

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENANCIO

LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS
EM SAÚDE (LATEC)

Isabela Moreira Silva

**A RELAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES GENÉTICAS E A
COGNIÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Rio de Janeiro

2012

Isabela Moreira Silva

**A RELAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES GENÉTICAS E A
COGNIÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para
aprovação no curso técnico de nível médio em
saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Flávio Henrique Marcolino da
Paixão.

Rio de Janeiro

2012

Isabela Moreira Silva

A RELAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES GENÉTICAS E A COGNIÇÃO
NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola Politécnica de Saúde Joaquim
Venâncio como requisito parcial para
aprovação no curso técnico de nível médio em
saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em 18/12/2012

BANCA EXAMINADORA

Me. Daniel Santos Souza. EPSJV

Me. Flávio Henrique Marcolino da Paixão. EPSJV

Me. Leandro Medrado. EPSJV

RESUMO

O seguinte estudo de revisão bibliográfica se propõe a abordar sobre as alterações genéticas da doença de Alzheimer e sua relação com o déficit de cognição característico da doença.

A doença de Alzheimer (DA) é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível de aparecimento insidioso, que acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos. Subdivide-se em doença de Alzheimer de início precoce e de início tardio; na primeira a manifestação dos sintomas se dá antes dos 60 anos e, apresenta-se em rápido curso clínico. Na segunda os sintomas clínicos podem ser observados após os 60 anos e, com duração que pode superar os 10 anos.

As principais alterações cerebrais características da DA são as placas senis (ou neuríticas) e os emaranhados neurofibrilares, que são originados através de alterações genéticas ocorridas na doença.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Variação em Número da População Idosa.....	10
Figura 2 Modelo Hipotético do Curso Pré-clínico e Clínico da Doença de Alzheimer.....	18
Figura 3 Emaranhados Neurofibrilares e Placas Senis Extracelulares.....	20
Figura 4 Microtúbulo e Suas Constituintes Unitárias.....	22
Figura 5 Formação dos Emaranhados Neurofibrilares.....	23
Figura 6 Representação da Porção N-terminal Extracelular e C-terminal Intracelular Das isoformas da APP.....	24
Figura 7 Representação das vias Não Amiloidogênica e Amiloidogênica.....	25
Figura 8 Representação Estrutural da Proteína PS1.....	27
Figura 9 Representação do Gene da ApoE e das Isoformas $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$	30
Figura 10 Localização Cerebral do Hipocampo e Neocórtex.....	32
Figura 11 Divisão do Cérebro a Partir do Envolvimento de Áreas em Certas Funções..	34
Figura 12 Representação do Escore no MEEM de Acordo com o Nível de Escolaridade do Indivíduo com Demência.....	37

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 JUSTIFICATIVA.....	8
1.2 OBJETIVOS.....	9
1.2.1 Objetivos gerais.....	9
1.2.2 Objetivos específicos.....	9
1.3 METODOLOGIA.....	9
2. RELATO EPIDEMIOLÓGICO E HISTÓRICO SOBRE A DESCOBERTA DA DOENÇA DE ALZHEIMER BEM COMO SUAS PRINCIPAIS CAUSAS E MECANISMOS	10
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	10
2.2 ASPECTOS BIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO.....	11
2.3 HISTÓRICO.....	12
2.4 DEFINIÇÕES DA DOENÇA.....	16
3. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES GENÉTICAS NA DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE E TARDIO	19
3.1 AMILOIDOSE.....	19
3.2 PRINCIPAIS BIOMARCADORES DA DOENÇA.....	20
3.3 DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE.....	20
3.3.1 Características bioquímicas da proteína Tau.....	21
3.3.2 Proteína precursora do amiloide (APP).....	23
3.3.3 Presenilina 1 e presenilina2.....	26
3.4 DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO TARDIO.....	27

3.4.1 Apolipoproteína E (apoE).....	28
4. RELAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES GENÉTICAS E O DÉFICIT COGNITIVO NA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	32
4.1. PROCESSAMENTO DA MEMÓRIA E APREDIZAGEM.....	33
4.2 DÉFCITS COGNITIVOS CARACTERÍSTICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	33
4.3 COGNIÇÃO.....	35
4.4 DIAGNÓSTICO.....	36
4.5 TRATAMENTO.....	38
5. CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS.....	41
ANEXO 1.....	46

1. INTRODUÇÃO

A DA passou a ser mais estudada, mencionada e conhecida a partir da década de 70 devido a restrições no diagnóstico de doenças vasculares, o qual era muito inclusivo e abrangia doenças neurodegenerativas, que até então não eram diagnosticadas corretamente por serem inclusas erroneamente nesta classe de doenças vasculares. A partir dessa restrição, que proporcionou a classificação correta das doenças neurodegenerativas, se tornou mais comum o diagnóstico da DA, uma vez que sua ocorrência é mais frequente neste grupo de doenças. Sendo assim, com o aumento do número de casos diagnosticados aumentou-se também, o número de estudos relacionados a ela a fim de compreender melhor suas causas e mecanismos.

Além disso, o aumento do envelhecimento populacional mundial, decorrido da diminuição das taxas de fecundidade favoreceu o aumento de indivíduos em idades susceptíveis para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, dentre elas, principalmente a DA uma vez que a idade é seu principal fator de risco.

Desta forma, a DA, descoberta em 1907 pelo neuropatologista Alois Alzheimer, tornou-se a demência que mais acomete idosos no mundo, possuindo ainda estimativas de que essa incidência aumente no futuro. Fato este que gera principalmente aos países subdesenvolvidos um problema de saúde pública, pois os mesmos, em sua maioria, possuem defasagens em seus sistemas de saúde, tornando difícil o tratamento e cuidados aos doentes.

A mesma é considerada uma doença irreversível, progressiva, poligênica e multicausal, que afeta principalmente a cognição do paciente, causando déficits funcionais, entre eles, o de memória. Além disso, se divide a partir da idade de aparecimento dos sintomas.

Com o envelhecimento saudável, ocorrem mudanças bioquímicas, moleculares e estruturais no cérebro do indivíduo, porém quando isso ocorre de forma exagerada há o acúmulo dos biomarcadores¹ da doença que favorecem e são responsáveis pelo processo de perda cognitiva. Tais alterações e biomarcadores se dão através da ocorrência de alterações

¹ Biomarcadores ou marcadores biológicos são entidades que podem ser medidas experimentalmente e indicam a ocorrência de uma determinada função normal ou patológica de um organismo ou uma resposta a um agente farmacológico.

genéticas, as quais são uma das causas ou fatores que influenciam no desenvolvimento da patologia.

Diversos genes estão envolvidos com o desenvolvimento da doença, porém as alterações nos genes da APOE, APP, Tau e presenilina 1 e 2 são tidas como as principais, embora não sejam suficientes para explicar todos os casos, devido à poligenia e multicausalidade da doença.

No início da doença essas alterações aglomeram-se principalmente em áreas do sistema límbico, causando inicialmente déficits nas funções controladas por ele, afetando através desses déficits a cognição do paciente, pois a mesma abrange as funções nervosas superiores.

Com isso, o diagnóstico de Alzheimer é realizado através da avaliação do quanto a cognição do indivíduo foi afetada, a fim de que o tratamento se inicie através de métodos farmacológicos e/ou não farmacológicos, para retardar a evolução do quadro.

Através disso, esse estudo pretende abordar como se dão as principais alterações genéticas da DA e o que elas geram no organismo do indivíduo portador da doença, relacionando-as com o déficit cognitivo.

1.1 JUSTIFICATIVA

É necessário realizar estudos sobre a DA, uma vez que a mesma apresenta inúmeras alterações genéticas que influenciam no seu aparecimento e torna cada vez mais difícil a descoberta do tratamento adequado para a mesma.

O aumento da expectativa de vida mundial, observada no último século fez com que cada vez mais pessoas atingissem uma idade avançada, tornando-as assim, mais susceptíveis ao desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Com isso, a DA tornou-se a causa de demência mais comum entre os idosos e a mais importante da atualidade, devido à proporção de portadores desta patologia, destacando-a em termos de saúde pública (FRIDMAN *et al*, 2004).

Na última década, aumentou-se o número de publicações que visam a estudar a influência genética na DA, demonstrando a importância desse tema (LUCATELLI *et al*, 2009). Além de estarem em desenvolvimento diversos estudos sobre a doença a fim de conhecê-la melhor para possivelmente encontrar seu tratamento adequado; uma vez que seu descobrimento ultrapassa os cem anos e os tratamentos visam a amenizar os sintomas, não sendo eficientes para revertê-los. Além disso, aumenta-se a necessidade de maiores estudos sobre o tema devido à multicausalidade da doença.

Além disso, a DA não restringe o problema ao setor médico, pois ocasiona um problema social e econômico, uma vez que, é a terceira maior causa de gastos públicos com cuidados em saúde, não superando apenas as doenças cardíacas e o câncer (CAIXETA *et al*, 2012).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivos Gerais

Estudar o desenvolvimento da DA nas suas diferentes formas de manifestação, com ênfase na relação entre as principais alterações gênicas e o déficit cognitivo característico da doença.

1.2.2 Objetivos Específicos

1. Realizar um breve relato histórico sobre a descoberta da doença com dados epidemiológicos recentes da literatura específica, bem como suas principais causas e mecanismos.
2. Caracterizar as principais alterações gênicas na DA de início precoce e tardio.
3. Compreender a relação entre o déficit cognitivo e as principais alterações gênicas da doença.

1.3 METODOLOGIA

Revisão bibliográfica, baseada no banco de dados SciELO, PubMed, livros, teses e dissertações.

2. RELATO HISTÓRICO EPIDEMIOLÓGICO E PRICIPAIS CAUSAS E MECANISMOS

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A população idosa vem crescendo significativamente em todo o mundo, principalmente nos países em desenvolvimento, processo ao qual é chamado de transição demográfica, proveniente do aumento de expectativa de vida e redução das taxas de fecundidade (SOARES; SOARES; CAIXETA, 2012).

Segundo estatísticas do IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – a população brasileira em 2050 será constituída por 29,75% de indivíduos com 60 anos ou mais, fazendo com que o Brasil possua uma população idosa de aproximadamente 64 milhões de idosos (figura1) (IBGE, 2008).

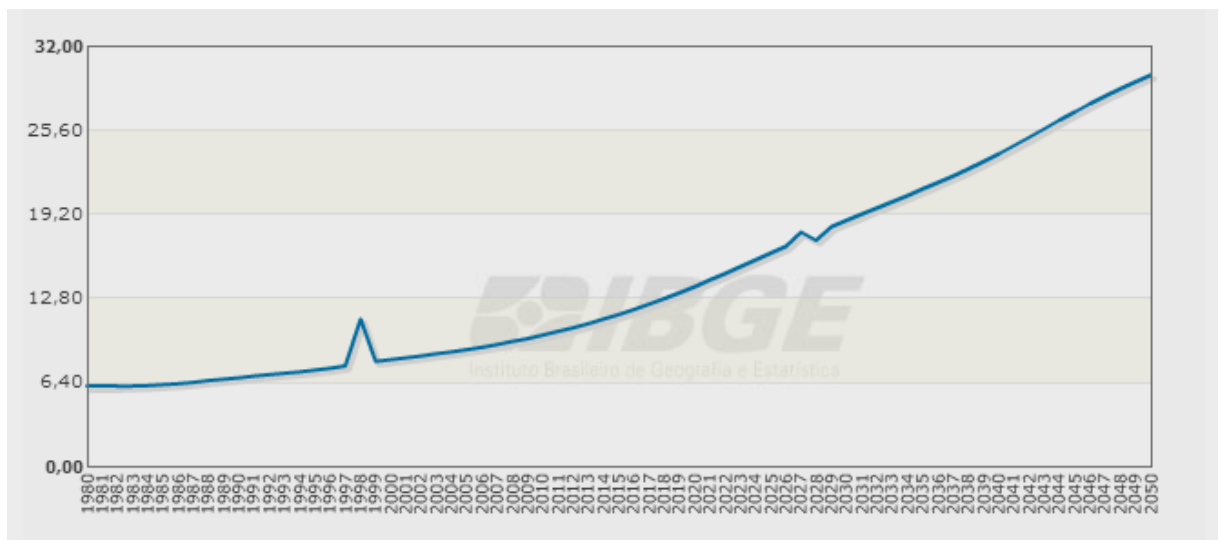


Figura 1: O gráfico representa a variação e o aumento em número da população idosa (a cima de 60 anos), assim como a projeção até o ano de 2050.

