



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Terapêutica da Doença de Alzheimer

Monografia

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Catarina Isabel Andrade Vieira

Trabalho realizado sob a orientação do Professor Doutor Hélder Mota-Filipe

2014



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Terapêutica da Doença de Alzheimer

Monografia

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Catarina Isabel Andrade Vieira

Trabalho realizado sob a orientação do Professor Doutor Hélder Mota-Filipe

2014

Terapêutica da Doença de Alzheimer

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Os autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências incluída.

Copyright © 2012 Catarina Isabel Andrade Vieira. Todos os direitos reservados.

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“Demente é um homem despojado dos bens que possuiu, é um rico que ficou pobre.”

Jean-Étienne Dominique Esquirol

Agradecimentos

O meu primeiro agradecimento, muito especial, é para a minha amiga Rita Miguel, pela enorme ajuda, pelo apoio e incentivo dados.

Agradeço também aos meus pais, pelo apoio e pela confiança que depositaram em mim. Um obrigado, muito especial.

Ao Professor Doutor Hélder Mota-Filipe, que apesar de uma agenda e vida muito preenchidas aceitou ser o meu orientador neste trabalho, e teve paciência para toda a minha complicação. Agradeço-lhe também pelos ensinamentos transmitidos.

Aos professores da Universidade do Algarve, que foram nossos educadores ao longo do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pelos ensinamentos transmitidos e dedicação, com o objetivo de nos formar como bons profissionais de saúde.

A todos os colegas da farmácia Santa Cruz, por tudo o que me ensinaram ao longo do estágio, pelas sugestões e amizade.

A toda a equipa da farmácia hospitalar do CHBA (Centro Hospitalar Barlavento Algarvio), pela disponibilidade demonstrada para comigo no esclarecimento de qualquer dúvida, o apoio, as amizades e bons momentos.

A todos os meus amigos, mas um obrigado especial aos que me são mais chegados e me acompanharam na vida académica, que me apoiaram, incentivaram, me chamaram a atenção quando foi necessário, me ajudaram a passar e concluir esta etapa.

Resumo

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença devastadora que rouba as vidas das suas vítimas, deixando os membros familiares e os prestadores de cuidados perturbados e sem esperança. De acordo com o Relatório de 2013 da *World Alzheimer*, existem atualmente 36 milhões de doentes de Alzheimer, e é esperado que este número aumente para 66 milhões em 2030 e para 115 milhões em 2050.

A DA é a forma mais comum de demência. É uma doença neurodegenerativa que se caracteriza pela progressiva perda de células nervosas em várias zonas do cérebro, conduzindo a uma diminuição geral do tamanho do cérebro, o que se traduz por perda de memória. Na maioria dos casos afeta adultos com mais de 65 anos.

A DA não tem uma etiologia completamente conhecida. Muitos investigadores acreditam que é uma doença multifatorial, resultante de um conjunto de fatores de risco ambientais e genéticos, que desencadeiam uma cascata fisiopatológica, iniciando um conjunto de alterações no cérebro vários anos antes do aparecimento dos sintomas.

Estão a ser desenvolvidos esforços a nível mundial para identificar a etiologia da DA, encontrar a sua cura ou maneiras de prevenir ou minimizar o seu avanço.

Atualmente esta doença não tem cura, pelo que, a terapêutica disponível tem como objetivo retardar e/ou estabilizar o declínio das capacidades cognitivas, funcionais e comportamentais, de modo a melhorar a qualidade de vida do doente, reduzir a carga dos cuidadores e retardar a institucionalização. Com este intuito são utilizadas duas classes de fármacos, os inibidores da acetilcolinesterase (donepezilo, galantamina e rivastigmina) e antagonistas dos recetores NMDA (memantina).

Encontram-se atualmente em investigação fármacos modificadores da doença que têm como objetivo a erradicação de A β .

Palavras-chave: Alzheimer, A β , demência, Inibidores da AcetilColinesterase, Antagonistas dos Recetores NMDA.

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is a devastating disease that steals the lives of their victims, leaving family members and care providers disturbed and hopeless. According to the Report of the 2013 World Alzheimer's, there are currently 36 million Alzheimer's patients, and it is expected that this number will increase to 66 million by 2030 and 115 million in 2050.

AD is the most common form of dementia. It is a neurodegenerative disorder characterized by progressive loss of nervous cells in several brain areas, leading to an overall size reduction of the brain, which results in memory loss. In most cases affects adults older than 65 years.

AD does not have a defined etiology to the present day. Many researchers believe that it is a multifactorial disease resulting from a set of environmental and genetic risk factors, which trigger a pathophysiological cascade, producing changes in the brain years before symptoms appear.

