

## **CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA ALZHEIMER: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DA GENÉTICA E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO**

Iara Cristine Cardoso dos Santos<sup>1</sup>  
Gheysa Nunes Bezerra Oliveira<sup>1</sup>  
Prof. Esp. Michele Queiroz Braz<sup>2</sup>

### **RESUMO**

De acordo com vários estudiosos como FORLENZA, OJOPI, BOTTINO e outros, a Doença Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo, que afeta o cérebro, levando ao comprometimento da memória, da cognição, além de alterações comportamentais. Entre os pacientes com demência com mais de 65 anos, cerca de 50 a 60% sofrem da DA. Possui várias fases de evolução e cada uma destas fases é caracterizada por sintomas distintos. Vários estudos são feitos com relação à doença, porém as causas ainda são incertas, sendo uma doença incurável, mas que possui tratamento. Tratamento que proporciona ao paciente melhora na saúde, retardamento do declínio cognitivo, tratamento dos sintomas, controle de alterações emocionais e de comportamento, conforto, qualidade de vida e bem-estar. Desta forma, o trabalho apresenta uma revisão sobre as possíveis causas, conseqüências, tratamentos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alzheimer, etiologia, genética, impactos, tratamento.

## **CHARACTERIZATION OF ALZHEIMER'S DISEASE: A BIBLIOGRAFIC REVIEW OF GENETIC AND TREATMENT PERSPECTIVES**

### **ABSTRACT**

According to several scholars, such as FORLENZA, OJOPI, BOTTINO and others, Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that affects the brain, leading to memory and cognition impairment, besides of behavioral changes. Among dementia patients over 65 years old, about 50 to 60% suffer from AD. It has several stages of development, which one characterized by distinct symptoms. Several studies are being made related to the disease, but the causes are still uncertain, it is still incurable but has a treatment. Treatment that provides the patient improved health, comfort, quality of life and well-being, slowing the cognitive decline, treating the symptoms, changing control and emotional behavior. Thus, this paper presents a review of possible causes, consequences and treatments.

**PALAVRAS-CHAVE:** Alzheimer's disease, etiology, genetic, impacts, treatment.

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno ou demência neurodegenerativo e com atrofia progressiva, caracterizada por deterioração da memória, da cognição e das atividades da vida diária, além de uma variedade de sintomas psiquiátricos e a distúrbios comportamentais (ARAÚJO, *et al.* 2006). Segundo Ribeiro (2010) a doença foi diagnosticada pela primeira vez em 1907, pelo neurologista alemão Alois Alzheimer, quando diagnosticou o caso de um paciente que em quatro anos havia perdido suas faculdades mentais.

A idade é o principal fator de risco: sua prevalência passa de 0,7% aos 60 a 64 anos de idade para cerca de 40% nos grupos etários de 90 a 95 anos (FORLENZA, 2005). Segundo Smith (1999), cerca de um terço dos casos de DA apresentam genes familiares e comportam-se de acordo com um padrão de herança monogênica autossômica dominante. Estes casos geralmente são de acometimento precoce e de famílias extensas.

De acordo com Filho (2006) há cinco subtipos da DA: 1) de início tardio, esporádico, sendo o mais comum, associado com o alelo  $\epsilon 4$  da apolipoproteína E (gene localizado no cromossomo 19); 2) de início precoce, entre 40 e 50 anos, raro, familiar, de herança autossômica dominante, devido a mutações no gene da: (2a) proteína precursora do amilóide (localizado no cromossomo 21); (2b) presenilina-1 (localizado no cromossomo 14), o tipo familiar mais comum; (2c) presenilina-2 (localizado no cromossomo 1), o tipo familiar mais raro; 3) associado com a Síndrome de Down, na qual a trissomia do cromossomo 21 triplica o gene da proteína precursora do amilóide, favorecendo o aparecimento de alterações neuropatológicas similares as da DA nos portadores de Síndrome de Down por volta da meia-idade e de demência em torno dos 40 – 70 anos.

Na década de 1990, a identificação de quatro genes AD esclareceu não só a FAD, mas também, como comumente é o caso em genética médica, a base bioquímica da forma mais comum, a AD esporádica (NUSSBAUM, 2002).

Nas Ciências Biológicas, o estudo da Doença de Alzheimer está relacionado à Genética, sendo assim, as mutações nos genes codificadores para a APP [Amyloid b (A4) precursor protein], apoE (apolipoprotein E), PSEN1 (presenilin 1) e PSEN2 (presenilin 2) são consistentemente associadas com o estabelecimento da DA (FRIDMAN *et al.*, 2003).

O tratamento da DA varia de acordo com o curso da doença, pois os sintomas da doença evoluem (REID, 2007). Segundo Forlenza (2005), 75% dos casos, apresentam em algum estágio de evolução, alterações psíquicas e comportamentais, tais como psicose, alterações do humor e do sono, agitação psicomotora e agressividade, causando nos cuidadores, grande desgaste. De acordo com Reid (2007) as técnicas para o tratamento são amplamente baseadas em melhorar a hipofunção colinérgica, ou seja, inibir a acetilcolinesterase, porém, proporcionam apenas pequenos benefícios ao paciente, não sendo eficazes para evitar a progressão da doença.

