metabotrópicos (acoplados a Proteína G) e os últimos a dos ionotrópicos (tipo canal iônico).

O sistema colinérgico é complexo, multifuncional, responsável por muitas funções celulares, incluindo o armazenamento e a recuperação de itens na memória,

resposta emocional e processos de pensamentos superiores (CHAVES; FERREIRA, 2008).

Na DA ocorrem alterações em diferentes pontos das vias colinérgicas. De um modo relativamente precoce há acometimento e perda neuronal no *nucleus basalis* de Meynert, que é o responsável e a fonte produtora da enzima ChAT. Isso leva a perda de ChAT e conseqüente redução na capacidade de síntese da ACh. Adicionalmente, e já nas fases iniciais da DA, ocorre perda de receptores nicotínicos (VALE et al., 2011; ALMEIDA, 2011). O resultado final é uma redução na atividade colinérgica. Dessa forma, o aumento da neurotransmissão colinérgica constitui o mecanismo fundamental dos fármacos utilizados para seu tratamento.

Considerando as evidências experimentais referidas acima, pode-se pensar na possibilidade de que parte dos sintomas da DA decorra deste déficit, e que, portanto, sua correção poderia trazer melhora clínica (VALE et al., 2011).

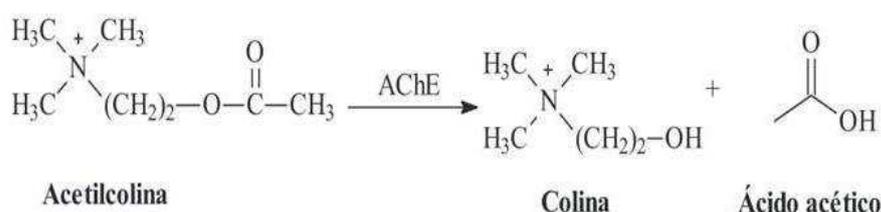
O conhecimento desse sistema, principalmente das vias de sinalização intracelular que se iniciam pela ativação dos receptores colinérgicos, tem sido utilizado no desenvolvimento de novos tratamentos para síndromes neurológicas e psiquiátricas, incluindo a DA (VENTURA, et al., 2009).

A atividade e permanência da ACh na fenda sináptica são reguladas pela hidrólise catalisada pela AChE. O fundamento da hipótese colinérgica está relacionado à capacidade de fármacos potencializadores da função colinérgica central induzirem melhora do perfil cognitivo da doença (LIMA, 2008; ALMEIDA, 2011).

Estudos e métodos que levam ao aumento da neurotransmissão colinérgica são extremamente importantes para a busca de substâncias com potencial terapêutico contra doenças neurodegenerativas que possuem neurotransmissão colinérgica diminuída, como na DA (BERTÉ, 2009).

5.1.6.2 Estratégias Terapêuticas Atuais

A AChE é uma hidrolase extremamente competente que tem por função catalisar rápida e eficientemente a hidrólise da Ach, desativando-a. Ela pertence à família das α/β hidrolases. Objetivando a otimização da atividade colinérgica, os tratamentos atuais para DA nos estágios leves a moderados consistem na inibição dessa enzima pelos IChE, aumentando assim a disponibilidade do neurotransmissor no cérebro (CHAVES; FERREIRA, 2008; ALMEIDA, 2011). Pode haver também alguma inibição da butirilcolinesterase (BChE), sendo que esta não é seletiva e hidrolisa não só a Ach, mas também outros ésteres de colina. O papel de BChE em seres humanos não é completamente compreendido, embora a sua inibição pode contribuir para a eficácia no tratamento da DA (TSUNO, 2009).



Fonte: Santos et al., 2007.

Figura 2: Hidrólise da acetilcolina pela AchE.

Este grupo de fármacos beneficia discretamente a cognição bem como as alterações não cognitivas da doença (CERQUEIRA, 2009). Diversos estudos têm demonstrado efeito dose-dependente.

A memantina por sua vez é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) licenciado para o tratamento da DA nos estados moderado a grave (CORBETT; WILLIAMS; BALLARD, 2013).

Embora estes tratamentos sejam extremamente valiosos no tratamento dos sintomas, há uma necessidade urgente de desenvolver melhores tratamentos mais eficazes destinadas a modificar o processo da doença. Para conseguir isso, é

imprescindível que haja uma melhor compreensão dos mecanismos exatos da doença ainda desconhecidos, para que se possa direcionar o foco dos novos medicamentos (CORBETT; WILLIAMS; BALLARD, 2013).

5.1.6.2.1 Anticolinesterásicos

Os inibidores da colinesterase usados para o tratamento da DA variam em seus perfis farmacológicos e afinidades para AChE e BChE (TSUNO, 2009). A busca por esses fármacos data de mais de três décadas, com o uso de fisostigmina. A fisostigmina foi o primeiro inibidor da AChE utilizado no tratamento da DA, mas o uso crônico da droga tornou-se inviável por dois motivos: a meia vida curta implica em administração frequente e sua ação periférica leva a efeitos colaterais, como náuseas, vômitos e dor abdominal (MINETT; BERTOLUCCI, 2000; VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; FURLAN, 2004; VALE, 2011).

Investigações posteriores mostraram que outro inibidor das colinesterases, a tetrahydroaminoacridina (tacrina), poderia trazer melhora a pacientes com DA (VALE, 2011)

.A Tacrina, pertencente ao grupo das acridinas, é um inibidor reversível da AChE. Aprovada em 1993 pela FDA, foi o primeiro fármaco inibidor de colinesterase usado em larga escala no tratamento da DA. O estudo que levou à sua aprovação comparava um grupo placebo com um grupo tratado por doses máximas de 160 mg/dia durante 30 semanas, onde observou-se melhora cognitiva significativa do grupo tratado em relação ao placebo. Entretanto apesar do relato inicial muito promissor, tentativas subseqüentes não o foram, e considerável preocupação foi levantada sobre sua hepatotoxicidade, observada em 30% a 50% dos casos, além de outros vários efeitos secundários periféricos, que foram atribuídos a sua falta de seletividade para AChE. (MINETT; BERTOLUCCI, 2000; INOUYE; OLIVEIRA, 2004; CERQUEIRA, 2009; PEREIRA, 2013). Esta é uma droga que caiu em desuso com o advento de novos IACHes (VALE et al., 2011).