Worldwide efforts are being made to understand the etiology of AD, find the cure or ways to prevent or minimize its advance.

Currently this disease has no cure, so the existing therapy aims to slow down and / or stabilize the decline in cognitive, functional and behavioral skills in order to improve the quality of life of the patient, reduce the burden on caregivers and delay institutionalization. For this purpose two classes of drugs, cholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine and rivastigmine) and NMDA antagonists (memantine) are used.

Disease-modifying drugs that aim to eradicate A β are currently under investigation.

Keywords: Alzheimer's, A β , dementia, acetylcholinesterase inhibitors, NMDA receptor antagonists.

Índice

Resumo	7
Abstract	8
Índice de gráficos	11
Índice de tabelas	11
Índice de figuras	12
Abreviaturas	13
1. Introdução	15
1.1 Envelhecimento global	15
1.2 Nota histórica	19
2 Epidemiologia	22
3 Caraterísticas da Doença de Alzheimer (DA).....	24
3.1 Sistema Nervoso.....	24
3.1.1 Neurónio	26
3.1.2 Nevrógia do SNC	27
3.1.3 Sinais elétricos	29
3.1.4. Sinapse.....	33
3.1.5. Encéfalo	35
3.1.4 Envelhecimento do sistema nervoso	38
3.2 Fisiopatologia.....	40
3.3 Sintomas	40
3.4 Etiologia.....	41
4 Diagnóstico	46
4.1 Apresentação da DA.....	52
5 Tratamento	55
5.1 Tratamento cognitivo.....	55

5.1.1	Inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs)	55
5.1.2	Antagonista dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA).....	63
5.1.3	Vitamina E, antioxidantes e anti-inflamatórios	65
5.2	Tratamento comportamental	66
5.3	Algoritmos terapêuticos da DA.....	68
5.4	Novos Avanços Terapêuticos	71
5.4.1	Anticorpos Monoclonais.....	72
5.4.2	Igs Intravenosas.....	74
5.4.3	Medicamentos Experimentais actualmente em Investigação	75
6	Conclusão.....	77
7	Referências Bibliográficas	79

Índice de gráficos

Graf. 1 – Esquema representativo da evolução da população mundial até 2050.....	15
Graf. 2 - Esquema representativo da distribuição da população pelas diferentes faixas etárias de 2010 a 2050	16
Graf. 3 – Distribuição (%) dos YLL, YLD e DALY pelos principais grupos de doenças	18
Graf. 5 - Evolução dos custos associados à DA.....	23
Graf. 4 - Taxa de incidência anual (por 1000 pessoas) para a Doença de Alzheimer.....	23
Graf. 6 - Exemplo de substâncias neurotransmissoras	34
Graf. 7 - Regiões do encéfalo - secção sagital mediana (metade direita).....	35

Índice de tabelas

Tabela 1 - Quadro representativo das principais doenças responsáveis pelo nº de anos de vida saudável perdidos e seu respetivo peso na região Norte e em Portugal	17
Tabela 2 - Diferenças entre os sinais normais de envelhecimento e os sinais da Doença de Alzheimer.....	39
Tabela 3 – Características gerais dos inibidores das colinesterases	57
Tabela 4- Farmacologia dos inibidores das colinesterases	57
Tabela 5 - Farmacocinética dos inibidores das colinesterases	59
Tabela 6 – Sumário dos principais fármacos utilizados nos sintomas neuropsiquiátricos dos doentes com DA	66
Tabela 7– Medicamentos Experimentais em estudo em 2012	71

Índice de figuras

Fig. 1- Dr. Alois Alzheimer	21
Fig. 2 - Sistema nervoso	25
Fig. 3 - Divisões do Sistema Nervoso	25
Fig. 4– Neurónio	26
Fig. 5 - Astrócitos.....	27
Fig. 6 - Células endoteliais	28
Fig. 7 – Micróglia.....	28
Fig. 8 – Oligodendrócito.....	29
Fig. 9 - Potencial de repouso.....	30
Fig. 10 - Propagação do potencial de ação num axónio não mielinizado	31
Fig. 11 - Propagação do potencial de ação ao longo do neurónio mielinizado (condução saltatória)	32
Fig. 12 - Sinapse elétrica.....	33
Fig. 13 - Mecanismos celulares da potenciação de longo prazo	37
Fig. 14 – Clivagem normal do precursor da proteína amilóide vs. Clivagem anormal que leva ao excesso de acumulação amilóide	43
Fig. 15 – Algoritmo do tratamento da DA para doentes com DA ligeira a moderada.....	68
Fig. 16– Algoritmo do tratamento da DA para doentes com DA moderada a grave	69
Fig. 17 – Algoritmo do tratamento da DA para doentes com DA grave	70