Para Carretta & Scherer (2012) alguns fatores constituem supostamente uma proteção à demência, tais como a dimensão social preservada, senso de produtividade, participação e realização de atividades, além da continuidade dos papéis familiares e ocupacionais, a manutenção das relações sociais informais e das redes de relações.

O presente trabalho tem por objetivo revisar o histórico da doença, definir os critérios para detecção e caracterizar a evolução, analisar a etiologia, os impactos que a mesma provoca em familiares e cuidadores, contextualizar as novas técnicas para o tratamento farmacológico, além de expor métodos para a prevenção e tratamento alternativo.

## **METODOLOGIA**

O processo metodológico deste estudo consistiu em uma revisão bibliográfica de 23 artigos e 6 literaturas, orientada pela busca bibliográfica nas seguintes bases de dados: Scielo Brasil (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde),

Google Acadêmico, Bireme, Wiley Online Library e Pubmed, datados entre 1999- 2012. A busca dos artigos iniciou-se em maio de 2013, sendo adotados os seguintes critérios de escolha: (1) Histórico da Doença de Alzheimer; (2) Etiologia da doença; (3) Tratamento Farmacológico; (4) Novas alternativas de prevenção e bem-estar do paciente. Como critérios de exclusão foram utilizados os seguintes fatores: artigos que não continham em seus conteúdos o histórico, etiologia, tratamento farmacológico, alternativas de prevenção e bem-estar do paciente em relação à DA.

## **1. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A leitura circunstanciada dos artigos e literaturas selecionadas permitiu agrupar os resultados por similaridade de conteúdo e importância. Os resultados obtidos através das literaturas permitiram expor os comentários em cinco enfoques principais: o histórico da doença, os critérios para sua detecção, evolução, as novas técnicas para o tratamento farmacológico e os métodos para a prevenção e tratamento alternativo.

### **1.1. HISTÓRICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

A DA recebeu este nome em reconhecimento ao neurologista alemão Alois Alzheimer (1864-1915) que, em 1907, descreveu as características clínicas e neuropatológicas desta doença (PASTERNAK, 2002). Segundo Sayeg (2011), em um artigo publicado em 1907, intitulado “Uma estranha doença do córtex cerebral”, no qual discorria sobre alterações no tecido cerebral de uma paciente que havia falecido devido a uma doença mental desconhecida. Descreveu a existência de depósitos anormais, atualmente conhecidos como placas senis ou neuríticas e deovelos denominados emaranhados ouovelos neurofibrilares, que são lesões anatomopatológicas características da DA.

Segundo Caixeta (2012) a DA migrou de um extremo ao outro quando saiu de uma condição em que era considerada doença rara, para transformar-se em uma epidemia atualmente. Tendo prevalência e incidência superior em relação às demências em estudos clínicos populacionais, sendo de 50 a 75% dos casos.

## **1.2. ALZHEIMER: ETIOLOGIA E SINTOMAS**

### **1.2.1. Etiologia e Fatores de Risco**

A DA tem etiologia ainda desconhecida, exceto em casos raros familiares, com início precoce, onde se encontra mutação genética específica. Os fatores genéticos apresentam grande relevância, pois se sabe que uma herança familiar positiva para DA é o único fator sistemático associado à doença, exceto a idade (CARRETTA & SCHERER, 2012).

Segundo Caixeta (2012) o impacto dos fatores ambientais, como tabagismo, dieta, atividade física e doença vascular, muda ao longo do tempo. Fatores de risco cardiovascular, como hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes, aumentam sua prevalência na meia-idade. O uso do cigarro diminui com a idade e é mais comum em homens. Nas últimas décadas, a frequência de obesidade e diabetes vem aumentando. Os níveis de escolaridade dos indivíduos também sofrem mudanças; gerações passadas não tiveram o ensino obrigatório, como ocorre atualmente. Todos esses fatores externos, somados a fatores internos e relacionados à idade, são examinados em estudos epidemiológicos da doença de Alzheimer (DA).

Aproximadamente 15% dos casos de DA têm história familiar positiva (CAÇÃO *et. al.* 2007). A DA pode ser transmitida de forma autossômica dominante, e as características de idade de início e evolução são determinadas pelos diferentes subtipos genéticos (NETO *et. al.*, 2005).

### 1.2.2. Fases e Sintomas

A evolução da DA é de carácter descendente e o nível de gravidade é geralmente dividido em três estágios: leve, moderado e grave. Cada uma das etapas observa-se uma gradativa perda da autonomia e o conseqüentemente um aumento das necessidades de cuidados e supervisão de terceiros para os pacientes (ABREU, 2005).

De acordo com Forlenza (2005) as alterações cerebrais características da DA são as placas senis (ou neuríticas) e os emaranhados neurofibrilares. As placas senis resultam do metabolismo anormal da proteína precursora do amilóide (APP), conduzindo à formação de agregados do peptídeo  $\beta$ -amilóide; os emaranhados neurofibrilares formam-se a partir do colapso do citoesqueleto neuronal, decorrente da hiperfosforilação da proteína tau. 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.