Atualmente os três fármacos inibidores da colinesterase aprovados para a DA leve a moderada são: Donepezil, Rivastigmina e Galantamina. Estes são inibidores seletivos e reversíveis da AChE relativamente bem tolerados pelos pacientes, seletivos para o SNC e de meia-vida mais longa. São considerados IChE de segunda geração, apresentam propriedades farmacológicas sobreponíveis e estão bem documentados em múltiplos estudos sobre DA leve a moderada (VIEGAS JUNIOR; BOLZANI; FURLAN, 2004; LEITE, 2008; CERQUEIRA, 2009; PEREIRA, 2013). Recentemente tal tratamento foi estendido a pacientes com DA severa (CHU, 2012).

O Donepezil é um derivado piperidínico que foi desenvolvido com o objetivo de superar as desvantagens da tacrina, e posteriormente aprovado pelo FDA para o tratamento da DA. É altamente seletivo para a AChE, com uma afinidade significativamente inferior para a BChE, com consequente diminuição dos efeitos secundários. Essa alta seletividade deve-se ao fato de a ligação desse fármaco com a enzima AChE ser extremamente dependente da interação com resíduos de aminoácidos presentes na mesma, mas ausentes na BChE (LEITE, 2008; ALMEIDA, 2011).

No que concerne a farmacocinética, o donepezil é bem absorvido por via oral independentemente da ingestão simultânea de alimentos. Atinge o pico de concentração plasmática 3 a 4 horas após ingestão oral e sofre um extenso metabolismo hepático de primeira passagem, pelas isoenzimas do citocromo P450 2D6 e 3A4. Aproximadamente 11-17% do fármaco é excretado inalterado na urina, assim como a maioria de seus metabolitos. O volume de distribuição é maior em idosos do que nos voluntários mais jovens. Sua taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de cerca de 96%. Seus principais efeitos adversos ocorrem no trato gastrointestinal, resultando em náuseas, vômitos ou diarreia, e podem ser atribuídos à ação colinérgica periférica do fármaco. A ocorrência desses eventos é mais pronunciada nas primeiras semanas após o início do tratamento (LEITE, 2008; TSUNO, 2009).

A Rivastigmina é um composto do tipo carbamatos que inibe sensivelmente tanto a AChE quanto a BChE, com seletividade para o hipocampo e o córtex cerebral. Quanto à sua farmacocinética, a rivastigmina é rápida e completamente

absorvida, atingindo a concentração plasmática máxima em uma hora após administração oral. A administração simultânea com alimentos atrasa sua absorção em 90 minutos, liga-se fracamente às proteínas plasmáticas (cerca de 40%) e atravessa rapidamente a barreira hemato-encefálica. É o único fármaco sem envolvimento de isoenzimas do citocromo P450 no metabolismo, podendo, por isso, minimizar as interações farmacológicas. Muitos ensaios clínicos sugerem que a Rivastigmina tem um efeito significativo na cognição, na memória e na práxis (LEITE, 2008).

A inibição das colinesterases pela rivastigmina é classificada como pseudo-irreversível, uma vez que ocorre dissociação temporal entre seus parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos: a interação da enzima com a rivastigmina, na fenda sináptica, leva à formação de um produto de clivagem fenólico com atividade farmacológica mínima e rápida excreção, e de um complexo carbamilado com a enzima, que impede a hidrólise da acetilcolina, por inibição competitiva e duradoura, porém reversível. Com isso, os efeitos inibidores perduram após a eliminação da droga-mãe e seus metabólitos, reduzindo assim os riscos de interações medicamentosas (FORLENZA, 2005). A excreção renal dos metabólitos é a principal via de eliminação, sendo eliminados 90% em 24 horas (LEITE, 2008).

A Galantamina também é um anticolinesterásico utilizado no tratamento da DA. É um alcalóide natural da família dos lírios, em particular na espécie *Galanthus nivalis*. Desde sua descoberta, ela tem sido testada em várias aplicações neurológicas. É um inibidor específico, competitivo e reversível da AChE. Esse medicamento possui um duplo mecanismo de ação, o qual, além de inibir a AChE também é capaz de modular alostericamente os receptores nicotínicos, potencializando deste modo a transmissão colinérgica. É absorvida rápida e completamente após administração oral e o pico de concentração plasmática é atingido uma hora depois. A meia-vida plasmática de 8 horas acarreta a necessidade de 2 tomadas diárias. O significado clínico da modulação nicotínica no tratamento da DA não está completamente elucidado, mas as evidências indicam que o efeito sobre o receptor de fato também desempenha um papel na melhoria cognitiva (LEITE, 2008; SERENIKI; VITAL, 2008; TSUNO, 2009; ALMEIDA, 2011).

Donepezil e galantamina são 1000 e 50 vezes, respectivamente, mais seletivo para AChE do que para BChE, ao passo que a rivastigmina inibe ambas as enzimas com a afinidade semelhante. A relevância clínica destas diferenças farmacológicas ainda não foi totalmente esclarecida (TSUNO, 2009).

Alguns clínicos argumentam que os IChEs têm efeito apenas em um subgrupo de 10% a 20% de doentes, mas devido ao fato de este subgrupo não poder ser previamente identificado, os IChE estão indicados para todos os doentes de Alzheimer, desde que não existam contra-indicações à sua prescrição (HANNA, 2005 apud LEITE, 2008).

5.1.6.2.2 Memantina

A memantina é a primeira de uma nova classe de fármacos indicado para os estágios moderado a grave da DA. É uma droga antagonista, não-competitiva, voltagem-dependente do receptor NMDA, que bloqueia os efeitos excitotóxicos dos níveis elevados de glutamato (ARAÚJO; PONDÉ, 2006). Além disso, tem efeitos benéficos na função cognitiva, nas atividades da vida diária e nos comportamentos de pessoas com DA moderada a grave (PEREIRA, 2013).

Este antagonista exibe uma afinidade pelo receptor NMDA maior do que o antagonista endógeno - o íon magnésio - e impede sua ativação patológica sem, no entanto, afetar sua função fisiológica. Isso se deve ao fato de o fármaco só se ligar ao receptor quando este encontra-se excessivamente aberto, sendo deslocado do seu local de ligação em condições de ativação fisiológica. Uma vez que durante a atividade sináptica normal os NMDA permanecem abertos apenas por milissegundos, a memantina é incapaz de se ligar aos mesmos, não interferindo na atividade sináptica normal. No entanto, durante a ativação prolongada ou em condições de excitotoxicidade, torna-se um bloqueador eficaz, impedindo a abertura do canal (REVETT et al., 2013).

A absorção da memantina no trato gastrointestinal leva ao pico de disponibilidade sérica entre três e oito horas. São necessárias duas tomadas (10

mg) para completar a dose diária usual de 20 mg. A eliminação é fundamentalmente renal. Não são esperadas interações farmacocinéticas a nível de Citocromo P450 (FORLENZA, 2005).