Abreviaturas

AA - *Alzheimer's Association*

aa- Aminoácido

A β - Proteína beta amilóide

a.C. – Antes de Cristo

AChE – Acetilcolinesterase

AChEi – Inibidores da acetilcolinesterase

ADRDA - *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

AINES – Anti-inflamatórios não esteroides

APP – proteína precursora amilóide

ATP – Adenosina trifosfato

AVC – Acidente vascular cerebral

CGD – Carga global da doença

DA – Doença de Alzheimer

DALY (*Disability-Adjusted Life Year*, em português, ano de vida saudável perdido)

DSM – IV - *DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS*

EUA – Estados Unidos da América

Ex. – Exemplo

Fig. – Figura

GBD - *Global burden of disease*

MMSE – *Mini-mental state exam*

NINCDS - *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*

NINDS - *National Institute of Neurological Disorders and Stroke*

NMDA – Recetor N-metil-D-aspartato

OMS – Organização mundial de saúde

PEPS – Potencial excitatório pós-sináptico

PIPS – Potencial inibitório pós-sináptico

PSEN1 – gene codificante da proteína presenilina 1

PSEN2 – gene codificante da proteína presenilina 2

PS1 – proteína presenilina 1

PS2 – proteína presenilina 2

SN – Sistema nervoso

SNA – Sistema nervoso autónomo

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

SNV – Sistema nervoso vegetativo

YLL – *Years of Life Los*

YLD – *Years of Lived with Disability*

1. Introdução

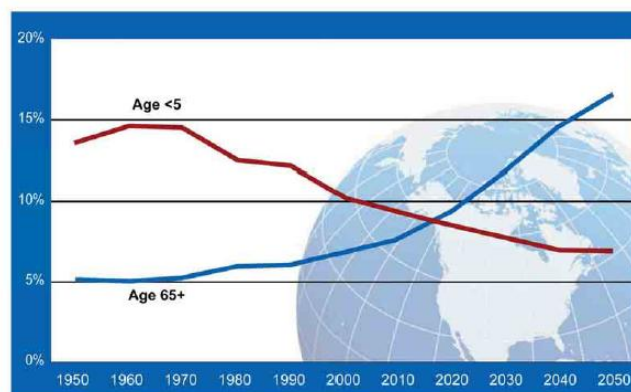
1.1 Envelhecimento global

“*We are aging.*” (1)

A população mundial está a envelhecer de modo exponencial, devido à contínua diminuição da taxa de mortalidade de pessoas idosas, que se deve ao aumento da esperança média de vida à nascença, e à diminuição da taxa de natalidade. Brevemente a proporção de idosos superará em larga escala a proporção de crianças e haverá cada vez mais pessoas no extremo da idade, vivendo, cada vez mais, até mais tarde (2).

O envelhecimento global resulta de uma história de sucesso, devido ao triunfo da saúde pública, o desenvolvimento da medicina, da tecnologia e da economia sobre as doenças e lesões.

Young Children and Older People as a Percentage of Global Population: 1950-2050



Graf. 1 – Esquema representativo da evolução da população mundial até 2050

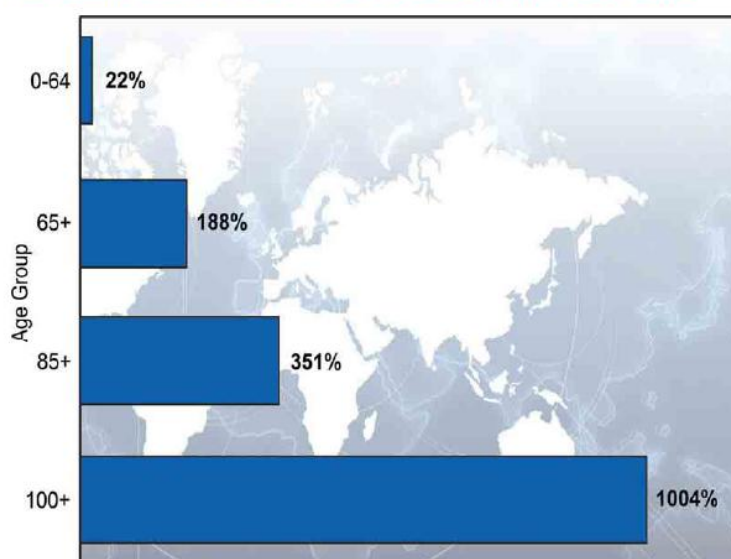
Fonte: Global Health and Aging - WHO

Em 2006, quase 500 milhões de pessoas no mundo pertenciam à faixa etária dos 65 anos ou mais, sendo projetado para um bilião, até ao ano 2030. De 2010 para 2050 espera-se um aumento de 524 milhões de pessoas a nível mundial (8% da população mundial) e um aumento de 1.5 biliões de pessoas (16% da população mundial) na faixa etária dos 65 anos ou superior. A proporção de pessoas com idade superior aos 80 anos será cada vez maior,