O quadro clínico é variável, mas inclui a deterioração progressiva da memória e das funções cognitivas superiores, tais como raciocínio, além de mudanças comportamentais (NUSSBAUM *et al.*, 2002). A capacidade de concentração e de lembrar eventos passados se agrava com a progressão da doença (PASTERNAK, 2002). Para Kertesz (2001), citado por Caramelli *et al.* (2002) o primeiro sintoma da DA é usualmente o declínio da memória, sobretudo para fatos recentes (memória episódica), e desorientação espacial, aspectos cognitivos em grande parte dependentes da formação hipocampal (CARAMELLI; BARBOSA; 2002).

Segundo Bottino & Almeida (1995), na fase leve da doença, o paciente mostra queda significativa no desempenho de tarefas instrumentais da vida diária, mas ainda é capaz de executar as atividades básicas do dia a dia, mantendo-se independente. Para Nitrini (2005) os déficits visuo-perceptivos não são habitualmente encontrados nas fases iniciais da DA, excetuando-se

em casos com apresentação clínica atípica, em que a avaliação das funções visuo-perceptivas é importante. Na DA podem ocorrer déficits nos domínios da atenção seletiva e dividida, além de um significativo alentecimento global do processamento cognitivo. Os pacientes com DA leve demonstram desempenho inferior aos de indivíduos normais em testes de formação de conceitos e raciocínio verbal.

Para Bottino & Almeida (1995) na fase moderada, há um comprometimento intelectual maior e o paciente passa a necessitar de assistência para realizar tanto as atividades instrumentais como as atividades diárias. Já na fase grave, o paciente geralmente se encontra acamado, necessitando de assistência e cuidados integrais. Nessa fase, o paciente pode apresentar dificuldades de deglutição, sinais neurológicos (ex.: crises convulsivas), incontinência urinária e fecal.

De acordo com Carretta & Scherer (2012), entre as primeiras manifestações e o estágio final, a duração média da doença é de 12 a 14 anos, embora possa ser muito menor (sendo de quatro ou cinco anos), ou muito maior (chegando a vinte anos). A sobrevida é de, em média, oito anos desde o início dos sintomas da DA. Por ser uma doença de longa duração e progressiva, raramente será possível determinar com precisão os primeiros sintomas.

### **1.3. RELAÇÃO DA GENÉTICA COM O ALZHEIMER**

Segundo Fridman *et. al.* (2003), na década de 1960, devido ao advento da microscopia eletrônica, descreveram as duas principais lesões cerebrais encontradas nos portadores da DA: (1) placas neuríticas (ou senis), compostas por depósitos extracelulares de proteína  $\beta$ -amilóide (APP) e (2) um emaranhado neurofibrilar localizado normalmente no citoplasma perinuclear e composto de proteínas Tau hiperfosforiladas. Essas lesões clássicas podem ocorrer de maneira independente e não há um consenso se as mesmas seriam causas ou conseqüências do desenvolvimento da DA.

Para Fonseca *et al.* (2007) no que converge à neuropatologia da DA, são encontradas perdas neuronais e degeneração simpáticas intensas, além de deposição de placas senis no córtex cerebral e emaranhados neurofibrilares.

Cerca de 10% dos pacientes têm uma forma monogênica da doença, a AD familiar (FAD), com herança autossômica dominante relacionada à idade altamente penetrante (NUSSBAUM *et al.*, 2002). Os cromossomos implicados, até o momento, nos subtipos genéticos são o 14 (gene PS-1), 21 (gene APP), 1 (gene PS-2) e 19 (apoE e4/e4, apoE e3/e3) (ELY; GRAVE; 2008).

Para Malumud (1972), citado por Smith (1999), uma intrigante associação entre a DA e a síndrome de Down levou à descoberta do primeiro gene da DA no cromossomo 21. Este primeiro gene a ser identificado na DA revelou-se surpreendentemente como o responsável pela proteína precursora da  $\beta$ -amilóide (APP), a qual, como já mencionado, deposita-se intensamente nas placas senis dos cérebros de afetados. Estudos de ligação e de associação da DA com marcadores genéticos moleculares, que são fragmentos de DNA conhecidos e já mapeados nos cromossomos, têm revelado, até o momento, pelo menos 5 ou 6 genes envolvidos no aparecimento desta afecção (SMITH, 1999).

Fridman *et al.* (2003) afirma que o estabelecimento da DA deve-se ao acúmulo de eventos genéticos e ambientais. Cada um desses eventos contribui com pequenos efeitos que resultam, em conjunto, no estabelecimento da doença com diferentes graus de severidade. Sabemos hoje que mutações nos genes codificadores para a APP [Amyloid b (A4) precursor protein], apoE (apolipoprotein E), PSEN1 (presenilin 1) e PSEN2 (presenilin 2) são consistentemente associadas com o estabelecimento da DA. Esses genes localizam-se em diferentes cromossomos e pelo menos alguns deles devem participar de uma via neuropatogênica comum, que culmine com o desencadeamento da doença. Esses quatro genes são, até o dia de hoje, os mais importantes e mais consistentes marcadores para a DA. No entanto, as alterações nos mesmos não são suficientes nem necessárias para explicar todos os casos de DA.