A memantina pode também ser útil na prevenção e tratamento de agitação, agressividade, irritabilidade e psicose. Tal como acontece com fármacos colinérgicos, deve-se esperar a estabilização da função cognitiva para seis meses após o início do tratamento. A memantina é geralmente bem tolerada. Efeitos secundários limitativos da dose são raros e consistem de tonturas, dor de cabeça, sonolência e confusão mental (ALVES et al., 2012).

5.1.6.3 Perspectivas Futuras

O desenvolvimento de tratamentos eficazes para a DA tem sido muito estudado e prosseguido com determinação ao longo das últimas décadas (ALMEIDA, 2011).

A busca por terapias neuroprotetoras para DA tem sido dominada pela hipótese amilóide, que postula que o metabolismo disfuncional da APP leva à formação de géneros de uma espécie tóxica de β A e assim faz com que surjam as três alterações fisiopatológicas associadas com DA: placas, emaranhados e perdas neuronais. Uma previsão explícita desta hipótese é que os compostos que bloqueiam a formação de um β A42 (ou aumentam a sua depuração) irá retardar ou mesmo interromper as alterações patológicas e, assim, diminuir ou parar o aparecimento de sintomas clínicos (PALMER, 2011).

Nesse sentido a estratégia mais estudada tem sido bloquear a maquinaria proteolítica, a qual produz a substância β A. A inibição das vias β e γ -secretase (via amiloidogénica da clivagem proteolítica da APP) e a estimulação da via α -secretase têm sido as estratégias mais promissoras (SERENIKI; VITAL, 2008).

O estudo de inibidores da β -secretase (também chamada enzima de clivagem de APP tipo β , BACE1) encontra-se numa fase inicial devido a dificuldades no desenvolvimento de moléculas que sejam capazes de sofrer a ação da enzima e

atravessar a barreira hemato-encefálica. Um exemplo é o CTS-21166 (ZPQ-2166), que reduziu os níveis de β A em modelos animais e foi considerado seguro e bem tolerado em adultos saudáveis. Um outro inibidor, MK-8931, vai entrar num ensaio clínico para se conhecer a segurança e tolerabilidade. (FERREIRA; MASSANO, 2013).

Recentemente, em estudo com ratos transgênicos, foi demonstrado que a administração oral do inibidor de BACE1 não peptídico, GSK188909, resulta numa redução significativa no nível de β A40 e β A42 no cérebro (HONG-KI; ZHI-KUN; SHENG-DI, 2012).

O inibidor da γ -secretase mais estudado é o *Semagacestat* (LY 450139). Este demonstrou reduzir a formação de β A (de forma dose dependente) no líquido cefalorraquidiano de pessoas saudáveis. No entanto, dois grandes ensaios clínicos de fase III com pacientes com DA leve a moderada foram prematuramente interrompidos devido à observação da diminuição dos efeitos na cognição e na funcionalidade dos pacientes que receberam o fármaco quando comparados com os que receberam o placebo (PEREIRA, 2013).

Dois grandes estudos de Fase III em pacientes com DA leve com Tarenflurbil (ou R-flurbiprofeno), que é um modulador da γ -secretase putativo, também foram completamente negativos. O fracasso foi atribuído a baixa capacidade de penetração do tarenflurbil no cérebro (IMBIMBO; GIARDINA, 2011).

Um potente inibidor da γ -secretase, o BMS-708163, foi testado em um ensaio clínico de fase I. Após 18 dias, BMS-708163, causou uma diminuição de 30% na concentração de β A40 e β A42, após uma dose diária de 100 mg, assim como uma diminuição de 60% para uma dose diária de 150 mg. Um estudo de fase II está em andamento (YIANNOPOULOU; PAPAGEORGIU, 2013).

Um estudo realizado com o composto Cloridrato de Etazolato (EHT0202) mostrou que essa substância estimula a α -secretase e inibe a morte neuronal induzida β A, proporcionando alívio sintomático e modificando a progressão da DA. O piloto recente, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado por placebo, multicêntrico, de fase II-a, foi realizado em 159 pacientes com DA leve a moderada. O EHT0202 mostrou-se seguro e geralmente bem tolerado. Estes

primeiros resultados encorajadores apoiam ainda mais o desenvolvimento de EHT0202 para avaliar a sua eficácia clínica e confirmar sua tolerabilidade em um grupo maior de pacientes com DA e por um período mais longo de tempo (VELLAS et al., 2011).

Outra forma de promover a prevenção secundária da DA seria a prevenção da agregação de β A nas placas senis. O único inibidor da agregação de $A\beta$ a alcançar a fase III foi o *Tramiprosate*. Esse fármaco foi desenhado para interferir na ligação entre glicosaminoglicanos e $A\beta$; no entanto, promove agregação anormal da proteína tau nas células neuronais (PEREIRA, 2013).

Novos agentes colinérgicos em investigação incluem agonistas alostéricos dos receptores muscarínicos de acetilcolina e também agonistas de certos subtipos de receptores nicotínicos (ALVES et al., 2012). Talsaclidina é um agonista muscarínico M1 funcionalmente selectivo que estimula o processamento não-amiloidogénico pela α -secretase in vitro. Em um tratamento duplo-cego, controlado por placebo e estudo clínico randomizado em pacientes com DA, a talsaclidina diminuiu a concentração de β A no fluido cerebrospinal em cerca de 20% em comparação com a linha de base, o que sugere seu potencial terapêutico (HONG-KI; ZHI-KUN; SHENG-DI, 2012). A pesquisa tem sido promissora, mas até agora os agonistas dos receptores M1 não estão disponíveis comercialmente.

Uma vez que a disfunção mitocondrial e stress oxidativo pode desempenhar um papel no desenvolvimento da DA, têm sido propostos muitos esforços para demonstrar o potencial terapêutico dos antioxidantes no tratamento desta doença. Diferentes componentes, tais como a vitamina E, a curcumina, Gingo biloba, e melatonina demonstraram a sua potencial para reduzir os níveis de β A e melhorar a função mitocondrial cognitiva e o comportamento em modelos animais da DA. No entanto, estudos clínicos com esses antioxidantes ou outros, mostraram apenas modesto ou nenhum efeito na função cognitiva (ESCUDERO et al., 2013).