existindo cada vez mais idosos com mais de 100 anos de idade. Entre 2010 e 2050, o número de pessoas com 85 anos ou mais sofrerá um aumento muito acentuado, cerca de 351%, quando comparado com o aumento do número de pessoas com mais de 65 anos, que é cerca de 188% (1).

A transição de uma elevada para baixa mortalidade e natalidade, acompanhada pelo desenvolvimento socioeconómico, gerou uma mudança nas principais causas de doença e morte. A organização mundial de saúde (OMS) desenvolveu um estudo, Carga Global da Doença (CGD), em inglês *Global Burden of Disease (GBD)*, publicado pela primeira vez em 1996, que inclui um conjunto abrangente e consistente de estimativas de mortalidade e morbidade, permitindo quantificar a carga de mortalidade prematura e incapacidade para as principais doenças ou grupo de doenças. Este estudo prevê um grande aumento da incapacidade causada pelo aumento de doenças não transmissíveis e doenças crónicas relacionadas com a idade, como por exemplo: doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, demência e doença de Alzheimer, cancro, artrite e diabetes, entre outras, em vez de doenças infecciosas, doenças infantis ou acidentes (3).

Percentage Change in the World's Population by Age: 2010-2050



Graf. 2 - Esquema representativo da distribuição da população pelas diferentes faixas etárias de 2010 a 2050

Fonte: *Global Health and Aging – WHO*

Este estudo é realizado periodicamente e utiliza como medida resumo da saúde da população o DALY (*Disability-Adjusted Life Year*, em português, ano de vida saudável perdido), que combina as estimativas dos anos de vida perdidos por morte prematura (YLL –

Years of Life Lost) com a estimativa dos anos de vida perdidos por incapacidade e/ou doença (*YLD – Years of Lived with Disability*) (4).

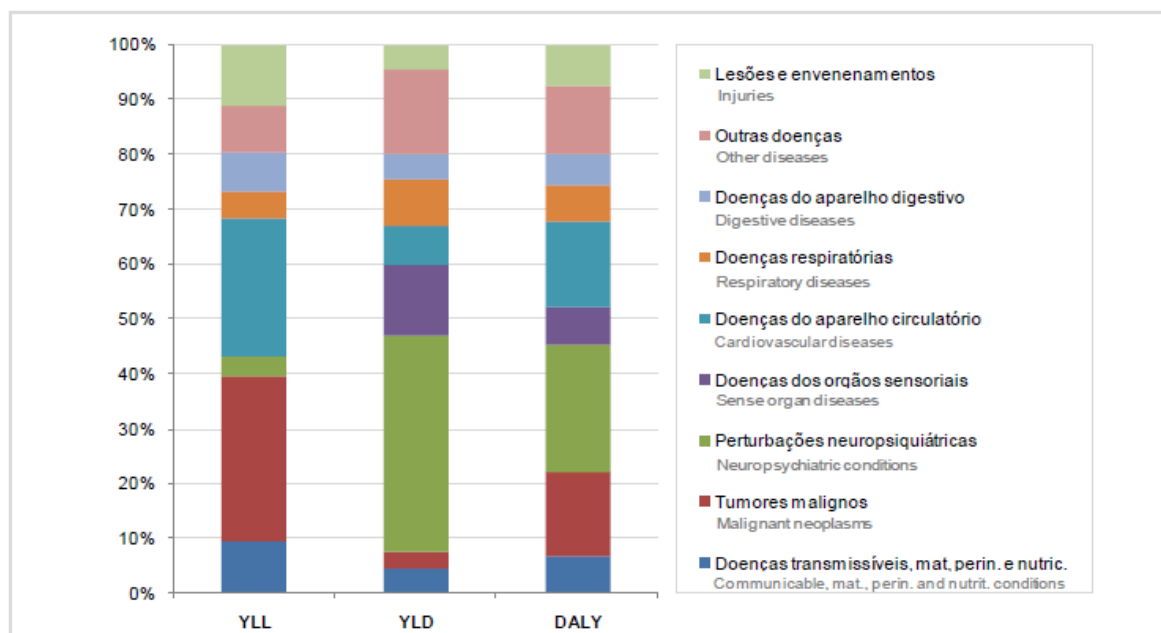
O estudo *Carga Global da Doença na região Norte de Portugal*, foi realizado com base na metodologia desenvolvida para o estudo GBD, pela OMS. Neste estudo a saúde mental destaca-se como um dos principais problemas de saúde na região Norte do país, à semelhança do que acontece por todo o país. (4)