Fonte: IBGE, 2008.

A expectativa de vida no Brasil, atualmente ultrapassa os 70 anos de idade. Com a permanência do aumento da prosperidade de vida o país pode passar a assumir a 6ª posição

mundial em número absoluto de pessoas com 60 anos ou mais, até o período de 2025 (SOARES; SOARES; CAIXETA, 2012).

A DA é responsável por dois terços dos casos de demência senil. Estima-se que existam 29 milhões de pessoas com a demência no mundo, dentre essas, 1,5 milhão de casos no Brasil. E a expectativa é de que esses números aumentem no futuro, aumento este que é previsto para 42,3 milhões em 2020 e 81,1 milhões em 2040² (BALLARD *et al*, 2011).

A doença acomete mais mulheres, supõe-se isso devido à maior longevidade dessa população em relação à masculina (REY, 2003). É responsável por cerca de 56% do número total de casos de demência e sua prevalência afeta aproximadamente 5% dos indivíduos com mais de 65 anos e 20% daqueles com mais de 80 anos (INOUYE; PEDRAZZANI; PAVARINI, 2010). A idade é o principal fator de risco, a prevalência passa de 0,7% dos 60 anos aos 64 anos de idade para cerca de 40% nos grupos etários de 90 a 95 anos (FORLENZA, 2005).

2.2 ASPECTOS BIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO

O envelhecimento populacional teve início no final do século XIX principalmente em países do primeiro mundo, e estendeu-se no século XX para os países periféricos, inclusive o Brasil. Tal envelhecimento populacional refere-se à mudança na estrutura etária da população, esta mudança teve início devido à rápida diminuição da taxa de fecundidade, ou seja, a partir disso aumentou-se o número de pessoas em determinada idade considerada marcadora do início da velhice (CARVALHO; GARCIA, 2003).

A velhice pode ser definida como um processo no qual ocorrem modificações, tanto morfológicas, funcionais e bioquímicas, como psicológicas, tornando, portanto, o indivíduo idoso mais susceptível ao desenvolvimento de processos patológicos. A mesma, não depende apenas do tempo cronológico, mas sim das condições físicas, funcionais, mentais e de saúde do indivíduo, tornando-se importante ressaltar que o processo de envelhecimento é pessoal e diferenciado (NETTO, 2004).

O tempo médio de vida de um indivíduo depende da espécie do mesmo, por isso acredita-se que haja determinação genética nesse processo. O idoso apresenta diferenças na

² Tradução nossa

morfologia cerebral quando comparado a pessoas jovens, seu cérebro em média apresenta-se de tamanho reduzido, ocasionando menor peso encefálico, geralmente, os sulcos tornam-se mais profundos e abertos, os ventrículos e demais cavidades encontram-se mais largos. É possível perceber além de modificações macroscópicas, alterações microscópicas como, a formação de depósitos extracelulares, as placas senis; e emaranhados neurofibrilares. Ocorre também diminuição do número de neurônios, ocasionando interferências e déficits nas sinapses (LENT, 2001).

Tais alterações variam de indivíduo para indivíduo e sua ocorrência é normal com o avanço da idade, porém podem se tornar indícios de DA, a partir do momento em que se apresentam de forma exagerada e geram sintomas físicos e psicológicos (LENT, 2001).

2.3 HISTÓRICO

O século XIX foi decisivo para o estabelecimento de muitas das modernas ideias sobre demência. Grande parte dessas contribuições teve início através de pesquisadores de escolas psiquiátricas alemãs. Acreditava-se na existência de apenas uma doença mental - insanidade -, e que as outras síndromes clínicas constituíam o estágio de um processo mórbido unitário (CAIXETA, 2012). Com isso, “demência” era considerada a fase final desse processo unitário, ou, para onde caminhariam todas as formas de insanidade (BRANNON, 1994 apud CAIXETA, 2012). Em 1880, surgiram as primeiras preocupações em tratar a demência não mais como uma entidade única, mas como um diagnóstico que poderia ser subdividido e melhor individualizado (CAIXETA, 2012).

Nesta época também ocorreu o aumento no interesse em diferenciar a senilidade normal da patológica, o que encorajou o desenvolvimento de técnicas histológicas para que fosse realizado um estudo mais aprimorado do processo de envelhecimento patológico. Com isso, abriu-se caminho para melhores conhecimentos e classificação das demências (BERRIOS, 1996 apud CAIXETA, 2012).

O grupo de Emil Kraepelin, que contava com a presença de Alois Alzheimer, no Instituto de Psiquiatria de Munique (atual Instituto Max Planck para a Pesquisa do Cérebro), contribuiu grandiosamente para as pesquisas na área de demência no terço final do século

XIX. Kraepelin separou a demência precoce das outras formas de demência, fato que contribuiu para a delimitação do conceito, tornando-o menos difuso (PITT, 1987 apud CAIXETA, 2012).

No início do século XX, sabia-se pouco sobre os fenômenos degenerativos, uma vez que o foco eram as doenças vasculares. Por isso, nessa época, as mesmas eram assumidas como ocorrências mais comuns que as doenças degenerativas. Tal noção se inverteu a partir da década de 1970, quando a DA passou a assumir a forma de demência mais comum, no mundo ocidental, devido ao aumento de estudos voltados para as doenças neurodegenerativas, o que tornou o diagnóstico mais conhecido e eficaz e principalmente pela restrição do conceito de arteriosclerose, pois anteriormente este conceito era superinclusivo e, muitas doenças de caráter neurodegenerativo eram diagnosticadas erroneamente como arteriosclerose, inclusive a DA (CAIXETA, 2012).

Alois Alzheimer nasceu em 1864, na Baviera, Alemanha. Era neuropatologista membro do grupo de Kraepelin e em 1907 publicou um interessante caso de demência pré-senil tanto do ponto de vista clínico quanto do ponto de vista anatomopatológico. Um ano antes de ser publicado, em 1906, o caso foi apresentado em um congresso psiquiátrico na Alemanha (GHETTI, 2007 apud CAIXETA, 2012).

Trechos do relato original de Alzheimer:

Clinicamente, a paciente apresentava um quadro clínico tão diferente que o caso não pode ser categorizado como qualquer doença conhecida. Anatomicamente, os achados foram diversos de todos os outros processos patológicos conhecidos até então (ALZHEIMER, 1907 apud CAIXETA, 2012).

Descrição de detalhes do quadro clínico:

Com 51 anos de idade, uma mulher apresentou ciúmes do marido como primeiro sintoma evidente de sua doença. Logo uma rápida deterioração progressiva da memória tornou-se aparente, ela não conseguia orientar-se na própria casa. Mudava objetos de lugar e os escondia. Algumas vezes, acreditava que alguém queria mata-la e gritava. No hospital psiquiátrico, seu comportamento era marcado pela perplexidade. Ela estava completamente desorientada no tempo e espaço. Sua capacidade de memória estava profundamente prejudicada. Ao ler confundia linhas,

lia soletrando palavras ou sem entonação e sentido. Ao falar, frequentemente usava frases confusas (ALZHEIMER, 1907 apud CAIXETA, 2012).

A paciente chamava-se Auguste D. E iniciou sua doença com alterações de comportamento e foi aos poucos sofrendo perdas progressivas de memória, crítica e o que atualmente é chamado de apraxia, afasia e agnosia³, até a morte, que ocorreu quatro anos e meio após o diagnóstico da doença (LEIBING, 1999).

No exame *post mortem*, Alzheimer apresentou a descrição das alterações histopatológicas clássicas da DA, sendo elas, o acúmulo de emaranhados neurofibrilares e placas amiloides no cérebro da paciente (LEIBING, 1999). Alzheimer foi importante, pois foi o primeiro a descrever alterações histopatológicas específicas, os emaranhados neurofibrilares, e associa-las a tal doença. Uma vez que as placas amiloides já haviam sido descritas por Oskar Fisher, em 1907 (LEIBING, 1998 apud CAIXETA, 2012). Foi Emil Kraepelin quem em 1910, homenageou Alzheimer, dando-lhe seu nome a uma forma pré-senil da doença (CAIXETA, 2012).

Alzheimer também separou clinicamente a demência pré-senil da demência senil, escrevendo: “A demência pré-senil é diferenciada da frequente demência senil pela debilidade de preexistência do intelecto e aparência precoce da debilidade mental senil” (CAIXETA, 2012).

Até 1968 a DA era considerada uma forma de demência pré-senil rara, porém tornou-se evidente a correlação entre a gravidade da demência de idade avançada e os achados neuropatológicos característicos da DA. Além disso, percebeu-se que a demência senil e a DA apresentavam o mesmo quadro clínico. Por isso, houve a junção dos dois conceitos a partir de 1976, através do termo “demência senil do tipo Alzheimer” (CAIXETA, 2012).

Após isso, a DA passou de um extremo ao outro, por sair da condição de doença rara para transformar-se em uma epidemia dos dias atuais, atraindo para si quase todos os diagnósticos que se encaixam em um quadro degenerativo primário a partir de então, com isso, aumentou-se também os números de estudos relacionados a ela (tabela 1) (CAIXETA, 2004, 2007).

³ Afasia: Diminuição das funções de linguagem.

Apraxia: Prejuízo na capacidade de executar atividades motoras.

Agnosia: Dificuldade para reconhecer ou identificar objetos.

Tabela1: Crescimento do número de artigos publicados sobre a doença de Alzheimer e indexados no PUBMED de 1960 a 2010	
Período de publicação	Número de artigos publicados
Década de 1960	18
Década de 1970	290
Década de 1980	5.720
Década de 1990	18.118
Década de 2000 a 2010	52.045

Tabela 1: É possível perceber através da tabela a expressiva evolução do número de publicações sobre a DA e o aumento da importância dada a essa doença a partir da década de 1970, quando deixou de ser considerada uma doença rara.

Fonte: CAIXETA, 2012

No Brasil a DA como categoria médica se popularizou somente no início dos anos 90. Com o progressivo envelhecimento da população, a DA ganhara destaque como a epidemia deste novo milênio. Os países subdesenvolvidos e em desenvolvimento serão os que mais sofrerão com o progresso da doença, uma vez que são desprovidos de preparos e infraestrutura para lidar com tal problema, que sobrecarregará os já caóticos sistemas de saúde (CAIXETA, 2007).

2.4 DEFINIÇÕES DA DOENÇA

Caracteriza-se demência como uma síndrome que gera declínios cognitivos e comportamentais progressivos, tal quais são capazes de interferir nas atividades sociais e

diárias do indivíduo afetado. Sendo assim, de acordo com tal definição a DA é considerada demência (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005).