Uma possível razão para isso pode ser o fato de que a maioria dos antioxidantes se distribuem pelo corpo sendo apenas uma fração insignificante absorvida pelas mitocôndrias. Assim, é necessário o desenvolvimento de pequenas moléculas antioxidantes estáveis que sejam seletivamente absorvidas pelas mitocôndrias dentro dos órgãos mais afetados pelo dano oxidativo mitocondrial, com

capacidade de bloquear esse dano. Nesse sentido, uma abordagem que pode satisfazer esses critérios é o desenvolvimento de antioxidantes direcionados para as mitocôndrias obtidos a partir da conjugação de moléculas antioxidantes já conhecidas (ubiquinona e tocoferol por exemplo) com cátions lipofílicos, tais como trifenilfosfônio. Cátions lipofílicos passam facilmente através das bicamadas lipídicas porque a sua carga é dispersa por uma grande área de superfície e a diferença de potencial impulsiona a sua acumulação na matriz mitocondrial (MURPHY, 2008). Exemplos dessas substâncias são os compostos denominados MitoQ, MitoVitE, Mito- α -ácido- lipóico, MitoPBN (ESCUDERO et al., 2013).

A versão MitoQ é o produto da conjugação do cátion trifenilfosfônio com ubiquinona e é o membro mais bem estudado e, conseqüentemente, melhor entendido da família. MitoQ se acumula nas mitocôndrias conduzindo a conversão de H₂O₂ a H₂O e O₂, reduzindo a agressão tóxica de radicais livres (MURPHY, 2008; ESCUDERO et al., 2013).

McManus et al. (2011) realizaram o primeiro estudo *in vivo* para testar a capacidade antioxidante de MitoQ, utilizando ratos 3xTg-AD. Ao final do estudo os autores concluíram que esta substância apresenta uma elevada capacidade protetora e um elevado potencial de eficácia contra o dano oxidativo mitocondrial *in vivo*, abrindo caminhos para futuros estudos em humanos (MCMANUS; MURPHY; FRANKLIN, 2011).

O receptor do ácido retinóico (RAR) é um sistema que desempenha um papel chave no cérebro adulto, por participar no controle da homeostase e plasticidade sináptica, essenciais para a função de memória. Foi demonstrado que a sinalização de RAR do tipo α é prejudicada pelo β A, que inibe a síntese do ligando endógeno, o ácido retinóico (RA). Isto resulta na redução da atividade dos RAR- α , produzindo efeitos característicos da DA, mas que podem ser revertidos por um agonista RAR- α . Em estudo realizado por Goncalves et al., nos Estados Unidos, utilizando ratos Tg2576, foi demonstrado que a substância AM 580 (agonista RAR- α em estudo) foi capaz reduzir significativamente a quantidade de oligômeros de β A nos neurônios, pelo aumento de sua depuração, e inibir a hiperfosforilação da proteína tau (GONCALVES et al., 2013). Esses resultados deixam claro que agonistas RAR- α são estratégias bastante promissoras no tratamento da DA.

Alvos potenciais para reduzir a formação de NFTs incluem quinases envolvidas na fosforilação da *tau*, particularmente glicogen-sintase quinase 3 β (GSK3 β), e quinase dependente de ciclina 5 (CDK5) (PALMER, 2011).

Há fortes evidências de que a GSK-3 desempenha um papel importante na DA e esta envolvido na regulação de suas características neuropatológicas. O aumento da atividade e/ou da expressão desta enzima na DA está associada ao aumento da hiperfosforilação da proteína *tau* e alterações no processamento de β A que são responsáveis pela formação de NFTs e placas senis, respectivamente. Além disso, a atividade de GSK-3 está também envolvida na perda neuronal. Estes dados identificam claramente os inibidores de GSK-3 como uma das novas abordagens mais promissoras para o tratamento futuro de DA. O inibidor de GSK3 mais estudado é o Lítio, mas outros compostos estão em desenvolvimento nomeadamente a Pirazolopirazina, a Pirazolopiridina, o Aminotiazol AR-AO14418 e o Valproato de Sódio. (MARTINES; PEREZ, 2008).

Em estudos recentes, o efeito do tratamento de curta duração nos resultados cognitivos e biológicos em pessoas com declínio cognitivo ligeiro amnésico foi demonstrada; no entanto, os resultados na DA foram desapontantes. Outros compostos julgados para atuar na fosforilação da *tau* e sua agregação (incluindo azul de metileno) estão sob investigação. Testes clínicos de fase II demonstraram resultados promissores relativamente ao uso de Azul de Metileno como terapia potencial para a DA ao revelarem melhorias na função cognitiva dos pacientes com DA após 6 meses de administração (ALVES et al., 2012; YIANNOPOULOU; PAPAGEORGIOU, 2013).

A proteína *tau* é normalmente uma proteína solúvel, sendo sua forma insolúvel responsável pela formação de agregados filamentosos, no decurso da formação de NFTs. Estudos recentes, utilizando modelos celulares demonstraram que certas substâncias são capazes de impedir a agregação da proteína *tau* e até dissolver os agregados já formados. Essas substâncias incluem: fenotiazinas; antraquinonas; polifenóis; corantes de tiacarbocianina, N-fenilaminas, tiazolil-hidrazidas, quinoxalinas, amino tieno piridazinas entre outros (BALLATORE et al., 2011).

A Melatonina é um metabólito endógeno do triptofano, sintetizado pela glândula pineal. Foi demonstrado que essa substância previne a morte cerebral provocada por deposição de proteína β -amilóide, inibe a sua agregação e altera os níveis de lipídios nas membranas mitocondriais. Estudos em ratos sugerem que ela previne a hiperfosforilação da proteína *tau* e que pode ser efetiva para o tratamento da DA. Em pacientes com DA, a suplementação de Melatonina melhorou a ritmicidade do ritmo circadiano e produziu efeitos benéficos na memória (HONG-KI; ZHI-KUN; SHENG-DI, 2012).

Estudo realizado com 15 pacientes com DA, durante seis meses, tratados semanalmente com injeção paraespinal de Etanercepte, um inibidor do fator de necrose tumoral, obteve resultados satisfatórios ao evidenciarem melhoria rápida na função cognitiva desses pacientes (GRIFFIN, 2008).

A exploração de ingredientes ativos naturais de plantas medicinais para o tratamento da DA também tem atraído a atenção substancial nos últimos anos, sendo alvo de muitas pesquisas. Até agora, os flavonóides, incluindo flavonóides ginkgo, isoflavonas de soja, puerarin, flavonóides totais do Baical Solidéu, liquiritin, apigenina, rhodosin, e hiperosídeo foram relatados para ter efeitos potentes contra DA. Esses efeitos incluem o aumento das funções dos neurônios colinérgicos, supressão de alterações típicas da patologia, como a apoptose neuronal, redução de radicais livres, inibição da peroxidação lipídica, efeitos antiinflamatórias, entre outros. Estes efeitos farmacológicos sugerem que os flavonóides podem ser traduzidos em um novo tipo de drogas contra a DA no futuro (GAO; INAGAKI; LIU, 2013).