	Doença Disease	Região Norte				Portugal	
		DALY				% total	Ord Rank
		Nº	%	% YLL	%YLD		
1	Doenças cerebrovasculares Cerebrovascular disease	36324	7,7	70,7	29,3	8,1	1
2	Episódios depressivos (unipolar) Unipolar depressive disorders	27145	5,7	0,1	99,9	5,2	3
3	Doença isquémica do coração Ischaemic heart disease	17626	3,7	75,7	24,3	5,8	2
4	Diabetes Mellitus Diabetes Mellitus	16266	3,4	46,4	53,6	3,6	4
5	Perda de audição Hearing loss, adult onset	15791	3,3	0,0	100,0	3,3	7
6	Alzheimer e outras demências Alzheimer and other dementias	15777	3,3	14,8	85,2	3,5	5
7	Perturbações devidas ao uso de álcool Alcohol use disorders	14949	3,2	4,4	95,6	2,8	8
8	Acidentes de viação Road traffic accidents	13818	2,9	82,0	18,0	3,4	6
9	Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) Chronic obstructive pulmonary disease	13795	2,9	36,0	64,0	2,6	9
10	Tumor maligno da traqueia, brônquios e pulmão Trachea, bronchus, lung cancers	10714	2,3	97,5	2,5	2,1	12
11	Alterações da refração Refractive errors	10677	2,3	0,0	100,0	2,2	10
12	Artrose Osteoarthritis	9929	2,1	0,4	99,6	2,1	11
13	Tumor maligno do estômago Stomach cancer	9345	2,0	97,0	3,0	1,6	15
14	Tumor maligno do cólon e recto Colon and rectum cancers	8565	1,8	81,3	18,7	2,1	13
15	VIH / sida HIV / AIDS	7397	1,6	82,5	17,5	1,4	16

Tabela 1 - Quadro representativo das principais doenças responsáveis pelo nº de anos de vida saudável perdidos e seu respetivo peso na região Norte e em Portugal

Fonte: Carga Global da Doença na Região Norte de Portugal

A proporção da carga global da doença para perturbações depressivas unipolares (5,7%), perturbações afetivas bipolares (1,3%), perturbações mentais e comportamentais devidas ao uso de álcool (3,2%) e Doença de Alzheimer (DA) (3,3%) no seu conjunto representa 13,5% do total de anos de vida saudável pedidos pela população da região Norte, sobretudo devido ao peso da componente YLD. Como se pode ver no Graf. 3 Graf. 3 – Distribuição (%) dos YLL, YLD e DALY pelos principais grupos de doenças, as perturbações neuropsiquiátricas são as que mais contribuem para o total de anos de vida perdidos por doenças e/ou incapacidade, representando aproximadamente 39,7% do total de YLD, e representam ainda cerca de 23,2% do total de DALY. (4)



Graf. 3 – Distribuição (%) dos YLL, YLD e DALY pelos principais grupos de doenças

Fonte: Carga Global da Doença na Região Norte de Portugal

O aumento do número de pessoas com demência, nomeadamente a doença de Alzheimer é uma das consequências mais assustadoras e, potencialmente, dispendiosas do aumento da esperança média de vida, pois verifica-se que o risco de demência aumenta, nitidamente, com a idade. Perante este aumento significativo de pessoas com demência, espera-se também um aumento abrupto nos custos dos cuidados prestados. Em 2010, foi estimado que o total de custos despendido a nível mundial com a demência foi de 600 \$ US bilhões, incluindo cuidados informais (da família), cuidados médicos e sociais. (3) (1) (2)

A etiologia da maioria das demências é desconhecida e o seu diagnóstico não é fácil de realizar, principalmente nos estadios mais precoces da doença. Num estadio avançado da doença ocorre a perda de memória, raciocínio, discurso, entre outras funções cognitivas. Nos estadios precoce e intermédio da doença acontecem episódios de alteração do comportamento e confusão, no entanto estes sinais são frequentemente minimizados e associados aos efeitos normais do envelhecimento.