A mesma, por sua vez é uma afecção neurodegenerativa progressiva e irreversível, cujo aparecimento se dá de forma gradativa. Acarretando perda da memória e diversos distúrbios cognitivos (SMITH, 1999). É uma doença poligênica e multicausal, ou seja, inúmeras alterações genéticas e causas podem desencadear o aparecimento de seus sintomas (FRIDMAN *et al*, 2004). Tem por característica, progressivo declínio da memória, do raciocínio, da compreensão, da capacidade de realizar cálculos, da linguagem, da capacidade de aprendizagem e de julgamento, que acabam por impedir o afetado de realizar sem auxílio as suas atividades diárias (BARROS *et al*, 2009). Além disso, em sua fase final, restringe o paciente ao leito (INOUE; PEDRAZZANI; PAVARINI, 2010).

A partir dessa definição, subdivide-se em dois tipos, de acordo com o aparecimento dos sintomas: doença de Alzheimer de início tardio (DAIT), cujas manifestações clínicas aparecem após os 65 anos de idade, sua duração pode superar dez anos, acomete cerca de 8% a 15% da população de idade avançada; o outro tipo é denominado doença de Alzheimer de início precoce (DAIP), em que o aparecimento dos sintomas se dá antes dos 65 anos de idade, apresenta rápido curso clínico, e representa 5% de todos os casos da doença (LUCATELLI *et al*, 2009; FRIDMAN *et al*, 2004).

O curso natural da doença é composto por comprometimento progressivo de muitas habilidades cognitivas. O comprometimento da memória avança para uma quase total amnésia e para perdas intensas de conhecimentos já consolidados (TAKADA; NITRINI, 2012). O envolvimento da linguagem progride para uma afasia sensorial mais grave; os déficits nas habilidades visoespaciais progridem desde ocorridos em que o paciente se perde, até a completa inabilidade de navegação e reconhecimento do espaço, podendo ocorrer também, nos estágios mais avançados a incapacidade do indivíduo reconhecer o rosto de parentes muito próximos. As habilidades de pensamento abstrato são afetadas, o que faz com que o paciente tenha pensamentos e comportamentos irracionais. Agressões físicas e verbais ocorrem com frequência, tal como, irritabilidade, agitação, alucinações. A ingestão de alimentos também é afetada, devido ao paciente “esquecer-se de comer” e de como se alimentar. Atividades funcionais são prejudicadas, como a habilidade para se vestir e realizar a auto higiene (NITRINI; TAKADA, 2012).

A história natural da DA apresenta muitos anos de duração. Em 1992 foi descrito por Cummings e Benson os três estágios clínicos da doença sintomática, são eles (CUMJING, BENSON, 1992, apud, CAIXETA 2012):

1. No primeiro estágio, o comprometimento da memória é a característica predominante, enquanto a personalidade e as habilidades sociais costumam estar suficientemente preservadas para que o observador casual não perceba nenhum problema.
2. No segundo estágio, com o avanço do comprometimento da memória, a afasia e a apraxia aparecem pela primeira vez. Inquietude e incontinência ocasional podem se desenvolver.
3. No terceiro estágio, todas as afecções cognitivas se deterioram. Pode ocorrer rigidez de membros, como perda de mobilidade, e há incontinência urinária e fecal. A morte costuma ocorrer devido à infecção.

As principais alterações cerebrais características da DA são as placas senis ou neuríticas, e os emaranhados neurofibrilares (FORLENZA, 2005).

Na fase de demência leve as alterações de memória tornam-se mais evidentes e manifestam-se outras alterações ainda leves, porém já nesse estágio é possível diagnosticar demência. Nesta fase, a densidade de emaranhados neurofibrilares no sistema límbico já é grande. Na fase de demência moderada, o paciente torna-se dependente de uma segunda pessoa, as dificuldades na linguagem são mais evidentes, torna-se grave o distúrbio de memória, e ocorre desorientação de tempo (figura 2). Todas as regiões neocorticais apresentam grande densidade de emaranhados e placas senis

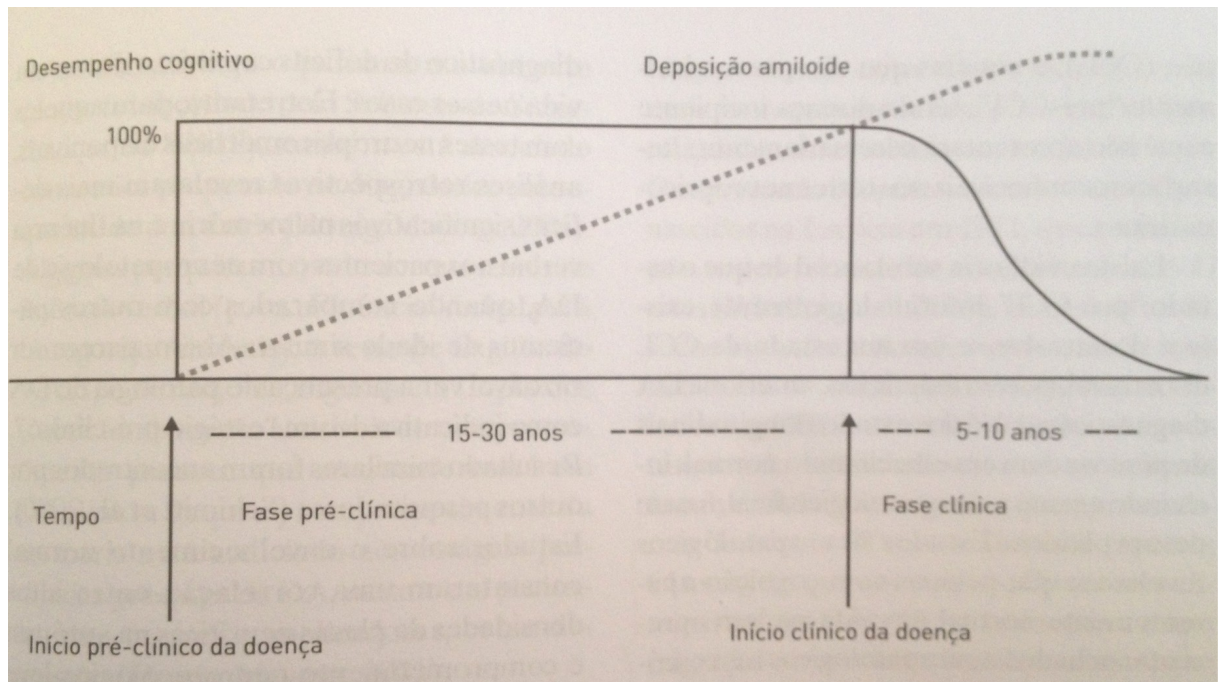


Figura 2: Modelo hipotético do curso pré-clínico e clínico da doença de Alzheimer.

Fonte: CAIXETA, 2012

Na fase de demência grave, o paciente é totalmente dependente. Apenas fragmentos de informações da memória são visíveis, a orientação pessoal e temporal é perdida, perde-se a capacidade de controle de esfínteres. Nessa fase, todas as áreas de associação estão densamente acometidas pelos marcadores da doença (NITRINI; TAKADA, 2012).

A duração média da doença desde o início dos sintomas até a morte é de 9,3 anos. Tal duração pode ser mais longa em mulheres quando comparadas a população masculina (LOWLOR, 1994 apud CAIXETA, 2012).

3. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES GENÉTICAS NA DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE E TARDIO

O aparecimento da doença de Alzheimer possui participação de componentes genéticos, esta evidencia tornou-se possível através dos estudos genético-epidemiológicos. Notou-se que famílias parentes de paciente portadores da doença possuem risco quatro vezes maior de desenvolverem a mesma, quando comparados a parentes de indivíduos saudáveis. O componente genético da DA corresponde a cerca de 50% do total de fatores responsáveis pelo desenvolvimento da doença (CORDEIRO; FILHO, 2012).

3.1 AMILOIDOSE

A amiloidose é uma doença que pode afetar múltiplos órgãos, dada a partir da deposição de material amiloide. Apesar de sua nomenclatura nos remeter ao amido, em 1859 descobriu-se sua natureza proteica, porém até hoje esta nomenclatura inapropriada é utilizada (EICHBAUM, 1979).

Amiloidose abrange variadas doenças caracterizadas pela deposição intra ou extracelular de uma substância proteica homogênea que dependendo da quantidade e do local de deposição pode ocasionar comprometimento funcional. Para identificação de agregados amiloides necessita-se o enquadramento em critérios obrigatórios, sendo eles: Ser um agregado de filamentos de origem proteica e possuir de 6-10 nm, além disso, ter capacidade de se corar com vermelho congo e apresentar birrefringência verde-maça no microscópio polarizante (MARQUES, 1994).

Tais proteínas que possuem essa capacidade de se agregarem em fibras são denominadas amiloidogênica, e esses depósitos podem gerar disfunção e morte celular (MARQUES, 1994).

Os depósitos encontrados em paciente com doença de Alzheimer possuem essas propriedades que designam agregados amiloides, por isso, esta doença está inclusa nas

amiloidoses, devido a sua característica de deposição amiloide no tecido cerebral (MARQUES, 1994).

3.2 PRINCIPAIS BIOMARCADORES DA DOENÇA

As principais alterações cerebrais características da DA são as placas senis (ou neuríticas) e os emaranhados neurofibrilares. As primeiras contêm depósitos extracelulares da proteína β -amilóide, resultado do metabolismo anormal da proteína precursora do amiloide (APP) (FORLENZA, 2005, FRIDMAN et al, 2004). Os emaranhados neurofibrilares formam-se a partir do colapso do citoesqueleto neuronal, decorrente da hiperfosforilação⁴ da proteína Tau (figura 3). Tais alterações podem estar presentes tanto na DAIP quanto na DAIT (FORLENZA, 2005). Não há um consenso se as mesmas seriam causas ou conseqüências do desenvolvimento da doença (FRIDMAN *et al*, 2004).

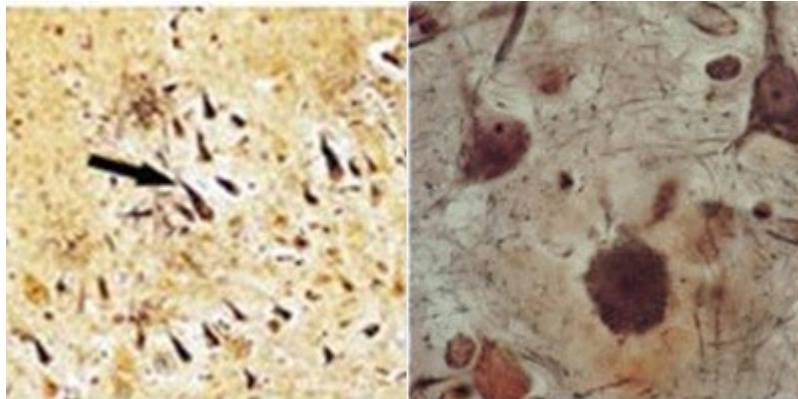


Figura 3: Na esquerda, indicado pela seta estão os emaranhados neurofibrilares. À direita, observam-se placas senis extracelulares.

Fonte: ABRAAZ GOIÁS

3.3 DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO PRECOCE

⁴ Adição anormal e exagerada de grupos fosfato (PO_4) em uma proteína ou moléculas (LEHNINGER, 2002, p.536).

A DAIP está diretamente relacionada a mutações gênicas, que são variações moleculares da sequência de nucleotídeos da molécula da DNA de um gene, acarretando ou não consequências na proteína codificada por este. Além disto, para ser caracterizada “mutação”, a modificação deve ser rara, com frequência menor a 1%, e na maioria das vezes tratar-se de uma alteração com um efeito grave ou de início precoce no indivíduo. Nesta forma da doença as mutações podem ocorrer principalmente nos genes do precursor da proteína amiloide (APP), na presenilina 1 e 2, e no gene da proteína Tau. Estes são responsáveis por aproximadamente 40% dos casos de DA de início precoce (LUCATELLI *et al*, 2009).