Acredita-se que o estabelecimento da DA, como tantas outras doenças complexas, ocorra não devido a alterações em um único gene, mas seja resultado de um acúmulo de alterações, cada uma contribuindo com pequenos efeitos que resultando no estabelecimento da doença com diferentes graus de severidade. Essas alterações podem ocorrer na forma de modificações em bases únicas e que levando à alteração na conformação e na atividade da proteína, podendo torná-la mais ou menos ativa ou alterando a sua afinidade por um determinado sítio de ligação. Nesse caso, a análise de um grande número de polimorfismos (do tipo SNPs, microssatélites etc.) pode ser de grande valia na busca de associações entre determinados genes e a DA FRIDMAN *et al.* (2003).

### **1.3.1. APOLIPROTEÍNA E**

Para Ojopi *et. al.* (2004) o apoE é composto por quatro exóns, distribuídos ao longo de 6.740 nucleotídeos no genoma humano. Ao retirar-se os intróns, sobram apenas 1.156 pares de bases que compõem o mRNA que será transcrito, responsável pela tradução de três isoformas da proteína. A região transcrita de apoE possui uma grande quantidade de citosinas e guaninas (respectivamente 31,84% e 37,37% do mRNA transcrito) que, devido formarem três ligações de hidrogênio na dupla fita de DNA, conferem à região uma estabilidade maior, dificultando assim o processo de amplificação e análise laboratorial deste gene pelo método da PCR (Polymerase Chain Reaction). A apoE é uma glicoproteína com 317 aminoácidos e é uma das principais proteínas presentes no plasma humano, para onde é exportada após sua síntese no fígado. A apoE desempenha um papel fundamental no catabolismo de componentes ricos em triglicérides no corpo humano. Está presente em todas as frações lipoprotéicas do plasma, constituindo de 10% a 20% das moléculas de VLDL e 1% a 2% das moléculas de HDL (OJOPI *et. al.*, 2004).

Entre outras funções, a apolipoproteína sintetiza o colesterol e os triglicerídeos dos detritos celulares e transporta estas moléculas para os neurônios, onde são utilizadas na formação de membranas sinápticas (PASTERNAK, 2002). Para Ojopi (2004) a deficiência dessa proteína causa inúmeras doenças envolvidas com o aumento no nível de colesterol e triglicérides na circulação, devido não reconhecer essas moléculas pelos receptores de membrana dos quilomícrons e pelas moléculas de VLDL, responsáveis por sua captação no fígado.

Segundo Ojopi *et. al.* (2004) a identificação da variante  $\epsilon 4$  do gene apoE, como fator genético de risco mais comum para a DA de início tardio, sugere que o colesterol pode ter um papel direto na patogênese da doença. Comprovando o papel específico da apoE na formação de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares, existem estudos mostrando que a apoE é um dos componentes das placas amilóides cerebrais; a apoE4 promove a fibrilogênese in vivo e in vitro do peptídeo  $\beta$ -amilóide e a apoE3 liga-se a proteína Tau, diminuindo a sua taxa inicial de fosforilação e a formação de filamentos.

Diversos estudos confirmam que a simples presença da isoforma  $\epsilon 4$  da apoE não é suficiente para o desenvolvimento da DA. Porém, não restam dúvidas de que os alelos da apoE são fatores importantes que, de acordo com sua variação, têm o efeito de agonistas ou antagonistas no processo de instauração da mesma (OJOPI *et. al.*, 2004).

### **1.3.2. PEPTÍDEO BETA-AMILÓIDE E PROTEÍNA TAU**

A APP (Precursor Beta-amilóide) é composto de 42 aminoácidos. Esse fragmento é mais amiloigênico do que a proteína original, por ter uma propriedade de agregação protéica na parte extracelular dos neurônios. Portanto, quando se encontra em quantidade maior que a normal, seu acúmulo resulta na formação de fibras amilóides gerando as placas senis (LUCATELLI *et. al.*, 2008).

Forlenza (2005) admite que anos antes do início da demência já ocorra deposição de peptídeos  $\beta$ -amilóide e seu respectivo acúmulo nas porções

mediais dos lobos temporais, comprometendo a neurotransmissão colinérgica. À medida que esse processo evolui, somam-se as reações gliais inflamatórias e oxidativas, além do comprometimento do citoesqueleto, levando à formação dos emaranhados neurofibrilares e à conversão das placas senis em neuríticas. Portanto, paralelamente à progressão do processo patogênico, ocorre conversão do comprometimento cognitivo leve para os estágios iniciais da demência. Na demência moderada e avançada, intensificam-se as perdas neuronais e surgem disfunções sinápticas e neuroquímicas, afetando, sobretudo, os sistemas colinérgico, serotoninérgico e glutamatérgico. Essa heterogeneidade biológica correlaciona-se com o tipo e a intensidade das manifestações psíquicas e cognitivas.

As anomalias patológicas mais importantes da DA são o depósito no cérebro de duas proteínas fibrilares, o peptídeo  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) e a proteína Tau. O peptídeo  $\beta$ -amilóide é gerado a partir da proteína codificada em um dos genes FAD de suscetibilidade, e é encontrado nas placas amilóides ou senis no espaço extracelular cerebral. Tau é uma proteína associada à microtúbulos expressa em abundância nos neurônios do cérebro. A proteína promove a montagem e a estabilidade dos microtúbulos, funções pelas quais estão diminuídas pela fosforilação (NUSSBAUM, 2002).