A doença de Alzheimer é o tipo mais comum de demência, estimando-se que em 2011 existiam entre 27 e 36 milhões de pessoas no mundo que sofreriam de demência ou DA, passando este número para 115 milhões até 2050, segundo a Alzheimer's Disease

International. A prevalência de demência ou DA é baixa em idades jovens, mas em idades acima dos 65 anos, a prevalência duplica a cada cinco anos (1) (3) (5).

Estão a ser desenvolvidos esforços a nível mundial por grupos de investigação, para investigar a etiologia da DA, descobrir a sua cura ou formas de prevenir ou minimizar o seu avanço.

1.2 Nota histórica

A palavra “demência” tem origem do latim *dement* – *demens*, em que o prefixo *de* significa deixar, falta, diminuição e *mens*, genitivo de *mentis* significa mente, ou seja, fora da mente.

Julga-se que as doenças responsáveis pelo desenvolvimento de demência são tão antigas quanto a própria humanidade, existindo muito antes de Alois Alzheimer a ter descrito.

Desde o período greco-romano que existem referências da existência da demência. Uma das primeiras referências de deficiência mental relacionada com a idade é atribuída a Pitágoras, um filósofo e matemático grego do século VI antes de Cristo (a.C.), que dividiu o ciclo da vida em cinco estadios distintos de idades, sendo estes, 7, 21, 49, 63 e 81 anos. Ele designou de *senium* ou “idade avançada/velhice” os últimos dois estadios (63 e 81 anos), que correspondem ao período de declínio e decadência do corpo humano e das capacidades mentais do homem. Sobre o último estadio ele ainda comenta que o sistema retorna para a imbecilidade da primeira época de infância.

Para Hipócrates (460 – 377 a.C.), médico grego, considerado o pai da medicina, que fundamentou a sua prática e a sua forma de compreender o organismo humano na teoria dos quatro humores corporais, sendo estes o sangue, a fleugma, bÍlis amarela e bÍlis negra, o desequilíbrio nestes quatro humores conduzia à doença. Hipócrates introduziu o termo “*paranoia*” na sua classificação das doenças mentais, em que esta representava a deterioração das faculdades mentais associada à idade avançada (6).

Platão e seu estudante/seguuidor Aristóteles (384 – 377 a.C.), ambos filósofos gregos, comentaram nos seus escritos a falha mental nos idosos, com a convicção de que o avanço da idade era inseparável da falha mental, sendo a falha mental uma consequência inevitável da velhice. (6)

Em Roma, durante o século II a.C., Cícero (106 – 43 a.C.), filósofo, orador e político romano da época de Júlio César, contrariamente à ideia de Pitágoras, Hipócrates, Platão e Aristóteles (que defendia que a deterioração mental era inevitável com a idade) observou que a debilidade senil (também, chamada de loucura, senilidade, delírio) não era uma característica de todos os homens, mas somente daqueles que eram “fracos de mente e de vontade”. Cícero sugeriu ainda que uma vida mental ativa poderia prevenir ou adiar a debilidade mental, um tema que é discutido, ainda, atualmente. (6)

Galeno (150 – 200 d.C.) foi um proeminente médico e filósofo romano, tendo sido a maior figura da medicina do período romano e tendo as suas teorias dominado e influenciado a ciência médica, pelo menos, durante o milénio seguinte. Galeno incluiu *morosis* (o seu termo para demência) na sua lista de doenças mentais e incluiu o avanço da idade como uma das causas de *morosis*. Ele descreveu aqueles que sofriam de *morosis* como “alguns, nos quais, o conhecimento das letras e outras artes foram totalmente apagadas; não conseguem lembrar nem os seus próprios nomes”. (6)

Pode-se dizer que os primeiros passos para a classificação da demência foram tomados durante o período greco-romano, principalmente por Galeno, identificando demência (*morosis*) no *senium* como uma doença mental. Durante este período a demência relacionada com a idade descrita pelos médicos e filósofos da época referia-se a um conjunto mais abrangente de distúrbios do que o que é referido atualmente. (6)

Durante a idade média (século V – XV) o tema do declínio cognitivo senil não inspirou muito interesse e caiu na inexistência, em parte, talvez, pela proeminência de epidemias mortais (como a peste) e depois porque era a igreja que dominava todos os aspetos da vida, considerando a doença como uma punição para o pecado. (6)

Foram feitos alguns esforços na área da medicina, durante o século XVI, para tentar escapar à influência greco-romana. Um dos pioneiros desta época foi Paracelso (1493 – 1541) que notou o importante papel da hereditariedade no retardo mental, pois para ele: “pessoas que receberam a insanidade do ventre da mãe como uma herança, tal como uma família que é insana ou uma criança que nasceu insana: a semente e a sua função podem ser defeituosas, ou pode ser herdado da parte da mãe ou do pai... falta de poder da matéria que faz e constrói o cérebro” (7)