Tais mutações relacionadas à DAIP foram descobertas a partir da segunda metade da década de 1980 (LUCATELLI *et al*, 2009), através de estudos que envolviam grandes famílias com membros afetados em diferentes gerações, percebeu-se que apesar de raro, a distribuição da doença nessas famílias sugeria a presença de um único gene, com herança do tipo autossômica dominante, ou mendeliana, como causa da doença (CORDEIRO; FILHO, 2012).

3.3.1 Características bioquímicas da proteína Tau

As doenças neurodegenerativas que apresentam quadros de inclusões de neurofilamentos e/ou agregados de proteína Tau são classificadas em quatro grupos: tauopatias, alfa-sinucleinopatias, doença poliglutamínica e doenças com ubiquitina. Sendo o grupo das tauopatias o mais prevalente, no qual se inclui a doença de Alzheimer (PAULA; FORLENZA, 2012).

O gene da proteína Tau humana se localiza no braço longo do cromossomo 17 (17q21) e possui 16 éxons. É encontrada de forma solúvel no cérebro humano saudável, sendo composta por 352-441 resíduos de aminoácidos, com peso molecular aproximadamente de 37 a 46 KDa. O gene MAPT, codificante da proteína Tau, produz seis isoformas que se diferenciam pela ausência ou presença dos éxons 2, 3 e 10 (LUCATELLI *et al*, 2009).

Esta proteína é a maior do citoesqueleto e, faz parte da família das proteínas associadas aos microtúbulos (MAPs do inglês – microtubule-associated proteins), cuja

principal função é estabilizar os microtúbulos pela agregação da tubulina (PAULA; GUIMARÃES; FORLENZA, 2009).

Os microtúbulos são envolvidos na manutenção da estrutura celular, nos processos que envolvem a plasticidade neurítica e são essenciais para o transporte axonal de organelas. Nos axônios os microtúbulos se encontram uniformemente orientados, devido à proteína Tau. Já nos dendritos proximais e distais os microtúbulos são estabilizados pela proteína tubulina. A interação entre a Tau e as moléculas α e β tubulina que são constituintes unitárias dos microtúbulos (figura 4), permite a estabilização do mesmo (PAULA; GUIMARÃES; FORLENZA, 2009).

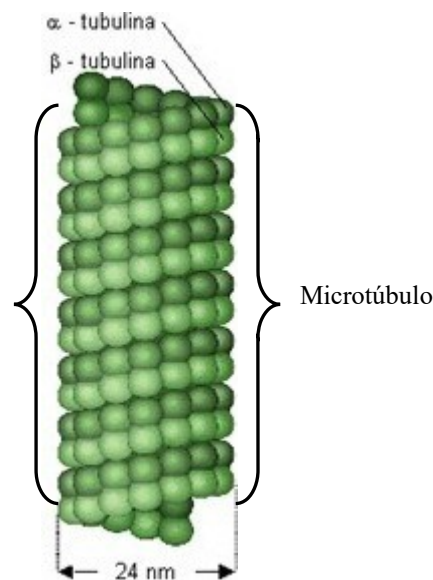


Figura 4: Estão representados na figura o microtúbulo e suas constituintes unitárias; α e β tubulina.

Fonte: HAMPEL, 2010 (adaptado).

Em indivíduos saudáveis a proteína Tau é normalmente encontrada nos axônios, já nas tauopatias a proteína encontra-se distribuída pelo corpo celular e dendritos. Essa proteína pode ser encontrada no cérebro de forma solúvel ou insolúvel, sendo a última encontrada nos filamentos helicoidais pareados (FHP), que são os principais constituintes dos emaranhados neurofibrilares (PAULA; GUIMARÃES; FORLENZA, 2009).

Nos tecidos cerebrais, o estado de fosforilação da Tau é resultado da ação conjunta de várias quinases e fofatases, muitas das quais tem a função de regular a fosforilação, desse modo, a hiperfosforilação da proteína pode ser resultada do aumento da atividade das

tauquinases, da subsensibilização das fosfatases ou ambos os mecanismos. A proteína Tau em cérebros saudáveis apresenta em torno de dois grupos fosfatos por molécula, já os FHPs possuem de seis a oito grupos fosfato por molécula de Tau, com isso afirma-se que nos emaranhados neurofibrilares a Tau é encontrada hiperfosforilada (PAULA; GUIMARÃES; FORLENZA, 2009).

A hiperfosforilação da Tau afeta funções biológicas e morfológicas dos neurônios, esta fosforilação anormal compromete a capacidade de ligação da proteína à tubulina, tornando a estrutura dos microtúbulos instáveis. Todos os defeitos na proteína Tau afetam o transporte axonal, a preservação da morfologia da célula e o metabolismo das sinapses, causando disfunções resultando na perda da viabilidade celular (PAULA; FORLENZA, 2012). Além disso, a insolubilidade da Tau em sua forma hiperfosforilada gera ruptura do citoesqueleto microtubular e a morte neuronal (figura 5) (ALMEIDA, 1997).

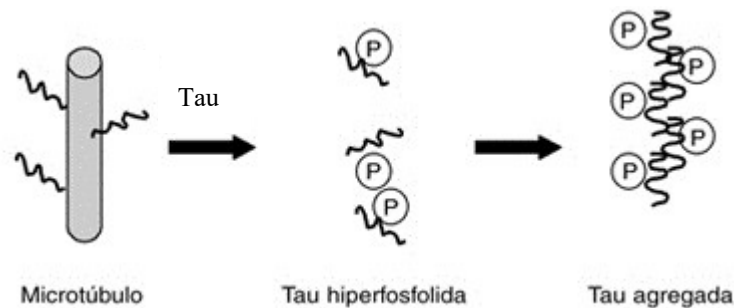


Figura 5: A proteína Tau estabiliza os microtúbulos em sua forma normal, dando a conformação ao neurônio, porém em sua forma hiperfosforilada os desintegra e se agrega formando os emaranhados neurofibrilares.

Fonte: VILELA, 2002 (Adaptado).

3.3.2 Proteína precursora do amiloide (APP)

A APP é uma glicoproteína ácida transmembrana proveniente de um único gene localizado no braço longo do cromossomo 21, na banda q21. É constituída por um longo domínio N-terminal extracelular, um domínio intracelular (que atravessa a membrana) e por um pequeno domínio C-terminal citoplasmático (figura 6). Possui 10 isoformas, originadas através de processamentos diferentes denominadas de acordo com o número de aminoácidos

apresentados (MARQUES, 1994), é uma das proteínas mais abundantes do sistema nervoso central, porém também é expressa em tecidos periféricos, no epitélio e em células sanguíneas (DEZIDERIO, 2008) (PAULA; FORLENZA, 2012).

Algumas funções da APP ainda não são bem definidas, entretanto, acredita-se que esta proteína exerce importante papel na regulação do crescimento neuronal, na sobrevivência da célula, inibição de proteases, além de sua função fisiológica já reconhecida, adesão entre células e entre o neurônio e a matriz cerebral (ALMEIDA, 1997).

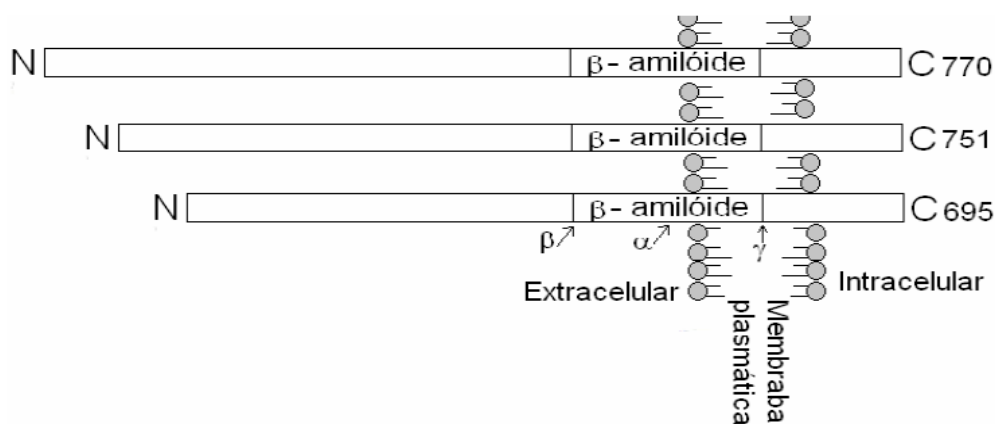


Figura 6: Representação da porção N-terminal extracelular e C-terminal intracelular das isoformas da APP.

Fonte: DEZIDERIO, 2008.

O metabolismo da APP ocorre através de duas vias distintas, sendo elas: a via não amiloidogênica (α -secretase) e a via amiloidogênica (β -secretase). Na via não amiloidogênica o APP é clivado pela enzima α -secretase, esta clivagem resulta na liberação da fração N-terminal solúvel da APP (α -APPs) para a circulação e do fragmento C-terminal (C83), que é clivado pela γ -secretase formando o fragmento C-terminal (C3) (DEZIDERIO 2008; PAULA; FORLENZA, 2012).

Na via amiloidogênica o metabolismo do APP ocorre devido à enzima β -secretase, nesta forma, também é liberado para a circulação um fragmento N-terminal maior (β -APPs) há ainda a liberação de um fragmento C-terminal (C99), que é clivado pela γ -secretase dando origem ao peptídeo β -amiloide ($A\beta$) (figura7) (PAULA; FORLENZA, 2012).

Em condições fisiológicas normais, a APP é metabolizada preferencialmente através da via não amiloidogênica e mantém-se um equilíbrio entre a produção de A β e o afastamento desse peptídeo do cérebro. Existem vários tipos de peptídeos β -amilóide, sendo os de 40 e 42 aminoácidos os mais encontrados no cérebro. Os tipos de A β são liberados como monômeros e tendem a se agregar. O fragmento de 42 aminoácidos é o mais neurotóxico e o que se encontra de forma mais propensa à agregação e fibrilação, portanto é o mais encontrado nas placas amiloides senis (PAULA; FORLENZA, 2012).

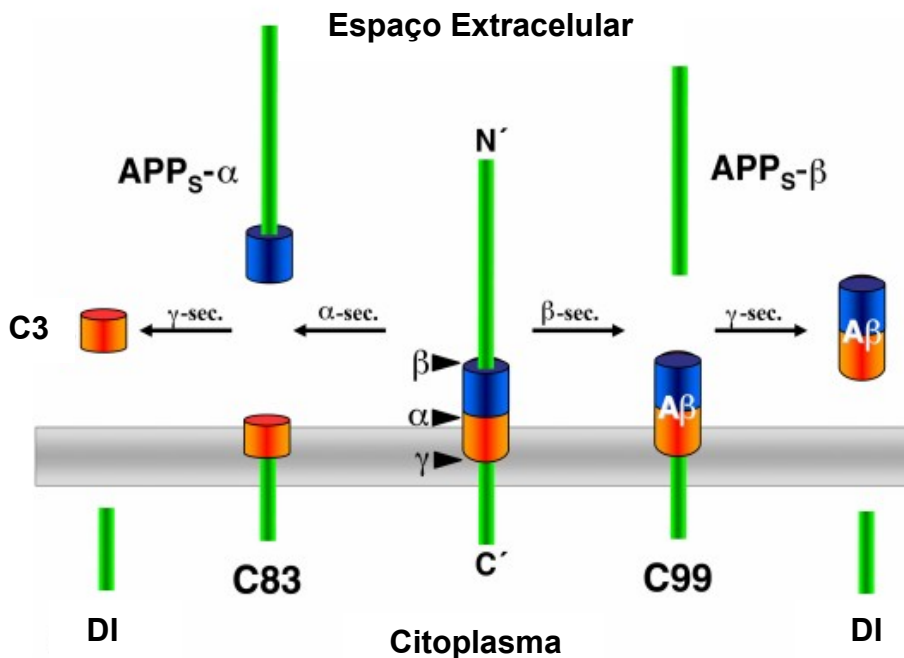


Figura 7: A direita da figura está representada a via não amiloidogênica do metabolismo da APP, assim como a área de atuação das enzimas α -secretase e γ -secretase. A esquerda há a representação da via amiloidogênica, bem como a atuação das enzimas β -secretase e γ -secretase, cuja ação da última é exercida no domínio intracelular (DI), resultando na formação do A β .