De acordo com Forlenza (2005) o acúmulo de  $\beta$ -amilóide é um evento precoce, porém obrigatório na patogênese da DA. À deposição de formas tóxicas deste em tecidos cerebrais segue-se a sua agregação e polimerização sob a forma de placas (senis), conseqüentemente levando à distrofia dos neurônios adjacentes, ao colapso do citoesqueleto, e à formação dos emaranhados neurofibrilares. Além de reações de estresse oxidativo e mecanismos inflamatórios, com ativação da micróglia e de fatores do complemento. Assim, ocorre a conversão das placas senis em placas neuríticas.

#### 1.4. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Ainda não existe tratamento estabelecido que possa curar ou reverter à deterioração causada pela DA (BOTTINO, 2001). Segundo Inouye (2004), atualmente, o tratamento farmacológico para pessoas com algum tipo de demência é apenas sintomático. As intervenções que objetivam alterar a progressão da doença não são eficazes. Estes tratamentos farmacológicos são utilizados frequentemente para as fases leve e moderada da doença, não havendo opções para os estágios mais avançados dessa enfermidade (ARAÚJO; PONDÉ; 2006).

Forlenza (2005) diz que o tratamento farmacológico da DA pode ser definido em quatro níveis: (1) terapêutica específica, reverte processos patofisiológicos que conduzem à morte neuronal e à demência; (2) abordagem profilática, visa retardar o início da demência ou prevenir declínio cognitivo adicional, uma vez deflagrado processo; (3) tratamento sintomático, visa restaurar, parcial ou provisoriamente, as capacidades cognitivas, as habilidades funcionais e o comportamento dos portadores de demência; e (4) terapêutica complementar, busca o tratamento das manifestações não-cognitivas da demência, tais como depressão, psicose, agitação psicomotora, agressividade e distúrbio do sono.

De acordo com Almeida (1998) as várias abordagens terapêuticas foram desenvolvidas ao longo dos últimos 20 anos com o objetivo de se aperfeiçoar o funcionamento do sistema colinérgico dos portadores da DA. A estratégia que se mostrou mais eficaz foi a da inibição da acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina.

Segundo Piermartiri (2008) atualmente, o tratamento farmacológico considerado padrão para a demência da doença Alzheimer inclui os inibidores da acetilcolinesterase, para as fases leve a moderada, e a memantina, para as fases moderada à grave. As estratégias colinérgicas têm sido há muito preconizadas para o tratamento da DA (SUMMERS et. al.,1986). De acordo

com Forlenza (2005) os inibidores das colinesterases (I-ChE) são as principais drogas hoje licenciadas para o tratamento específico da DA. Seu uso baseia-se no pressuposto déficit colinérgico que ocorre na doença, e visa o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetil e a butirilcolinesterase. Têm efeito sintomático discreto sobre a cognição, algumas vezes beneficiando também certas alterações não-cognitivas da demência.

Em meados da década de 1990, o uso de inibidores da colinesterase (IChEs) para o tratamento da doença de Alzheimer (DA) leve e moderada iniciou-se com a utilização da tacrina. A segunda geração de medicamento (donepezil, galantamina e rivastgmina) trouxe avanços em relação à tolerabilidade, tornando-se o padrão de tratamento atual para os pacientes com DA (BOTTINO, 2005).

A Tacrina é um inibidor reversível da acetilcolinesterase (AChE) e da butirilcolinesterase (BChE), de meia vida curta (2-4 hs) (ENGELHARDT, 2005).

De acordo com Goldman & Ausiello (2009), há duas classes de drogas que estão aprovadas para o tratamento da DA: os inibidores de colinesterase e memantina, um antagonista dos receptores a glutamato. O fundamento para o uso de drogas colinomiméticas (donepezil, 5 ou 10 mg/dia, galantamina, 16 ou 24 mg/dia, ou rigastigmina, 6 a 12 mg/dia) são níveis reduzidos de marcadores colinérgicos no neocórtex que morrem na DA.

Segundo Forlenza (2005) o uso da memantina na DA reside nos seus efeitos sobre a neurotransmissão glutamatérgica que, assim como a colinérgica, encontra-se alterada nessa doença. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, particularmente em regiões associadas às funções cognitivas e à memória, tais como o córtex temporal e o hipocampo. O glutamato também age como uma excitotoxina, causando a morte neuronal quando níveis elevados desse neurotransmissor são liberados por períodos prolongados. As regiões corticais e subcorticais que contêm neurônios e receptores glutamatérgico sofrem perdas estruturais e funcionais na evolução da DA.

## 1.5. PREVENÇÃO E TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

### 1.5.1. PREVENÇÃO

Para Carretta & Scherer (2012), no tratamento das demências e da DA há três efeitos biológicos, que consistentemente demonstrados *in vitro*, sustentam os possíveis benefícios da *Ginkgo biloba* na fisiopatologia da DA e outras demências: a prevenção da neurotoxicidade pelo b-amilóide, a inibição de vias apoptóticas e a proteção contra danos oxidativos.