O resveratrol, um polifenol encontrado no vinho tinto, é conhecido por proteger contra doenças cardiovasculares e câncros, bem como a promover efeitos anti-envelhecimento em vários organismos. Alguns estudos recentes sobre compostos bioativos do vinho tinto sugerem que o resveratrol modula vários mecanismos da DA. Recentemente, foi sugerido que o resveratrol pode ser eficaz em retardar o desenvolvimento DA. Como relatado em muitos estudos bioquímicos, resveratrol parece exercer o seu papel neuroprotetor através da inibição da agregação β A, inativando oxidantes e exercendo atividades antiinflamatórias (HUANG et al., 2011).

A nicotina é um agonista colinérgico que atua tanto pós como pré-sinápticamente. É um alcalóide derivado de folhas de tabaco (*Nicotiana tabacum* e *Nicotiana rustica*). Numerosas investigações, *tanto in vivo* como *in vitro*, indicam que a nicotina pode melhorar a sobrevivência dos neurônios expostos a uma variedade de insultos neurotóxicos. Estudos publicados em seres humanos têm relatado os efeitos da administração de nicotina por via intravenosa ou subcutânea em pessoas com DA. Melhorias significativas foram relatadas em várias tarefas cognitivas, como recordação livre, atenção visual, percepção e no humor, embora não na memória. Estes resultados sugerem que a estimulação de receptores colinérgicos nicotínicos centrais merece uma investigação mais aprofundada como um possível tratamento para a DA. Por outro lado, devido ao fato de a nicotina estar relacionada com efeitos adversos, especialmente em relação a riscos cardiovasculares em pessoas idosas, e também sobre o sono e comportamento, é importante estudar mais a eficácia e segurança de nicotina em pacientes com DA (HONG-KI; ZHI-KUN; SHENG-DI, 2012).

Outras estratégias terapêuticas em desenvolvimento incluem o uso de fator de crescimento neural, inibidores da fosfodiesterase 5, a inibição do receptor para produtos finais da glicação avançada, entre outros. Os papéis da cafeína (ou de todo o café) e outras substâncias no tratamento da DA também merece esclarecimentos (ALVES et al., 2012).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A transição demográfica e epidemiológica denota o envelhecimento populacional em todo o mundo. Com o aumento da expectativa de vida, há maior possibilidade de o idoso apresentar múltiplas condições de doenças crônicas, dentre as quais se destacam as demências, que são consideradas síndromes clínicas de declínio cognitivo e constituem um importante problema de saúde pública.

A alarmante prevalência da demência na população idosa, bem como a previsão de um aumento significativo do número de casos de DA nas próximas décadas, torna o desenvolvimento de novos tratamentos uma matéria de incontestável relevo.

Nos últimos anos, muito já se descobriu sobre a patogênese da DA e sua fisiopatologia, entretanto, embora os estudos concernentes a DA estejam avançados, muito ainda falta para a total compreensão de seus mecanismos de instauração, desenvolvimento e fatores de risco, quer sejam estes genéticos ou ambientais.

Várias pesquisas tem sido feitas no sentido de buscar drogas que sejam capazes de interferir com a evolução natural da doença e muitas apresentaram resultados promissores. Porém não se vislumbra ainda qualquer possível intervenção nas alterações precoces do comportamento, por não serem conhecidos os iniciadores da doença nem o modo de vigiar a sua progressão.

O tratamento atualmente disponível para a DA (Donepezil, Rivastigmina, Galantamina e Memantina) é sintomático e não desacelera ou previne a progressão da doença. No entanto, estes fármacos demonstraram benefícios modestos, mas consistentes, na cognição, atividades da vida diária e função global.

As perspectivas de poder atrasar o progresso do déficit cognitivo da doença mediante o uso de medicação fazem supor uma atitude mais otimista na terapêutica. Acredita-se que as recentes descobertas acerca dos mecanismos envolvidos na patogênese da DA levarão à descoberta de tratamentos mais específicos e eficazes.

O desenvolvimento de fármacos modificadores da DA é uma necessidade mundial! A patogênese dessa doença é um processo complexo, por isso a criação deste tipo de terapia é uma tarefa difícil. Estes fármacos devem modificar, ao estabilizar ou lentificar, as fases moleculares fisiopatológicas da doença que conduzem à neurodegeneração e finalmente à demência.

Alguns dos resultados de estudos recentemente concluídos constituem uma esperança para o futuro do tratamento curativo da DA, todavia ainda são as primeiras etapas de um longo percurso que se adivinha bastante promissor.

REFERÊNCIAS

ABREU, I. D. ; FORLENZA, O. V.; BARROS, H. L. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3, p. 131-136, 2005.

ALMEIDA, J. R. **Estudos de modelagem molecular e relação estrutura-atividade da acetilcolinesterase e inibidores em Mal de Alzheimer**. 2011. 145 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2011.

ALMEIDA, M. C. da S.; GOMES, C. de M. S.; NASCIMENTO, L. F. C. Spatial distribution of deaths due to Alzheimer's disease in the state of São Paulo, Brazil. *São Paulo Medical Journal*, v. 10, 2014.

ALVES, L.; CORREIA, A. S. A.; MIGUEL, R.; ALEGRIA, P.; BUGALHO, P.; Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. **Frontiers in Neurology**, v. 3, n.1, 2012.

ANDREA, M. R. D.; COLE, G. M.; ARD, M. D. The microglial phagocytic role with specific plaque types in the Alzheimer disease brain. **Neurobiology of Aging**, v. 25, p. 675-683, 2004.

ARAÚJO, A. Q-C. Prionic Diseases. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 71, n. 9-b, p. 731-737, 2013.

ARAÚJO, C. L. de O.; NICOLI, J. S. Uma revisão bibliográfica das principais demências que acometem a população brasileira. **Revista Kairós Gerontologia**, v. 13, n. 1, p. 231-244, 2010.

ARAÚJO, R. S.; PONDÉ, M. P. Eficácia da Memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 55, n. 2, p. 148-153, mar. 2006.

ARRUDA, M. C.; ALVAREZ, A. M.; GONÇALVES, L. H. T. O familiar cuidador de portador de doença de Alzheimer participante de um grupo de ajuda mútua. **Ciência, Cuidado e Saúde**, v. 7, n. 3, p. 339-345, 2008.