Fonte: HAAS, 2004 (Adaptado).

Inicialmente, são formados pequenos dímeros, trímeros e posteriormente oligômeros, os quais se agregam originando as fibrilas, que darão, progressivamente, origem as placas senis. Esses oligômeros são 10 vezes mais tóxicos que as fibrilas e 40 vezes mais tóxicos que sua forma desagregada (VIGIL, 2012).

Com isso, as placas senis são lesões esféricas de 10-200 μm de diâmetros (MARQUES, 1994) formadas através de acúmulo do peptídeo $A\beta$, tal acúmulo se dá principalmente no hipocampo e no neocórtex de indivíduos portadores da doença de Alzheimer (FRIDMAN *et al*, 2004).

As placas senis podem gerar disfunções sinápticas e dendríticas, ativar micróglia e astrócitos, ocasionando resposta inflamatória local, além de influenciar na fosforilação da proteína Tau, gerar aumento anormal do estresse oxidativo, induzir apoptose neuronal e morte celular (DEZIDERIO, 2008). Segundo Lucatelli, atualmente são relatadas 20 mutações diferentes no gene da APP associadas à DAIP, geralmente ocasionadas por trocas de nucleotídeos (LUCATELLI *et al*, 2009).

Devido a esse gene relacionado com a DA se localizar no cromossomo 21, pode-se através disso, fazer uma ligação da mesma com a síndrome de Down, uma vez que os portadores dessa síndrome apresentam a trissomia deste mesmo cromossomo. Por isso, acredita-se que pacientes com Down estejam mais susceptíveis ao desenvolvimento da DA, além de possuírem também outro fator agravante como consequência da síndrome o envelhecimento prematuro, apesar dessas evidências, não se pode concluir que todos ou a maioria dos portadores dessa síndrome desenvolverão DA, devido à heterogeneidade da mesma (MARQUES, 1994; SMITH 1999)

3.3.3 Presenilina 1 e presenilina2

A partir de estudos ao longo de todos os cromossomos, identificou-se, em 1992 outro gene relacionado com a DAIP, sendo este o gene PSEN1 que é o codificador da proteína presenilina 1 (PS1), constituída por 467 aminoácidos e 6 a 9 domínios transmembrânico. Este gene se localiza no cromossomo 14 na banda q24 e apresenta 13 éxons. (CORDEIRO; FILHO, 2012; SAMAIA; FILHO, 2000). A presenilina 1 apresenta relação com o processo inflamatório visto na placa amiloide, e pode interferir no processo de apoptose (LUCATELLI *et al*, 2009).

Mais de 45 mutações na PS1 já foram relacionadas com a DA, tais mutações são responsáveis por 18% a 50% dos casos de DAIP e que corresponde a, aproximadamente 4%

de todos os casos de pacientes com DA (FRIDMAN *et al*, 2004). Todas as mutações descritas são do tipo *missense mutation*, ou seja, ocorre a incorporação de um aminoácido errado, resultando em uma proteína que pode ter função alterada, indicando que essas proteínas mutadas devem bloquear o funcionamento da proteína não-mutada. Dessas mutações 30% encontram-se próximas ao segundo domínio transmembrânico (TM2) e acredita-se que interfiram na estabilidade da molécula (α -hélices) e 40% das mutações estão localizadas entre os domínios transmembrânicos 6 e 7 (TM6 e TM7) (SAMAIA; FILHO, 2000).

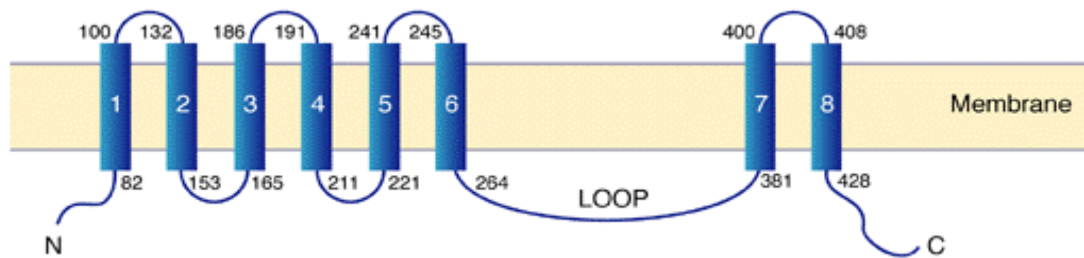


Figura 8: Representação estrutural da proteína PS1.

Fonte: Cambridge, 2002.

Um gene homólogo a PS1 é o precursor da presenilina 2 (PS2), esse último se localiza no cromossomo 1 na banda q31, a proteína originada por ele é constituída por uma sequência de aminoácidos 67% iguais aos da PS1 (CORDEIRO; FILHO 2012; FRIDMAN *et al*, 2004).

Este por sua vez, apresenta seis mutações de troca de aminoácidos. Mutações nesse gene podem acelerar o processo de neurodegeneração. Apesar de tudo esse gene é responsável por apenas 0,5% dos casos de DA (LUCATELLI *et al*, 2009).

As presenilinas regulam o processo de formação das placas senis, uma vez que atuam no metabolismo da APP, pois tanto a PS1 quanto a PS2 são umas das quatro componentes da enzima γ -secretase, e por isso mutações nesses genes podem aumentar o processo de formação do peptídeo amiloide (FRIDMAN *et al*, 2004; DEZIDERIO, 2008).

3.4 DOENÇA DE ALZHEIMER DE INÍCIO TARDIO

A doença de Alzheimer de início tardio (DAIT) é aquela cujas manifestações clínicas aparecem após os 65 anos de idade, apresenta-se através de deterioração cerebral lenta e afeta principalmente a memória (REY, 2003).

Geralmente sua ocorrência se dá de forma esporádica e compreende 95% dos casos de DA, representando a maior parte dos casos da doença. Nesta forma, o padrão de herança genética é complexo, pois mais de um gene pode estar envolvido no aparecimento do quadro clínico, acredita-se que há a participação de vários genes que interagem com os fatores ambientais e entre si (OJOPI; BERTOCINI; NETO, 2004; CORDEIRO; FILHO, 2012).

Na DAIT encontra-se com mais frequência a ocorrência de polimorfismo⁵, sendo o principal polimorfismo o do gene codificante da apolipoproteína E (Apo E). Embora a literatura já tenha relatado 30 outros possíveis marcadores genéticos relacionados a DAIT, este é o principal, uma vez que apresentou associação consistente com a doença em diversos estudos (LUCATELLI *et al*, 2009).

3.4.1 Apolipoproteína E (apoE)

A apoE é uma glicoproteína plasmática com 317 aminoácidos, e seu gene está localizado no braço longo do cromossomo 19 na banda q13 (FRIDMAN *et al*, 2004). É sintetizada no fígado e posteriormente exportada para o plasma, tornando-se assim, uma das principais proteínas encontrada no plasma humano, e a principal apolipoproteína encontrada no cérebro (OJOPI; BERTOCINI; NETO, 2004).

Tem por função manter a estrutura e regular o metabolismo de algumas lipoproteínas de baixa densidade (LDL e VLDL), assim como participar no transporte, absorção, excreção e redistribuição de colesterol entre tecidos e órgãos. Apresenta papel importante no reparo de danos aos neurônios, pois redistribui lipídeos aos axônios e regenera as células de Schwann, estabelecendo novamente as conexões sinápticas (BARROS *et al*, 2009).

Mutações em nível de DNA no gene codificador da apoE resultaram em alterações na sequência da proteína, com isso, em humanos existem três alelos principais desse gene,

⁵ Define-se polimorfismo como uma variação na sequência alélica, na qual mais do que uma variante em um locus ocorra com frequência superior a 1% em uma população humana. Essas variações são comumente troca de um único nucleotídeo, mas também podem ser inserções ou deleção de partes do DNA (BARROS *et al*, 2009).

provenientes de duas alterações no DNA, são eles: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$. Estas três isoformas diferem-se entre si pela composição de aminoácidos nas posições 112 e 158. O alelo $\epsilon 2$ possui o aminoácido cisteína em ambas as posições, o $\epsilon 3$ apresenta cisteína na posição 112 e arginina na posição 158, já o alelo $\epsilon 4$ possui arginina em ambas as posições (figura 9). Estes polimorfismos que dão origem as isoformas da apoE não são os únicos a acontecerem nesse gene, porém a importância dos outros para a DA ainda não foi descoberta (OJOPI; BERTOCINI; NETO, 2004).

A presença do alelo $\epsilon 4$ é o principal fator de risco para o desenvolvimento da doença, principalmente naqueles indivíduos que apresentam homozigose para esse gene, estes têm o risco de 30% ao longo da vida de apresentarem a doença. Portadores do alelo $\epsilon 4$ apresentam aparecimentos dos sintomas da DA aos 87 anos, enquanto aqueles que não portam esse alelo aos 95 anos (CORDEIRO; FILHO, 2012). Acredita-se que o alelo $\epsilon 2$ apresenta um papel protetor contra a doença, uma vez que portadores dessa isoforma apresentam redução de 43% no risco de desenvolver a DA quando comparados a indivíduos em homozigose para o alelo $\epsilon 3$ (OJOPI; BERTOCINI; NETO, 2004).

A apresentação de dois alelos $\epsilon 4$ é responsável pelo decaimento significativo da idade de aparecimento dos sintomas da DA, entretanto este alelo não é necessário e suficiente para causar a doença, apenas aumenta o risco de desenvolvimento da mesma, pois existem outros fatores genéticos e ambientais influenciando no desenvolvimento da DA. Ressaltando que a apoE não parece estar diretamente relacionado com a DAIP, aparecendo de forma mais frequente na forma de DAIT (OJOPI; BERTOCINI; NETO, 2004).