Para Forlenza (2005) a terapia de reposição estrogênica foi proposta como ação preventiva da DA, baseando-se nos mecanismos neuroprotetores demonstrados *in vitro* e em modelos animais. Os estrógenos exercem efeitos cerebrais mediante a transdução de sinais a partir de diferentes receptores da superfície neuronal, ativando assim fatores de crescimento e promovendo a liberação de neurotransmissores e aumentando o fluxo sanguíneo cerebral.

Polidori *et. al.* (2010) afirmaram que é possível os aspectos da experiência de vida, como o envolvimento em atividades de lazer resultar no funcionamento mais eficiente das redes cognitivas e, assim, numa reserva cognitiva que retarda o início das manifestações clínicas da demência.

De acordo com Forlenza (2005) outras substâncias com suposta ação no sistema nervoso central, como melatonina, vasodilatadores, bloqueadores de canais de cálcio e nootrópicos, embora sejam largamente prescritos na prática clínica, não têm sua eficácia demonstrada por métodos científicos. Devem, então, serem evitados, para evitar a polifarmácia e os gastos desnecessários com o tratamento.

Segundo Ojopi *et. al.* (2004) embora o estudo da genética da DA já esteja avançado, diversos passos ainda são necessário na elucidação de seus mecanismos de instauração, desenvolvimento e fatores de risco associados,

quer sejam eles genéticos ou ambientais. Com este avanço os achados da genética poderão ser utilizados no diagnóstico precoce da doença, no seu tratamento ou mesmo na elaboração de estratégias de prevenção.

A manutenção da capacidade funcional é de extrema importância, pois as alterações no desempenho motor terão implicação direta na qualidade de vida do indivíduo portador dessa desordem (ELY; GRAVE; 2008).

### **1.5.2. TRATAMENTOS ALTERNATIVOS**

Bottino (2001) afirma que o tratamento multidisciplinar objetiva complementar o tratamento farmacológico na DA. A literatura descreve uma grande variedade de métodos de intervenção para melhorar ou manter o desempenho cognitivo na doença. Entre as principais técnicas que envolvem trabalho multidisciplinar destacam-se: treinamento cognitivo, técnica para melhor estruturação do ambiente, orientação nutricional, programas de exercícios físicos, orientação e suporte psicológico aos familiares e cuidadores.

Segundo Forlenza (2005) o desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes e seguras consiste em um dos objetivos mais avidamente perseguidos no cenário científico internacional. As drogas capazes de modificar a evolução natural da doença, ao lado da antecipação do diagnóstico, representarão o futuro do tratamento da DA. Nesse contexto, a compreensão dos mecanismos que levam à morte neuronal na DA será a base para o desenvolvimento de novas drogas.

### **1.6. IMPACTOS DA DOENÇA**

O cuidador desempenha um papel essencial na vida dos pacientes com a DA (CRUZ & HAMDAN, 2008). Freitas et. al. (2008) acredita que muitos familiares por lidarem diariamente com a DA e não terem conhecimento sobre a doença ou até mesmo por não aceitarem que seu familiar foi acometido por

tal patologia tornam-se deprimidos, angustiados, ao verem seus familiares, pai e mãe em sua maioria, com esta doença incurável e debilitante. Assim, são geradas, por parte do cuidador, sentimentos e conflitos diários, vivenciados à medida que ocorre a evolução da patologia.

Segundo Ojopi (2006), para o cuidador, lidar ininterruptamente com o banho, a vestimenta, a higiene do idoso e o manejo dos distúrbios de comportamento podem ser uma das tarefas mais desgastantes, mesmo que realizadas há pouco tempo. A tarefa de cuidar de um idoso com doença de Alzheimer exige do cuidador dedicação exclusiva, fazendo com que este deixe suas atividades, em detrimento dos cuidados dispensados. Algumas pessoas abandonam seus empregos e ocupações, deixando de viver suas próprias vidas, seguindo para o isolamento social e depressão.

Segundo Abreu (2005) o impacto subjetivo desta relação de freqüência e ocorrência gera sentimentos de impotência, desamparo, fragilidade e falta de perspectiva de futuro entre os portadores destes processos degenerativos e seus familiares. As manifestações e as conseqüências de DA têm sido popularizadas em função do crescente interesse dos veículos de comunicação.

Para Engelhardt (2005), os cuidadores desses pacientes sofrem sobrecarga decorrente da administração de cuidados que gera nos mesmos graus variáveis de distúrbios de saúde física e mental, além de repercussão desfavorável em relação ao paciente. Essa questão pode ser atenuada através de suporte aos familiares e cuidadores.

Para Ojopi (2006) as demandas de cuidados demandadas pela doença de Alzheimer e pelas necessidades de saúde do idoso passam a influenciar o cotidiano do cuidador, transformando seu contexto de vida. Portanto, é essencial a adoção de estratégias que representem suporte profissional para a capacitação e desempenho de cuidados institucionais e domiciliares. As demandas de cuidados demandados pela DA adquirem formato multidimensional, exigindo um novo olhar sobre o cuidado que contemple a integralidade e a inteireza do ser como subsídios para assistência em saúde do idoso.