BACK, V. **Saúde mental dos cuidadores de idosos portadores da doença de Alzheimer**. Pré-projeto de monografia (Especialização em saúde mental) – Setor de Pós-graduação, Universidade do Extremo Sul Catarinense, 2013.

BALDAÇARA, L.; BORGIO, J. G. F.; MORAES, W. A. dos S.; LACERDA, A. L. T.; MONTAÑO, M. B. M. M.; TUFIK, S.; BRESSAN, R. A.; RAMOS, L. R.; JACKOWSKI, A.P. Cerebellar volume in patients with dementia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, n. 2, p. 122-129, 2007.

BARROS, R. H.; GOMES JUNIOR, E. de P. Por uma história do velho ou do envelhecimento no Brasil. **CES Revista**, v. 27, n. 1, p. 75-92, 2013.

BELLATORE, C.; BRUNDEN, K. R.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M. Y.; SMITH, A. B.; HURYRN, D. Modulation of Protein-Protein Interactions as a Therapeutic Strategy for the Treatment of Neurodegenerative Tauopathies. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 3, p. 317-330, 2011.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.
BOTTINO, C. M. C.; CARVALHO, I. A. M.; ALVAREZ, A. M. M. A.; AVILA, R.; ZUKAUSKAS, P. R.; BUSTAMANTE, S. E. Z.; ANDRADE, F. C.; HOTOTIAN, S. R.; SAFFI, F.; CAMARGO, C. H. P. Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, São Paulo, v. 60, n. 1, p. 70-79, 2002.

BOTTINO, C. M. C.; PÁDUA, A. C.; SMID, J.; AREZA-FEGYVERES, R.; NOVARETTI, T.; BAHIA, V. S. Diagnóstico diferencial entre demência e transtornos psiquiátricos: Critérios diagnósticos e exames complementares. **Dementia e Neuropsychologia**, v. 5, n. 1, p. 91-98, 2011.

BRITO, M. da C. C.; FREITAS, C. A. S. L.; MESQUITA, K. O.; LIMA, G. K. Envelhecimento Populacional e os Desafios para a Saúde Pública: Análise da Produção Científica. **Revista Kairós Gerontologia**, v. 16, n. 3, p. 161-178, 2013.

BURLÁ, C.; PESSINI, L.; SIQUEIRA, J. E.; NUNES, R. Envelhecimento e doença de Alzheimer: reflexões sobre autonomia e o desafio do cuidado. **Revista Bioética**, v. 22, n. 1, p. 85-93, 2014.

CARBONE, G.; BARRECA, F.; MANCINI, G.; PAULETTI, G.; SALVI, V.; VANACORE, N.; SALVITTI, C.; UBALDI, F.; SINIBALDI, L. A home assistance model for dementia: outcome in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease after three months. **Annali dell Istituto Superiore di Sanità**, v. 49, n. 1, p. 34-41, 2013.

CARNEIRO, L. A. F. Envelhecimento Populacional e os Desafios para o Sistema de Saúde Brasileiro. Organização: Instituto de Estudos de Saúde Suplementar – IESS. São Paulo, 2013.

CARVALHO, I. A. M. **Avaliação Funcional das Habilidades de Comunicação – ASHA FACS para população com doença de Alzheimer**. 2006. 108f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2006.

CASTRO, A. K. A. **Um modelo híbrido aplicado ao diagnóstico da doença de Alzheimer**. 2008. 178f. Dissertação (Mestrado em Informática) – Universidade de Fortaleza, 2008.

CERQUEIRA, A. A. B. **Estratégias farmacológicas para as alterações precoces do comportamento na doença de Alzheimer**. 2009. 83 f. Tese (Mestrado em Integrado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2009.

CHAVES, M. de B.; FERREIRA, T. A. A. Terapia medicamentosa da doença de Alzheimer. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 1, p. 1-7, 2008.

CHU, L. W. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. **Hong Kong Medical Journal**, v. 18, n. 3, p. 228-237, 2012.

CORBETT, A.; WILLIAMS, G.; BALLARD, C. Drug Repositioning: An Opportunity to Develop Novel Treatments for Alzheimer's Disease. **Pharmaceuticals**, v. 6, p. 1304-1321, 2013.

CORREIA, M. V. G. **Perfil cognitivo em idosas de dois serviços públicos de referência em São Luiz - MA**. 2007. 62 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Materno Infantil) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil, Universidade Federal do Maranhão, 2007.

CRAMER, P. E.; CIRRITO, J. R.; WESSON, D. W.; LEE, C. Y. D.; KARLO, J. C.; ZINN, A. E.; CASALI, B.T.; RESTIVO, J. L.; GOEBEL, W. D.; JAMES, M. J.; BRUNDEN, K. R.; WILSON, D. A.; LANDRETH, G. E. ApoE-Directed Therapeutics Rapidly Clear β -Amyloid and Reverse Deficits in AD Mouse Models. **Sciencexpress**, v. 340, n. 6135, p. 924-931, 2012.

DIAS, F. L. da C.; SILVA, R. M. F. L.; MORAES, E. N.; CARAMELLI, P. Perfil clínico e autonômico de pacientes com doença de Alzheimer e demência mista. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 435-441, 2013.

DINIZ, B. S. de O.; FORLENZA, O. V. O uso de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano do diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 34, n. 3, p. 144-145, 2007.

DOMINGUES, M. A. R. C.; SANTOS, C. F.; QUINTANS, J. R. Doença de Alzheimer: o perfil dos cuidadores que utilizam o serviço de apoio telefônico da ABRAz – Associação Brasileira de Alzheimer. **O mundo da Saúde**, v. 33, n. 1, p. 161-169, 2009.

DOWNER, E. J. Toll-Like Receptor Signaling in Alzheimer's Disease Progression. **Journal of Alzheimer's Disease & Parkinsonismo**, v. 10, n. 6, 2013.

DOZZA, A. C. **Avaliação das funções executivas em pacientes com demência do tipo Alzheimer**. 2012. 27f. Monografia (Especialização) – Instituto de Psicologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012.

ESCUDERO, V. G.; MARTIN-MAESTRO, P.; PERRY, G.; AVILA, J. Deconstructing Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2013, p. 1-13, 2013.

FARLOW, M. R.; CUMMINGS, J. L. Effective Pharmacologic Management of Alzheimer's Disease. **The American Journal of Medicine**, v. 120, p. 388-397, 2007.

FERREIRA, S.; MASSANO, J. Terapêutica farmacológica da doença de Alzheimer: progressos e esperanças futuras. **Arquivos de Medicina**, v. 27, n. 2, p. 65-86, 2013.

FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3, p. 137-148, 2005.