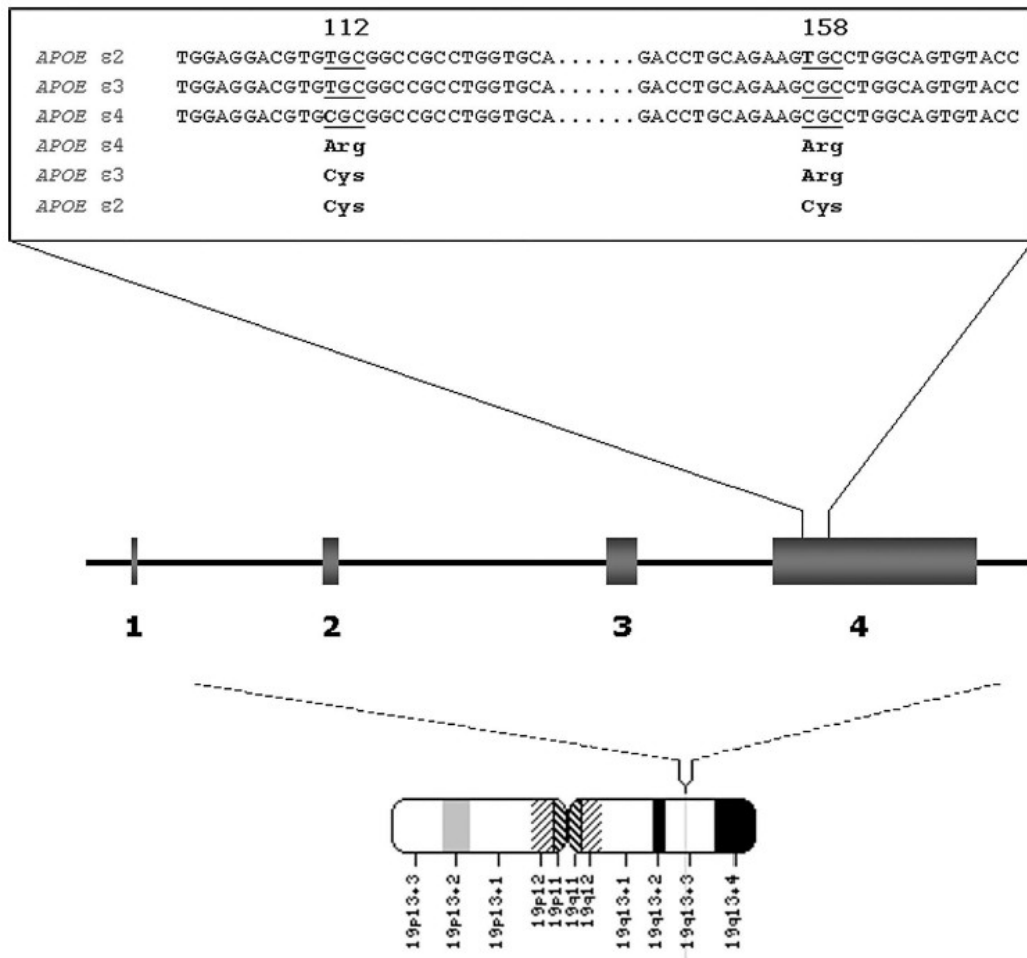


Figura 9: A figura é uma representação do gene da apoE situado no cromossomo 19. É representado ainda as isoformas ε2, ε3, ε4 mostrando suas diferenças de composição de aminoácidos nas posições 112 e 158.

Fonte: OJOPI; BERTOCINI; NETO, 2004.

Além disso, indivíduos do sexo feminino são mais propensos e vulneráveis a presença do alelo ε4 (CORDEIRO; FILHO, 2012), esta associação e o risco de desenvolvimento de Alzheimer de acordo com a presença de ε4 são mostrados na Tabela 2.

Risco de doença de Alzheimer ao longo da vida de acordo com o número de alelos $\epsilon 4$ e gênero		
	MASCULINO (%)	FEMININO (%)
Ausência de $\epsilon 4$	4,6	9,3
$\epsilon 4$ heterozigoto	12	23
$\epsilon 4$ homozigoto	35	53

Fonte: CORDEIRO; FILHO, 2012. (Adaptado)

Importante ressaltar que as alterações nesses principais genes mencionados nesse capítulo são os marcadores mais importantes e consistentes para a DA, porém as alterações neles não são suficientes para explicar todos os casos da doença. Uma vez que a mesma define-se como uma doença multifatorial e poligênica, afetando diversos outros genes que ainda são estudados (FRIDMAN *et al*, 2004).

4. RELAÇÃO ENTRE AS PRINCIPAIS ALTERAÇÕES GENÉTICAS E O DÉFICIT COGNITIVO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Tais alterações genéticas abordadas no capítulo anterior, na fase pré-clínica (antes do aparecimento dos sintomas e do diagnóstico definitivo), ocorrem quase que exclusivamente em estruturas do sistema límbico (TAKADA; NITRINI, 2012) este por sua vez, compreende todo o circuito neural que controla o comportamento emocional e os impulsos motivacionais de cada indivíduo, através das conexões com o córtex pré-frontal (GUYTON; HALL, 2002; REY, 2003). Além disto, o sistema límbico exerce considerável influência sobre todo o sistema motor autônomo e sobre as secreções endógenas (REY, 2003).

Dentre as estruturas cerebrais constituintes do sistema límbico, o hipocampo é a que inicialmente é mais afetada, uma vez que as alterações genéticas e os biomarcadores da doença acumulam-se primeiramente nele. O mesmo, por sua vez, é relacionado ao processo de armazenamento da memória. Sugere-se que a memória recente seja armazenada nele temporariamente, sendo depois enviada, através de sinais emitidos por ele para o neocórtex (figura 10), área de armazenamento a longo prazo, onde se torna memória secundária ou permanente (GUYTON; HALL, 2002; REY, 2003).

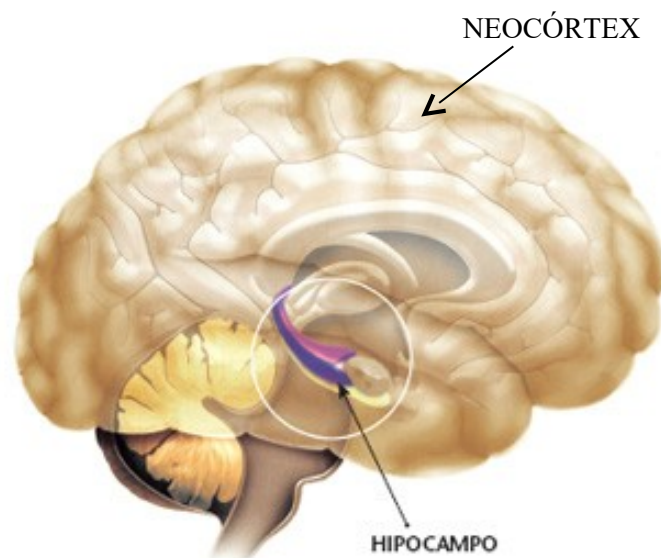


Figura 10: Localização cerebral do hipocampo e neocórtex.

Fonte: MENTE E CÉREBRO, 2009.

4.1. PROCESSAMENTO DA MEMÓRIA E APREDIZAGEM

Memória é a capacidade que um indivíduo tem de armazenar informações relevantes ou não, para posteriormente serem lembradas e utilizadas. Já aprendizagem, de acordo com a definição biológica, constitui o processo de aquisição das informações (GUYTON; HALL, 2002).

A memorização é uma das funções importantes do sistema nervoso central, realizada através das sinapses, as quais realizam o transporte das informações (GUYTON; HALL, 2002). Através disso, há uma sequência de processos da memória, cuja primeira fase inicia-se através da aprendizagem, ou seja, é a aquisição da informação, pelo sistema neural. Ainda nesta fase ocorre a seleção, que consiste na absorção dos eventos e informações mais importantes ou marcantes para a emoção. A próxima fase é o processo de retenção da informação que já fora selecionada. O último processo é a evocação ou lembrança, ou seja, quando o indivíduo tem acesso às informações armazenadas (LENT, 2001).

A memória se divide em vários tipos e subtipos de acordo com o tempo de retenção da informação, entretanto os tipos que serão abordados nesse capítulo são aqueles cujo déficit durante a DA é mais comum.

Sendo assim, a memória de curto prazo processa dados que durarão minutos, horas ou dias e poderão ser esquecidos ou enviados para posterior consolidação da memória longa, deste modo, proporciona a continuidade do sentido do presente. A memória a longo prazo gerencia as informações que irão permanecer muito tempo armazenadas na memória, dias, meses, anos ou até mesmo permanentemente. Quando isso ocorre denomina-se consolidação da memória (LENT, 2001; OLIVEIRA *et al*, 2001).

4.2 DÉFCITS COGNITIVOS CARACTERÍSTICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

As principais alterações genéticas na DA estão envolvidas no processo de formação dos emaranhados neurofibrilares e das placas senis, ou na formação de ambos. O acúmulo desses biomarcadores geram diversas alterações no cérebro e déficits cognitivos.

Como já visto, inúmeras alterações cognitivas podem estar envolvidas e serem geradas pela DA, entre as mais comuns estão: o déficit de atenção, que faz com que as atividades sejam realizadas em maior tempo; o de memória, que é o evento clínico mais importante da doença e o essencial para o diagnóstico da mesma; a da linguagem, cujas mudanças podem ocorrer devido à quebra das estruturas da linguagem, ou através da falta de memória e motivação; a orientação espacial pode ser afetada, fazendo com que o indivíduo doente possa perder a habilidade de localizar e apreciar a relação entre os objetos (figura 11) (SOARES; SOARES; CAIXETA, 2012).

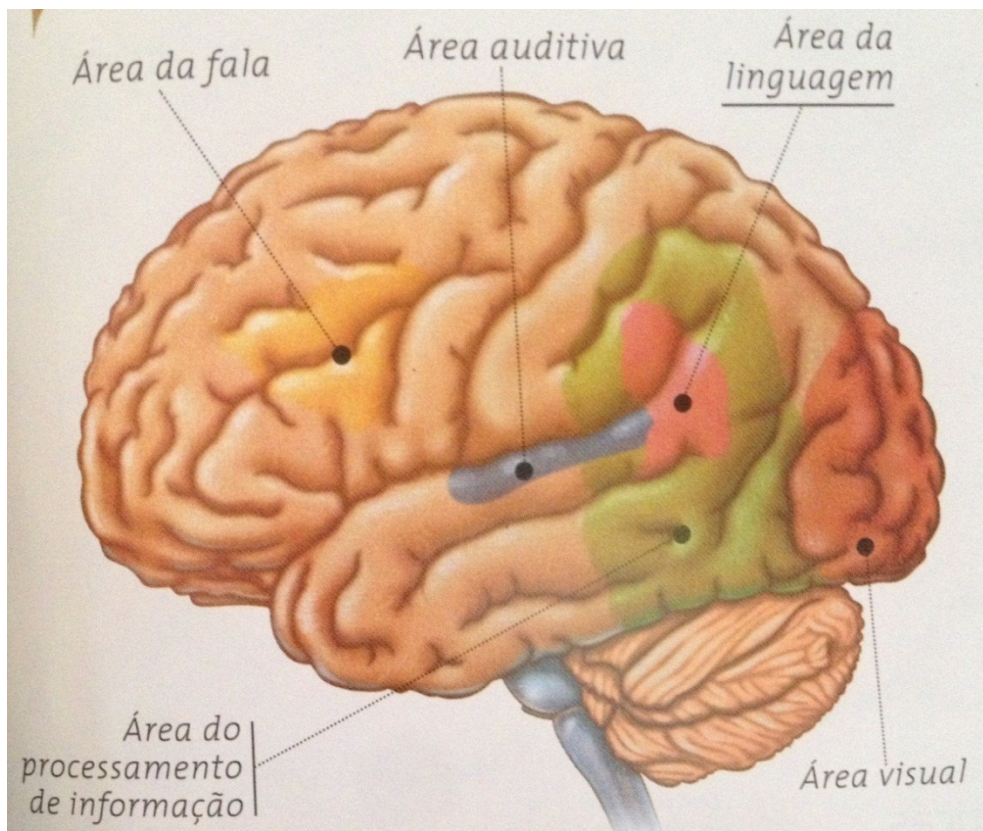


Figura 11: A figura demonstra a divisão do cérebro a partir do envolvimento de áreas em certas funções, sendo importante para entendermos o porquê do aumento dos déficits de acordo com o progresso e acometimento de estruturas cerebrais na DA.

Fonte: OLIVEIRA et al, 2001.

Além dos déficits cognitivos característicos, torna-se frequente os sintomas psiquiátricos e comportamentais que se manifestam através de depressão, alucinações, delírios, entre outros. Na fase avançada há também comprometimento das áreas de execução motora (KATO, 2006).

Vale ressaltar que as manifestações da doença variam de indivíduo para indivíduo e que a intensidade dos sintomas pode e deve variar de acordo com os estágios da mesma, assim como nos diferentes casos da doença.

Estes déficits são causados pelas disfunções sinápticas, morte neuronal e pela degeneração cerebral que ocorre com o progresso da doença e acometimento de todo o cérebro, ocasionadas pela formação de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares, a partir das alterações genéticas.