## CONCLUSÃO

O envelhecimento populacional vem aumentando gradativamente durante as últimas décadas, trazendo consigo um crescimento da prevalência de doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, cuja idade é o principal fator de risco.

Vários estudos foram feitos nos últimos anos acerca da patogênese da doença, porém, embora as pesquisas concernentes a DA estejam avançadas, não há uma comprovação precisa dos mecanismos de instauração, evolução e etiologia. Alguns estudos mostraram que além da idade, a DA poderia estar associada a fatores genéticos e ambientais.

Outros fatores como: dieta, escolaridade, tabagismo, atividade física, entres outros, podem ter relação com a etiologia da DA. Com relação aos fatores genéticos, os fatores hereditários e a presença de genes específicos em portadores da doença podem ser considerados como fatores de risco.

Com relação ao tratamento, não há medicamentos que possam reverter ou curar a demência, o tratamento é apenas sintomático, ou seja, restaura parcialmente ou provisoriamente, as capacidades cognitivas, as habilidades funcionais e as alterações comportamentais, possibilitando ao paciente uma amenização dos sintomas a fim de se obter melhora na qualidade de vida. Os tratamentos não farmacológicos complementam o tratamento farmacológico, fazendo com que melhore a atividade cognitiva. Os métodos de prevenção são de essencial importância, pois proporcionam a ativação contínua das redes cognitivas, podendo assim evitar a instauração e evolução da demência.

A Doença de Alzheimer requer uma atenção diferenciada de familiares e cuidadores, porém, devido à falta de conhecimento acerca da doença, estes acabam se conduzindo por sentimento de angústia, fragilidade, impotência, desamparo, isolamento social e depressão ao verem a evolução da demência e os impactos que o paciente sofre. Portanto, a implantação de estratégias que

proporcionem ao cuidador subsídios para a atenção e cuidados diferenciados a fim de que o paciente obtenha uma tranquilidade e repercussão favorável é uma das alternativas para se amenizar maiores transtornos tanto no cuidador como no paciente.

As manifestações e os impactos que a DA causa em pacientes e familiares está disseminado em veículos de comunicação, mas ainda não há subsídios suficientes para que se possa conduzir pesquisas que comprovem a etiologia exata da demência. É necessário que se adote estratégias e uma estrutura que aprofunde o conhecimento acerca da doença e suporte para que as famílias e cuidadores se apoiem sem que sejam afetados com a evolução da mesma.

## REFERÊNCIAS

### - Livros

BOTTINO CMC, Almeida OP. Demências: quadro clínico e critérios diagnósticos. In Almeida OP, Nitrini R. (eds.). Demências. São Paulo: Fundo Editorial Byk, 1995:13-29.

CAIXETA, Leonardo. **A Doença de Alzheimer**. pag. . Porto Alegre: Artmed, 2012.

FILHO, Geraldo Brasileiro. **Bogliolo Patologia**. 7 ed. pag. 926 – 928. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

GOLDMAN, Lee; AUSIELLO, Dennis. Ceci Medicina. 23 ed. pag. 3086-3088. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

NUSSBAUM, Robert L.; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F.. 6 ed. pag. 205-207. Rio de Janeiro: Guanabara, 2002.

PASTERNAK, Jack J. **Genética Molecular Humana**. 1 ed. pag. 267-275. São Paulo: Manole, 2002.

### - Artigos

ABREU, Izabela D. de, FORLENZA, Orestes V., BARROS, Hélio L. de. **“Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia”**. **Rev. Psiqu. Clín.** 32 (3); 131-136, 2005. Disponível em <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 15/09/2013.

ALMEIDA, Osvaldo P.. **Tratamento da Doença de Alzheimer**. **Arquivo de Neuropsiquiatria**, v. 56, pag. 688-696, São Paulo, 1998. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 18/08/2013.

ARAÚJO, Rosana Soares; PONDÉ, Milena Pereira. **Eficácia da memantina na doença de Alzheimer em seus estágios moderado a grave**. **Jornal**

**Brasileiro de Psiquiatria**, v.55, n.2, Rio de Janeiro, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 18/08/2013.

BOTTINO, Cássio M.C.; CARVALHO, Isabel A.M.; ALVAREZ, Ana Maria M.A.; AVILA, Renata; ZUKAUSKAS, Patrícia R.; BUSTAMANTE, Sonia E.Z.; ANDRANDE, Flávia C.; HOTOTIAN, Sérgio R.; SAFFI, Fabiana; CAMARGO, Cândida H.P.. **Reabilitação Cognitiva em Pacientes com Doença de Alzheimer. Instituto de Psiquiatria**, v. 60, n. 1, São Paulo, 2001. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 18/08/2013.

BOTTINO, Cássio M.C; ALMEIDA, Osvaldo. **Em busca das causas da doença de Alzheimer. Revista ABR-APAL**,v. 18, n. 4, São Paulo, 1995. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 16/10/2013.