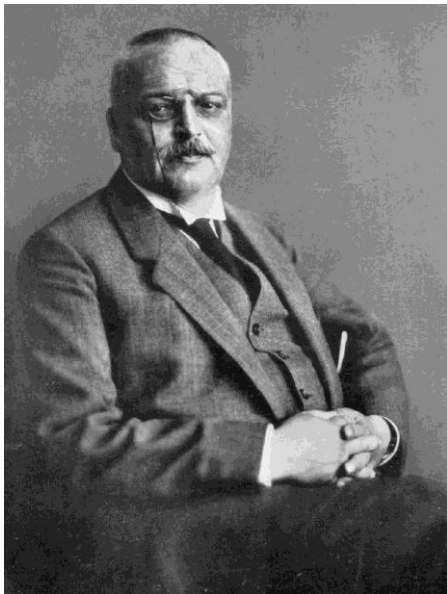
No entanto, algumas das melhores descrições do século XVI sobre a demência senil foram encontrados em trabalhos literários e não em textos médicos. Shakespeare (1564 –

1616) fez descrições de demência através dos seus personagens em algumas das suas obras, as mais famosas Hamlet e o Rei Lear, sendo mais astuto que os médicos da época, pois fez distinção entre a decadência senil e a loucura, comentando as alterações cognitivas e afetivas.

O psiquiatra e neuropatologista alemão, Alois Alzheimer, foi o primeiro a fazer referência às características básicas da DA. Alois Alzheimer nasceu em 1864 em Markbreit na Baviera, sul da Alemanha, e formou-se em medicina em 1887. Começou a interessar-se pela pesquisa sobre o córtex cerebral humano quando foi trabalhar para o asilo em Frankfurt, onde iniciou a especialização em psiquiatria e neuropatologia. Faleceu em 1915, aos 51 anos (5).

Em 1901, Alois Alzheimer observou, no asilo de Frankfurt, uma doente de 51 anos de idade, chamada Auguste D., que o intrigou e chamou a atenção, pois tinha perda de memória (não se lembrava do nome do marido), alterações no comportamento (agitada, alucinações, medos irracionais), perda de funções cognitivas (consegua ler, mas parecia não entender o que lia) e desorientação espacial e temporal, pois não conseguia relatar o ano em que se encontrava, nem há quanto tempo estava no hospital (8; 9).

Após cinco anos, em Abril de 1906, a Sra. Auguste D., faleceu e o Dr. Alzheimer



decidiu examinar o seu cérebro. Ao examinar o cérebro da doente, através de exame anatomopatológico, descobriu a presença de proteínas (placas amiloides), emaranhados neurofibrilares e perda neuronal.

Em Novembro de 1906, foi pela primeira vez referida, pelo Dr. Alzheimer, a patologia (DA) e os seus sintomas clínicos (8; 5).

Fig. 1- Dr. Alois Alzheimer

Fonte: <http://www.findagrave.com/cgi-bin/fg.cgi?page=gr&GRid=10688>, acessado a 14 de Setembro de 2014

2 Epidemiologia

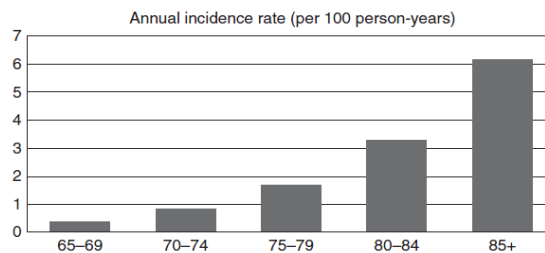
A taxa de incidência regional anual da demência, em 2005, estimada para a América do Norte foi de 10,5 (em 1000 pessoas), na Europa ocidental de 8,8, na América Latina de 9,2 e na China e regiões do Pacífico de 8,0 (10; 11).

A nível mundial estima-se que a demência afete 3.9% da população com mais de 60 anos, sendo mais prevalente na América do Norte (6,4%), Europa Ocidental (5,4%), América Latina (4,6%) e China e regiões do Pacífico (4%), embora também afete a população africana (África com 1,6%). Entre 2001 e 2005 relatavam-se, a nível mundial, cerca de 24 milhões de pessoas com demência e estimava-se que haveria 4,6 milhões de novos casos de demência anualmente. Atualmente são mais de 25 milhões de pessoas no mundo afetadas pela demência, com ocorrência de 5 milhões de novos casos todos os anos. É previsto que em 2020 o número de casos com demência seja 42,3 milhões e em 2040, cerca de 81,1 milhões. Os tipos de demência mais prevalentes são a DA, em que compõe cerca de 70% dos casos de demência, e a demência vascular, que é atribuída 15% a 20% dos casos de demência (12; 11; 13; 14; 15).