Possíveis explicações para as alterações na memória são dadas devido à deposição de biomarcadores no hipocampo, o que impede que a pessoa adquira novos conhecimentos. Ocorre a dificuldade de transferência da memória a curto prazo para memória a longo prazo, por isso no início da doença é comum que pessoas com Alzheimer esqueçam-se de informações atuais com mais frequência do que aqueles eventos passados e já processados há anos (SOARES; SOARES; CAIXETA, 2012).

4.3 COGNIÇÃO

O conceito de cognição abrange as funções nervosas superiores como a memória, a linguagem, as habilidades visoespaciais, entre outras. É o processo pelo qual um indivíduo adquire conhecimentos, inclui todos os aspectos de perceber, pensar e relembrar (REY, 2003).

Pessoas com a idade avançada geralmente apresentam breves esquecimentos e confusões mentais, o raciocínio se dá de forma mais demorada, além disso, podem apresentar dificuldade de locomoção, falta de equilíbrio, mãos tremulas e outras modificações consideradas até certo ponto normais ao envelhecimento. Em indivíduos com Alzheimer esse processo se dá de forma anormal, transformando-se em sintomas (LENT, 2001).

Na doença de Alzheimer ocorre diminuição do volume encefálico devido a constante e progressiva morte neuronal, ocasionadas principalmente pelo acúmulo de β -amiloide e hiperfosforilação da Tau. Além disso, a perda de comunicação sináptica derivada deste processo é o marcador biológico apresentado pelos pacientes com DA que mais se correlaciona com os declínios cognitivos (VIGIL, 2012).

Diante disso, as alterações em estruturas relevantes para o armazenamento da memória, o acometimento de todo o cérebro em estágios avançados, a morte neuronal, a formação de placas senis e emaranhados neurofibrilares, característicos da doença, formados a partir de modificações genéticas evidenciam a relação das mesmas com o déficit cognitivo na DA. Prova disto, é que o peptídeo β -amiloide é considerado um dos principais responsáveis pelos processos de morte neuronal, e conseqüente declínio cognitivo dos pacientes com DA (VIGIL, 2012).

Com o avanço da doença e declínio das funções cognitivas o paciente apresenta também comprometimento da consciência da doença que pode ser definida como a capacidade de perceber alterações ocasionadas por déficits associados ao adoecimento em si e/ou nas atividades da vida diária (SOUSA *et al*, 2011).

4.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de demência visa avaliar a presença de declínio das funções cognitivas em relação à condição prévia do indivíduo, através da utilização de testes cognitivos (ALMEIDA, 1998). Os critérios clínicos mais utilizados para o diagnóstico são o comprometimento da memória e, ao menos outro distúrbio, como exemplo, apraxia (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005).

O diagnóstico para DA é do tipo diferencial, uma vez que é realizado a partir de um método de aproximação diagnóstica feito por exclusão de outras patologias possíveis (CRUZ, 2008). O diagnóstico precoce na DA é cada vez mais buscado, a fim de iniciar o tratamento antes de ocorrer danos cognitivos irreversíveis, porém, acredita-se que as alterações patológicas ocorram ano antes do desenvolvimento dos sintomas, tornando assim, o diagnóstico precoce difícil (CAIXETA, 2012).

O mini exame do estado mental (MEEM) (anexo 1) é uma escala elaborada em 1975, normalmente utilizada como teste de rastreio, baseia-se em entrevistas estruturadas, cujo objetivo é realizar uma avaliação cognitiva, sendo importante também na detecção do surgimento de quadros demenciais e no monitoramento da resposta ao tratamento. Tornou-se o teste mais empregado e estudado atualmente, tendo como nota de corte usual o escore

23/24, o qual apresenta alta capacidade de discriminar indivíduos com modificações cognitivas. Possui especificidade de 60% e sensibilidade de 84%, quando o ponto de corte usual é utilizado (LOURENÇO; VERAS, 2006).

No Brasil, este teste foi traduzido e adaptado por Bertolucci e Almeida, com o intuito de adequá-lo às especificidades culturais brasileiras. É importante ressaltar que o escore nesse teste sofre influencia da idade, do grau da escolaridade e conhecimento do indivíduo, uma vez que, os déficits cognitivos também dependem desses fatores, sendo assim, torna-se necessário considerar pontos de corte diferentes de acordo com esses critérios, com isso tomasse como corte o escore 19/20 para pacientes com baixa escolaridade, e para analfabetos o escore sugerido é 13/14. Com isso, percebe-se que quanto mais jovem e com maior nível escolar, maior é o escore no MEEM (figura12) (ALMEIDA, 1998).

Diversas outras escalas e testes são utilizados no diagnóstico do Alzheimer, buscando inclusive a avaliação da progressão e medir o estadiamento da doença.



Figura 12: A figura representa o escore no MEEM de acordo com o nível de escolaridade do indivíduo com demência.

Fonte: ALMEIDA, 1998 (adaptado).

4.5 TRATAMENTO

Após o diagnóstico inicia-se o tratamento, que envolve estratégias farmacológicas e não farmacológicas, a partir de intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares. Diversas substâncias psicoativas que tem por função preservar ou restabelecer a cognição, o comportamento, e as habilidades funcionais do paciente estão envolvidas no tratamento farmacológico. Entretanto, as drogas atualmente utilizadas têm por objetivo retardar a evolução natural da doença, trazendo apenas uma melhora temporária no estado funcional do paciente (FORLENZA, 2005).

As intervenções não farmacológicas apresentam importante papel no retardamento da progressão da doença e nos declínios cognitivos. Para a obtenção de bons resultados depende-se da colaboração dos familiares dos pacientes, dos próprios pacientes e dos terapeutas envolvidos, que necessitam saber como lidar com o paciente e cada situação (TAVEIRA; TAVEIRA; CAIXETA, 2012).

O núcleo de todo tratamento de DA, sendo farmacológico ou não, consiste em proporcionar educação, apoio e conselhos as famílias envolvidas com o doente, a fim de que as mesmas entendam como lidar com o processo da doença. Sugere-se que o tratamento seja realizado de modo estágio-específico, ou seja, que ele varie com o avanço da doença, pois os sintomas evoluem com o passar do tempo (TAVEIRA; TAVEIRA; CAIXETA, 2012).

Dentre tais métodos de tratamento não farmacológico estão: o uso da arteterapia que proporciona a melhora das condições de interação social e os níveis de auto-estima; aromaterapia, mexendo com a experiência sensorial do paciente; musicoterapia, proporcionando melhora no bem-estar do paciente, na memória e na interação social, entre outras terapias que são recomendadas quando possíveis, a fim de melhorar a qualidade de vida do paciente (TAVEIRA; TAVEIRA; CAIXETA, 2012).

Já nos tratamentos farmacológicos são utilizadas inúmeras drogas. Este tratamento visa fazer com que os indivíduos com demência em estágio inicial consigam usufruir ao máximo de sua memória e funções cognitivas (CAIXETA, 2012).

Tais drogas podem ser divididas em grupos de substâncias, sendo eles: substâncias liberadas para o tratamento dos déficits cognitivos e as ministradas para a diminuição dos déficits cognitivos (CAIXETA, 2012).

O grupo dos anticolinesterásicos representa as melhores e mais específicas opções terapêuticas farmacológicas utilizadas no tratamento da DA, são substâncias que tem por objetivo melhorar a função colinérgica. Nele estão incluído a memantina, o donezepil, a rivastigmina e a galantamina (CAIXETA, 2012).

Outras abordagens farmacológicas menos eficazes que os anticolinesterásicos e que não possuem benefícios muito claros são: as vitaminas antioxidantes que podem reduzir a agregação amiloide; bloqueadores de canais de cálcio, apresentam como função diminuir os níveis de cálcio intracelular, pois desta maneira é citotóxico; anti-inflamatórios não esteroides entre outros (FORLENZA, 2005, CAIXETA, 2012).

Apesar dessas terapias, a DA mantém-se como uma doença irreversível, cuja cura ainda não foi descoberta, e a dificuldade de encontrar o tratamento adequado está relacionada à multicausalidade da doença e suas diferentes mutações gênicas, o que torna cada vez mais difícil a descoberta de um tratamento eficaz.

5. CONCLUSÃO

A DA se apresenta como a demência que mais acomete idosos no mundo, fato este que pode ser explicado pela elevação da expectativa de vida, em conjunto à heterogeneidade da doença, o que dificulta a busca pelo tratamento eficaz e a possível reversão do quadro clínico. Torna-se evidente que as idades de manifestação da doença, assim como seus sintomas variam de pessoa para pessoa e estão relacionados aos fatores ambientais, culturais, escolares e genéticos ao qual o indivíduo está inserido, uma vez que estes fatores influenciam na qualidade de vida, conseqüentemente, nas condições fisiológicas cerebrais do paciente.

Dentre os fatores genéticos estão envolvidas as alterações genéticas e a portabilidade de um ou mais genes específicos relacionados ao aumento da susceptibilidade ao desenvolvimento da doença. O envelhecimento por si só ocasiona alterações cerebrais e genéticas que tornam mais propício o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas inclusive e principalmente, o Alzheimer.

As principais alterações genéticas relacionadas ao desenvolvimento da DA são aquelas que influenciam na formação de emaranhados neurofibrilares e placas amiloides, que por sua vez acumulam-se inicialmente em estruturas constituintes do sistema límbico. Os acúmulos desses biomarcadores, em tais estruturas cerebrais, os tornam responsáveis pelo déficit cognitivo característico da doença, já que devido à toxicidade dos mesmos, ocorrem mortes neuronais e disfunções sinápticas, o que ocasiona em problemas cognitivos, pois a cognição engloba a memória, capacidade de adquirir conhecimento, perceber, entre outras habilidades as quais se dão devido aos neurônios, à ligação entre eles e às sinapses.

Através disso, se torna possível o estabelecimento da relação entre as principais alterações genéticas e a cognição na DA, pois as mesmas abordadas neste presente estudo apresentam todas, de certa forma, envolvimento na formação dos biomarcadores da doença.

Entretanto, são necessários estudos mais aprofundados a fim de que haja maior elucidação das questões que englobam a doença, proporcionando, assim maior conhecimento dos mecanismos da mesma e através disso, medidas para uma possível cura. Pois, é de suma importância para o indivíduo o mantimento do bom funcionamento mental, porque é ele o controlador das ações e funções vitais, desencadeando diversas outras anormalidades funcionais quando afetado.

REFERÊNCIAS

ABRAAZ GOIÁS, Associação Brasileira de Alzheimer e Doenças Similares - Regional Goiás, 2007. Disponível em <<http://abrazgoias.multiply.com/>>

ABREU, Izabella Dutra de; FORLENZA, Orestes Vicente; BARROS, Hélio Lauer. **Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia.** Ver. Psiq. Clin. 32(3); 131-136, 2005.

ALMEIDA, Osvaldo P. **Mini-exame do estado mental e o diagnóstico da demência no Brasil.** Arq Neuropsiquiatr. 1998; 56(3-B):605-612

ALMEIDA, O. P. **Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel?** Res Ass Med Brasil. 1997; 43(1): 77-81.

ALMEIDA O. P; CROCCO Elisete I. **Percepção dos déficits cognitivos e alterações do comportamento em pacientes com doença de Alzheimer.** Arq Neuropsiquiatr 2000;58(2-A):292-299

BALLARD, Clive; GAUTHIER, Serge; COBETT, Anne; BRAYNE, Carol; ARSLAND, Dag; JONES, Emma. **Alzheimer's diseases.** Lancet. 2011; 377:1019-31.