BOTTINO, Cássio M.C.. O tratamento de longo prazo está indicado para pacientes com doença de Alzheimer?. Universidade de São Paulo, Revista de Psiquiatria Clínica; v. 32, n. 6, pág. 341-342, São Paulo, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 16/10/2013.

CAÇÃO, João de Castilho; SOUZA, Dorotéia Rossi Silva; TOGNOLA, Waldir Antonio; GODOY, Maria Regina Pereira de; PINHEL, Marcela Augusta de Souza. **Polimorfismo da apolipoproteína E nos familiares em primeiro grau de pacientes com Doença de Alzheimer familiar ou esporádica. Arquivo de Neuropsiquiatria**, v. 65, pag. 295-298, São Paulo, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 16/09/2013.

CARRETA, Marisa Basegio; SCHERER, Sabrina; **Perspectivas atuais na Prevenção da Doença de Alzheimer. Estudo Interdisciplinar de Envelhecimento**, v. 17, n. 1, pag. 37-57, Porto Alegre, 2012. Disponível em: <[http://www.lilacs.com.br /](http://www.lilacs.com.br/)>. Acesso em: 20/09/2013.

CARAMELLI, Paulo; BARBOSA, Marira Tonidandel. **Como diagnosticar as quatro causas mais freqüentes de demência?. Revista Brasileira de**

**Psiquiatria.**, v. 24, pag. 7-10, São Paulo, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 16/10/2013.

CRUZ, Marília da Nova; HAMDAN, Amer Cavalheiro. **O Impacto da Doença de Alzheimer no Cuidador. Psicologia em estudo**, v. 13, n. 2, Paraná, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 17/09/2013.

ELY, Jaqueline Colombo; GRAVE, Magali. **Estratégias de intervenção fisioterapêutica em indivíduo portador de doença de Alzheimer. RBCEH**, v. 5, n. 2, pag. 124-131, Passo Fundo, 2008. Disponível em: <http://www.pubmed.com/>. Acesso em: 16/10/2013.

ENGELHARDT, Elias ; BRUCK, Sonia M.T.; CAVALCANTI, José Luiz S.; FORLENZA, Orestes V.; LAKS, Jerson; VALE, Francisco A.C. e membros do Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Tratamento da Doença de Alzheimer. Arquivo de Neuropsiquiatria**, v. 63, n. 4, Rio de Janeiro, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 18/09/2013.

FORLENZA, Orestes V. **Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Revista Psiquiátrica Clínica**, v. 32, n. 3, pag. 137-138, São Paulo, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 25/08/2013.

FREITAS, Iara Cristina Carvalho; PAULA, Kelvia Coelho Campos de; SOARES, Juliana Lima; PARENTE, Adriana da Cunha Menezes. **Convivendo com o portador de Alzheimer: perspectivas do familiar cuidador. Revista Brasileira de Enfermagem**, Piauí, v. 61, n. 4, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 15/09/2013.

LUCATELLI, Juliana Faggion; BARROS, Alessandra Chiele; MALUF, Sharbel Weidner; ANDRADE, Fabiana Michelsen de. **Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce. Revista de Psiquiatria Clínica**, v.

36, n. 1, Rio Grande do Sul, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>. Acesso em: 17/09/2013.

NETO, José Gallucci; TAMELINI, Melissa Garcia; FORLENZA, Orestes Vicente. **Diagnóstico diferencial das demências. Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, n. 3, pag. 119-130, Rio Grande do Sul, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>. Acesso em: 17/09/2013.

NITRINI, Ricardo; CARAMELLI, Paulo; BOTTINO, Cássio Machado de Campos; DAMASCENO, Benito Pereira; BRUCKI, Sonia Maria Dozzi; ANGHINAH, Renato. **Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil. Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia**, São Paulo, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/>. Acesso em: 17/09/2013.

OJOPI, Elida P. Benquique; BERTONCINI, Alexandre Bruno; NETO, Emmanuel Dias Neto. **Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer. Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 31, n. 1, 2004. Disponível em <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 15/09/2013.

OJOPI, Elida P. Benquique. **Farmacogenética de Doenças Neurológicas. Medicina – Biblioteca Central**, v. 39, n. 4, pag. 562-569, São Paulo, 2006. Disponível em: <http://www.pubmed.com/>. Acesso em: 16/10/2013.

POLIDORI, Maria Cristina; NELLES, Gereon; PIENKA, Ludger. **Prevention of Dementia: Focus on Lifestyle. International Journal of Alzheimer's disease**, London, 2010 Published online 2010 June 29. Disponível em: <http://www.pubmed.com/>. Acesso em: 22/09/2013.

SAYEG, Norton. **Alzheimer's Disease. Moreira Jr.**, v. 68 n. 12 Editora, 2010. Disponível em: <<http://www.bireme.br/>>. Acesso em: 22/09/2013.

SMITH, Marília de Arruda Cardoso. **Doença de Alzheimer. Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 21, São Paulo, 1999. Disponível em <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 16/10/2013.

REID, Patrick C.; URANO, Yasuomi; KODAMA, Tatsuhiko; HAMAKUBO, Takao. **Alzheimer's Disease: cholesterol, membrane rafts, isoprenoids and statins. Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 11, cap. 3, pag. 383-392, 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com>>. Acesso em: 23/07/2013.