GAO, J.; INAGAKI, Y.; LUI, Y. Research progress on flavonoids isolated from traditional Chinese medicine in treatment of Alzheimer's disease. **Intractable & Rare Diseases Research**, v. 2, n. 1, p. 3-10, 2013.

GONÇALVES, E. A. G.; CARMO, J. dos S. Diagnóstico da Doença de Alzheimer na População Brasileira: um Levantamento Bibliográfico. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 4, n. 2, p. 170-176, 2012.

GONCALVES, M. B.; CLARKE, E.; HOBBS, C.; MALMQVIST, T.; DEACON, R.; JACK, J.; CORCORAN, J. P. T. Amyloid b inhibits retinoic acid synthesis exacerbating Alzheimer disease pathology which can be attenuated by an retinoic acid receptor a agonist. **European Journal of Neuroscience**, v. 37, p. 1182-1192, 2013.

GONÇALVES, V. M. R. **O conhecimento da doença de Alzheimer e do Acidente Vascular Cerebral apresentado por pessoas com mais de 60 anos**. 2009. 136f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Educação) – Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação, Universidade de Lisboa, 2009.

GRATÃO, A. C. M. **Demanda do cuidador familiar com idoso demenciado**. 2006. 90 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2006.

GRIFFIN, W. S. T. Perispinal etanercept: Potential as an Alzheimer therapeutic. **Journal of Neuroinflammation**, v. 5, n. 3, 2008.

GRINBERG, L. T.; NITRINI, R.; SUEMOTO, C. K.; FERRETTI-REBUSTINI, R. E. de L.; LEITE, R. E. P.; FARFEI, J. M.; SANTOS, E.; ANDRADE, M. P. G.; ALHO, A. T. D. L.; LIMA, M. DO C.; OLIVEIRA, K. C.; TAMPELLINI, E.; POLICHISO, L.; SANTOS, G.B.; RODRIGUEZ, R. D.; UEDA, K.; PASQUALUCCI, C. A.; JACOB-FILHO, W. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. **Clinics**, v. 68, n. 8, p. 1140-1145, 2013.

HERRERA-RIVERO, M.; SOTO-CID, A.; HERNÁNDEZ, M. E.; ARANDA-ABREU, G. E. Tau, APP, NCT and BACE1 in lymphocytes through cognitively normal ageing and neuropathology. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 85, n. 4, p. 1489-1496, 2013.

HONG-QI, Y.; ZHI-KUN, S.; SHENG-DI. Current advances in the treatment of Alzheimer's disease: focused on considerations targeting A β and tau. **Translational Neurodegeneration**, v. 1, n. 21, 2012.

HUANG, T-C.; LU, K-T.; WO, Y-Y. P.; WU, Y-J.; YANG, Y-L. Resveratrol Protects Rats from Ab-induced Neurotoxicity by the Reduction of iNOS Expression and Lipid Peroxidation. *Plos One*, v. 6, n. 12, 2011.

IMBIMBO, B.; GIARDINA, G. γ -Secretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer's disease: disappointments and hopes. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, p. 1555-1570, 2011.

INOUE, K.; OLIVEIRA, G. H. Avaliação crítica do tratamento farmacológico atual para a doença de Alzheimer. **Infarma**, v. 15, n. 11-12, p. 80-84, 2004.

INSTITUT RUDER BOSKOVIC, Disponível em:
<<http://www.irb.hr/Istrazivanja/Zavodi-i-centri/Zavod-za-molekularnu-medicinu/Laboratorij-za-molekularnu-neurofarmakologiju/Grupa-za-istrazivanje-neurodegenerativnih-bolesti>>, Acesso em: 21 de julho de 2014.

LACLAIR, K. D.; MANAYE, K. F.; LEE, D. L.; ALLARD, J. S.; SAVONENKO, A. V.; TRONCOSO, J. C.; WONG, P. C. Treatment with bexarotene, a compound that increases apolipoprotein-E, provides no cognitive benefit in mutant APP/PS1 mice. **Molecular Neurodegeneration**, v. 8, n. 18, p. 1-10, 2013.

LEE, J. E.; HAN, P. L. An Update of Animal Models of Alzheimer Disease with a Reevaluation of Plaque Depositions. **Archive of Experimental Neurobiology**, v. 22, n. 2, p. 84-95, 2013.

LEITE, J. C. O. R. M. **A Perspectiva do Farmacêutico na Doença de Alzheimer**. 2008. 67 f. Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, 2008.

LIMA, D. A. Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2008.

LOPES, L. de O.; CACHIONI, M. Cuidadores familiares de idosos com doença de Alzheimer em uma intervenção psicoeducacional. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 14, n. 3, p. 443-460, 2013.

LUCAS, C. O.; FREITAS, C.; MONTEIRO, M. I. A doença de Alzheimer: características, sintomas e intervenções. **Psicologia.pt: O Portal dos Periódicos**, 2013.

LUZARDO, A. R.; GORINI, M. I. P. C.; SILVA, A. P. S. S. Características de idosos com doença de Alzheimer e seus cuidadores: uma série de casos em um serviço de nurogeriatria. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 15, n. 4, p. 587-594, 2006.

MANSUR, L. L.; CARTHERY, M. T.; CARAMELLI, P.; NITRINI, R. Linguagem e Cognição na Doença de Alzheimer. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 18, n. 3, p. 300-307, 2005.

MARTINEZ, A.; PEREZ, D. I. GSK-3 inhibitors: a ray of hope for the treatment of Alzheimer's disease?. *Journal of Alzheimer Disease*, v. 15, n. 2, p. 181-191, 2008. Disponível em: <http://iospress.metapress.com/content/x346162k5147r112/?p=6faa498bfb734bb2b0af57e29e935322&pi=3> , Acesso em: 20 de junho de 2014.

MAYEUX, R.; STERN, Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 3, p. 137-152, 2012.

MCMANUS, M. J.; MURPHY, M. P.; FRANKLIN, J. L. The mitochondria-targeted antioxidant mitoq prevents loss of spatial memory retention and early neuropathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 44, p. 15703–15715, 2011.

MEDEIROS, R. **A doença de Alzheimer como um processo neuroinflamatório**. 2007. 139f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Santa Catarina, 2007.

MINETT, T. S. C.; BERTOLUCCI, P. H. F. Terapia Colinérgica na Doença de Alzheimer. **Revista de Neurociências**, v. 8, n. 1, p. 11-14, 2000.

MURPHY, M. P. Targeting lipophilic cations to mitochondria. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1777, p. 1028-1031, 2008.