BARROS, Alessandra Chiele; LUCATELLI, Juliana Faggion; MALUF, Sharbel Weidner; ANDRADE, Fabiana Michelsen. **Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio.** Rev Psiq Clin. 2009; 36(1):16-24.

CAIXETA, Leonardo. **Evolução do conceito de doença de Alzheimer.** In: CAIXETA. *Doença de Alzheimer.* Porto Alegre, Artmed, 2012. 21-30.

CAIXETA, Leonardo. **Tratamento da doença de Alzheimer – Da magia à evidência.** In: CAIXETA. *Doença de Alzheimer.* Porto Alegre, Artmed, 2012. 369-392.

CAIXETA, Leonardo; GHINI, Bruno G; JUNIOR Marcelo E. M; JUNIOR, Luiz C. H. **Neuroimagem estrutural e funcional na doença de Alzheimer.** In: CAIXETA. *Doença de Alzheimer.* Porto Alegre, Artmed, 2012. 203-216.

CAIXETA, Leonardo; CAIXETA, Victor M; CAIXETA, Marcelo. **História Natural da Doença de Alzheimer.** In: CAIXETA. *Doença de Alzheimer.* Porto Alegre, Artmed, 2012. 273-292.

CAIXETA, Leonardo. **Velho mal do novo milênio.** Rev Mente Cérebro. 2007; 21:46-54

CAIXETA, Leonardo. **Demências.** São Paulo: Lemos Editorial, 2004.

CAIXETA E COLABORADORES. **Doença de Alzheimer.** Porto Alegre, Artmed, 2012.

CARRETTIERO, Daniel Carneiro. **Sistemas neuromodulatórios: implicações fisiopatológicas**. 2008. Tese (Doutorado em Ciências, na Área de Fisiologia). Universidade de São Paulo – Instituto de Biociências. São Paulo, 2008.

CARVALHO, José Alberto Magno; GARCIA, Ricardo Alexandrino. **O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 19(3):725-733, mai-jun, 2003.

CANCELA, Diana M. C. **O processo de envelhecimento**. 2008

CAMBRIDGE, **Schematic diagram of presenilin 1**, 2002. Disponível em:
<http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM4_19/S1462399402005008sup004.htm>

CHARCHAT-FICHMAN, Helenice; CARAMELLI, Paulo; SAMESHIMA, Koichi; NITRINI, Ricardo. **Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento**. Ver Bras Psiquiatr. 2005; 27(12):79-82.

CORDEIRO, Quirino; FILHO, Homero P V. **Bases genéticas da doença de Alzheimer**. In: CAIXETA. *Doença de Alzheimer*. Porto Alegre, Artmed, 2012. 49-56.

CRUZ, F. **Linguagem, interação e cognição na doença de Alzheimer**. 17/06/2008. 312.

Tese (Doutorado em Linguística) – Instituto de Estudos da Linguagem, da Universidade Estadual de Campinas. Campinas, 2008.

DEZIDERIO, Leandro Aparecido Grange. **Extração de isoformas da proteína precursora do amiloide em plasma rico em plaquetas para testes proteômicos como biomarcador da doença de Alzheimer**. 2008. Dissertação (Mestrado em Ciências). Universidade de São Carlos – Instituto de Química. São Carlos, 2008.

EICHBAUM, F.W; **Amiloidose – revisão e atualização**. Arq Med ABC. 2(2): 48-54, 1979.

ENGELHARD, Elias; BRUCK, Sonia M. T; CAVALCANTI, José Luiz S; FORLENZA, Orestes V; LAKS, Jerson; VALE, Francisco A. C. **Tratamento da doença de Alzheimer**. Arq Neuropsiquiatr. 2005; 63(4):1104-1122.

FORLENZA, Orestes V. **Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer**. Ver Psiquiatr. Clin. 32(3); 137-148, 2005.

FRIDMAN, Cintia; GREGÓRIO, Sheila P; OJOPI, Élide P Benquique; NETO, Emmanuel Dias. **Alterações genéticas na doença de Alzheimer**. Ver. Psiquiatr. Clin. 31(1); 19-25, 2004.

FONSECA, S.R; SANTOS, A. P. B; ALDEIMA, M. A; GUIMARÃES, H. C; CORRÊA, A. F; BEATO, R. G; CARAMELLI, P. **Perfil neuropsiquiátrico na doença de Alzheimer e na demência mista**. J Bras Psiquiatr. 2008; 57(2):117-121.

GUYTON; HALL. **Tratado de fisiologia médica**. 10ª edição; Guanabara Koogan, 2002.

HAASS, Christian; KAETHER Christoph. **A lipid boundary separates APP and secretases and limits amyloid β -peptide generation.** JCB , Vol 167. N° 5, 2004. Disponível em: <<http://jcb.rupress.org/content/167/5/809.full.pdf+html>>

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – **Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período de 1980-2050.** Disponível em: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?vcodigo=POP305&sv=35&t=revisao-2008-projecao-populacao-grupos-especiais>

INOYE, Keika; PEDRAZZANI, Elisete Silva; PAVARINI, Sofia Cristina Lost; **Influência da doença de Alzheimer na percepção de qualidade de vida do idoso.** Ver Esc Enferm USP. 2010; 44(4):1093-9.

KATO, Eliane Mayumi. **Correlação entre equilíbrio e capacidade funcional na doença de Alzheimer.** 2006. Dissertação (Mestrado em Ciências). Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina. São Paulo, 2006.

LEHNINGER, A. L. **Princípios de bioquímica.** São Paulo: Savier, p. 998. 2002.

LEIBING, Annette. **Olhando para trás: os dois nascimentos da doença de Alzheimer e a sensibilidade no Brasil.** Est. Interdiscipl. Envelheci. Porto Alegre, v.1, p. 37-56, 1999.

LENARD, Maria Helena; MICHEL, Tatiane; WACHHOLZ, Patrick Alexander; BORGI, Angela da Silva; SEIMA, Márcia Daniele. **O desempenho de idosas institucionalizadas no mini-exame do estado mental.** Acta Paul Enferm. 2009; 22(5):638-44.

LENT, Roberto. **Cem bilhões de neurônios.** Atheneu, 2005.

LIMA-COSTA, Maria Fernanda; VERAS, Renato. **Saúde pública e envelhecimento.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 19(3):700-701, mai-jun, 2003.

LOURENÇO, Roberto A & VERAS, Renato P. **Mini-exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais.** Ver Saúde Pública. 2006; 40(4): 712-9.

LUCATELLI, Juliana Faggion; BARROS, Alessandra Chiele; MALUF, Sharbel Weidner; ANDRADE, Fabiana Michelsen. **Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início precoce.** Rev Psiq Clin. 2009; 36(1):25-30.

MACHADO, C João; BOSOL, Wolfanga L; DANI, Sergio U; FRIEDMAN, Eitan et al. **Análise de mutações somáticas dos genes app, presenilina 1 e 2, em tecido encefálico na doença de Alzheimer.** Ver Psiq Clin, Vol 25, n° 3, 1998.

MARQUES, Maria Risoleta Freire. **Mutações no gene da proteína recursora na B-amilóide em famílias afetadas pelo mal de Alzheimer.** 1994. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas na Área de Genética). Universidade Estadual de Campinas – Departamento de Genética e Evolução do Instituto de Biologia). Campinas, 1994.

MENTE E CÉREBRO. Henry Gustav Molaison - O homem sem lembranças. Reportagem. Editora Duetto. Disponível em:

http://www2.uol.com.br/vivermente/reportagens/henry_gustav_molaison_-_o_homem_sem_lembrancas.html

MORAES, Edgar N; MORAES, Flávia L; LIMA, Simone P P. **Características biológicas e psicológicas do envelhecimento.** Rev Med Minas Gerais 2010; 20(1): 67-73.

NETTO, Francisco L M. **Aspectos biológicos e fisiológicos do envelhecimento humano e suas implicações na saúde do idoso.** Pensar a Prática 7: 75-84, 2004.

NITRINI, R; CARAMELLI, P; BOTTINO, C. M. C; BENITO, P. D; BRUCKI, S. M. D; ANGHINAH, R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: **Crítérios diagnósticos e exames complementares.** Arq Neuropsiquiatr. 2005; 63(3-A):713-719.

OJOPI, Elida P Benquique; BERTOCINI, Alexandre Bruno; NETO, Emmanuel Dias. **Apolipoproteína E e a doença de Alzheimer.** Res. Psiqu. Clin. 31(1); 26-33, 2004.

OLIN, J.T; SHENEIDER, L.S; KATS, I. R; MEYERS, B.S; ALEXOPOULOS, G.S et al. **Crítério diagnóstico provisório para depressão na doença de Alzheimer.** Ver. Psiqu. Clin. 30(3):102-103, 2003.

OLIVEIRA, Elvira et al. **Novo Atlas do Corpo humano.** São Paulo, Klick, 2001.

PAULA, Vanessa J. R. de; GUIMARÃES, Fabiana M; FORLENZA, Orestes V. **Papel da proteína Tau na fisiopatologia da demência frontotemporal.** Rev Psiqu. Clin. 2009; 36(5):197-202.

PAULA, Vanessa J R; FORLENZA, Orestes V. **Neurobiologia da doença de Alzheimer.** In: CAIXETA. *Doença de Alzheimer.* Porto Alegre, Artmed, 2012. 31-47.

REY, L. **Dicionário de termos técnicos de medicina e saúde.** 2º. ed. Guanabara Koogan, 2003.

SAMAIA, Helena P. B; FILHO, Homero Vellada Pint. **Aspectos genéticos da doença de Alzheimer.** Rev Psiqu. Clin. Edição Internet, VOLUME 27, 2000.

SMITH, Marília de Arruda Cardoso. **Doença de Alzheimer.** Ver Bras Psiquiatr. Genética. Vol. 1 – outubro de 1999.

SOARES, Vânia L. D; SOARES, Cândida D; CAIXETA, Leonardo. **Métodos de avaliação neuropsicológica no diagnóstico da doença de Alzheimer.** In: CAIXETA. *Doença de Alzheimer.* Porto Alegre, Artmed, 2012. 175-188.

SOUSA, Maria Fernanda Barroso; SANTOS, Raquel Luiza; ARCOVERDE, Cynthia; DOURADO, Marcia; LAKS, Jerson. **Consciência da doença de Alzheimer: resultados preliminares de um estudo longitudinal.** Ver Psiqu. Clin. 2011; 38(2):57-60.

TAKADA, Leonel T; NITRINI, Ricardo. **Doença de Alzheimer-Quadro clínico.** In: CAIXETA. *Doença de Alzheimer.* Porto Alegre, Artmed, 2012. 265-272.

TAVEIRA, Roberto B R; TAVEIRA, Daniela L R; CAIXETA, Leonardo. **Abordagens não farmacológicas na doença de Alzheimer.** In: CAIXETA. *Doença de Alzheimer.* Porto Alegre, Artmed, 2012. 353-368.

TEIXEIRA, Antônio Lúcio Teixeira-Jr; CARAMELLI, Paulo. **Apatia na doença de Alzheimer.** *Rev Bras Psiquiatr.* 2005.

VIGIL, Fábio Antônio Borges. **Efeitos da aprendizagem espacial associada a uma alta concentração de B-amilóide hipocampal sobre parâmetros inflamatórios, morfológicos e neuroquímicos centrais.** 2012. Dissertação (Mestrado em Bioquímica e Imunologia). Universidade Federal de Minas Gerais – Instituto de Ciências Biológicas. Belo Horizonte, 2012.

VILELLA, Elisabet. **Base genética de las demencias degenerativas. Informaciones Psiquiátricas.** N° 167, 2002.

< http://www.roche.pt/portugal/index.cfm/investigacao_ps/novos-desafios---biomarcadores/ >
PORTUGAL, 2012.

Anexo 1: Representação do MEEM