NAGELE, R. G.; WEGIEL, J.; VENKATARAMAN, V.; IMAKI, H.; WANG, K-C.; WEGIEL, J. Contribution of glial cells to the development of amyloid plaques in Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 25, p. 663-674, 2004.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BOTTINO, C. M. de C.; DAMASCENO, B. P.; BRUCKI, S. M. D.; ANGHINAH, R. Diagnóstico da doença de Alzheimer no Brasil. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 63, n. 3-A, p. 720-727, 2005.

OLIVEIRA, M. de F.; RIBEIRO, M.; BORGES, R.; LUGINGER, S. **Doença de Alzheimer: Perfil Neuropsicológico e Tratamento**. [Cidade do Porto]: [S. n.], 2005.

PALMER, A. M. Neuroprotective therapeutics for Alzheimer's disease: progress and prospects. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 32, n. 3, p. 141-147, 2011.

PAULA, J. J.; BERTOLA, L.; NICOLATO, R.; MORAES, E. N.; MALLOY-DINIZ, L. F. Evaluating Language Comprehension in Alzheimer's disease: the use of the Token Test. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 70, n. 6, p. 435-440, 2012.

PAVARINI, S. C. I. Cuidando de idosos com Alzheimer: a vivência de cuidadores familiares. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 10, n. 3, p. 580-590, 2008.

PEREIRA, P. M. C. M. **Doença de Alzheimer: Perspectivas de tratamento**. 2013. 63 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Ciclo de Estudos Integrado, Universidade da Beira Interior, 2013.

POVOVA, J.; AMBROZ, P.; BAR, M.; PAVUKOVA, V.; SERY, O.; TOMASKOVA, H.; JANOUT, V. Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: A review. **Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia**, v. 156, n. 2, p. 108-114, 2012.

REVETT, T. J.; BAKER, G. B.; JHAMANDAS, J.; KAR, S. Glutamate system, amyloid peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 38, n. 1, p. 6-23, 2013.

RIBEIRO, C. F. **Doença de Alzheimer**: a principal causa de demência nos idosos e seus impactos na vida dos familiares e cuidadores. 2010. 60 f. Monografia (Especialização em Saúde da Família) – Universidade Federal de Minas Gerais, 2010.

RODRIGUES, M. P. B.; GONTIJO, D. T. Doença de Alzheimer: uma análise da produção científica publicada em periódicos brasileiros no período de 2002 a 2007. **Estudos Interdisciplinares sobre o Envelhecimento**, v. 14, n. 1, p. 25-43, 2009.

SANTOS, V. M. R.; DONNICI, C. L.; DACOSTA, J. B. N.; CAIXEIRO, J. M. R. Compostos organofosforados pentavalentes: histórico, métodos sintéticos de preparação e aplicações como inseticidas e agentes antitumorais. *Química Nova*, v. 30, n. 1, p. 159-170, 2007.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, p. 0-0, 2008.

SILVA, P. M. **Doença de Alzheimer**. 2009. 48f. Monografia (Especialização em Farmácia Clínica) – Pharmacologica Cursos, 2009.

SMID, J.; LANDEMBERGER, M. C.; BAHIA, V. S.; MARTINS, V. R.; NITRINI, R. Codon 129 polymorphism of prion protein gene is a not a risk factor for Alzheimer's disease. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 71, n. 7, p. 423-427, 2013.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão Integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

STARLING, D. S. V. **Investigação de biomarcadores diagnósticos para a doença de Alzheimer no líquido cefalorraquidiano, na saliva e na mucosa oral**. 2012. 113 f. Tese (Doutorado em Neurociências) – Programa de Pós-Graduação em Neurociências, Universidade Federal De Minas Gerais, 2012.

STEVEN, L. W. Potential Use of γ -Secretase Modulators in the Treatment of Alzheimer Disease. **Formerly Archives of Neurology**, v. 69, n. 10, p. 1255-1258, 2012.

SWARDFAGER, W.; LANCTÔT, K.; ROTHENBURG, L.; WONG, A.; CAPPELL, J.; HERRMANN, N. A Meta-Analysis of Cytokines in Alzheimer's Disease. **Society of Biological Psychiatry**, v. 68, p. 930-941, 2010.

SWAROWSKY, A. **Alterações astrogliais hipocampais no modelo de demência por lesão do núcleo basal magnocelular de ratos com ácido ibotênico**. 2009. 72f. Tese (Doutorado em Neurociências) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

TALMELLIL, F. da S.; VALE, F. de A. C.; GRATÃO, A. C. M.; KUSUMOTA, L.; RODRIGUES, R. A. P. Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 3, p. 219-225, 2013.

TSUNO, N. Donepezil in the treatment of patients with Alzheimer's disease. **Expert Rev. Neurother**, v. 9, n. 5, p. 591-598, 2009.

TUPPO, E. E.; ARIAS, H. R. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 37, p. 289-305, 2005.

VALE, F. de A. C.; NETO, Y. C.; BERTOLUCCI, P. H. F.; MACHADO, J. C. B.; SILVA, D. J.; ALLAM, N.; BALTHAZAR, M. L. F. Tratamento da doença de Alzheimer. **Dementia e Neuropsychologia**, v. 5, n. 1, p. 34-48, 2011.

VELLAS, B. et al. EHT0202 in Alzheimer's disease: a 3-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. **Current Alzheimer Research**, v. 8, n. 2, p. 203-212, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21222604>>, Acesso em: 24 de junho de 2014.

VENEZIAN, M. G. S. Abordagem Fisioterapêutica na doença de Alzheimer. **Revista Hórus**, v. 4, n. 2, p. 130-137, 2010.

VENTURA, A. L. M.; ABREU, P. A.; FREITAS, R. C. C.; SATHLER, P. C.; LOUREIRO, N.; CASTRO, H. C. Sistema colinérgico: revisando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, epilepsia e tabagismo. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 37, n. 2, p. 66-72, 2009.

VIEGAS JUNIOR, C.; BOLZANI, V. da S.; FURLAN, M. Produtos naturais como candidatos a fármacos úteis no tratamento de Mal de Alzheimer. **Química Nova**, V. 27, n. 4, p. 655-660, 2004.

YIANNOPOULOU, K. G.; PAPAGEORGIOU, S. G. Current and future treatments for Alzheimer's disease. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 6, n. 1, p. 19-33, 2013.

ZIDAN, M.; ARCOVERDE, C.; ARAÚJO, N. B.; VASQUES, P.; RIOS, A.; LAKS, J.; DESLANDES, A. Alterações motoras e funcionais em diferentes estágios da doença de Alzheimer. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 39, n. 5, p. 161-165, 2012.