A DA afeta 25 milhões de pessoas no mundo. De 2000 a 2007, nos EUA, 4,5 a 5 milhões de pessoas sofriam de DA, sendo previsto uma ascensão no número de pessoas com DA para, aproximadamente, 13 milhões, até 2050. A faixa etária dos 75 anos aos 84 anos era a mais atingida, em 2000, pela DA, sendo previsto duplicar até 2050 (de 2,4 milhões para 4,8 milhões), já a faixa etária acima dos 85 anos de idade quadruplicaria (de 1,8 milhões para 8 milhões) (14; 13).

Estimava-se que, em 2012, 5,4 milhões de americanos das diversas faixas etárias sofreriam com DA, sendo que 5,2 milhões desses casos correspondem a indivíduos com mais de 65 anos ou mais e 0,2 milhões correspondem a pessoas com início precoce (idade inferior a 65 anos) da DA. Dos 5,2 milhões de casos de DA, cerca de 3,4 milhões correspondia a indivíduos do sexo feminino e 1,8 milhões ao sexo masculino. A prevalência de DA é, portanto, maior nas mulheres que nos homens, sendo dois terços dos americanos com DA do sexo feminino. Tal pode ser explicado pelo facto das mulheres terem uma esperança média de vida superior à dos homens, pois a comparação da taxa de incidência específicas de cada idade não demonstrou diferenças significativas entre os sexos, ou seja, não indica que as mulheres sejam mais suscetíveis a desenvolver a DA em relação aos homens (16).

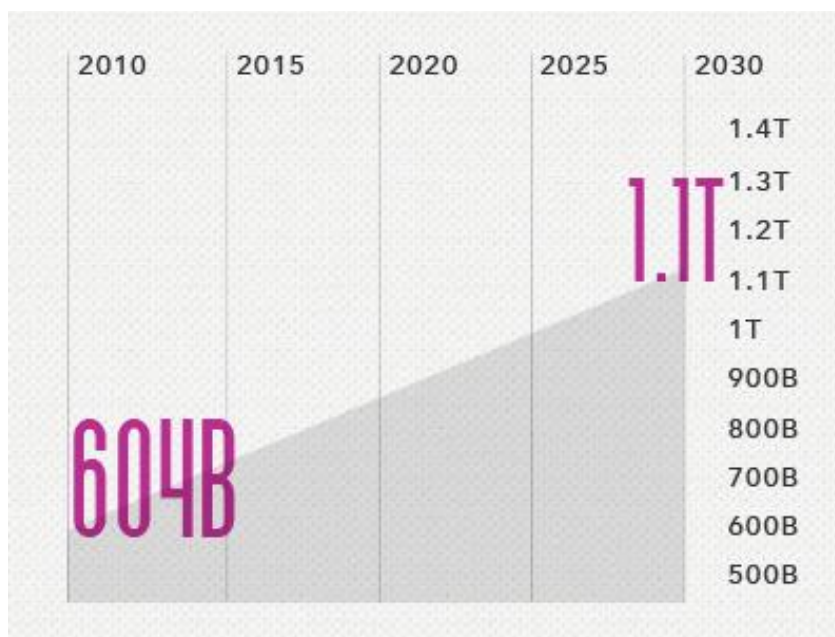
Na Europa, a taxa de incidência de DA entre as pessoas com mais de 65 anos foi de 19,4 por ano (em 1000 pessoas) (12). A taxa de incidência da DA aumenta exponencialmente com o aumento da idade, sendo aproximadamente 0,5% na faixa etária dos 65 anos aos 70 anos e aumentando exponencialmente para 6-8% na faixa etária acima dos 85 anos (11; 12).



Graf. 4 - Taxa de incidência anual (por 1000 pessoas) para a Doença de Alzheimer

Fonte: Epidemiology of Alzheimer Disease (2012)

De acordo com o Relatório de 2013 da *World Alzheimer*, existem atualmente 36 milhões de doentes de Alzheimer, e é esperado que este número aumente para 66 milhões em 2030. Para além disso, é esperado que os custos anuais para a Doença de Alzheimer aumentem de 604 milhões de dólares (USD) em 2010 para 1.1 milhões de biliões (USD), como ilustrado no Graf. 5.



Graf. 5 - Evolução dos custos associados à DA

Fonte: Relatório da World Alzheimer (2013)

3 Características da Doença de Alzheimer (DA)

3.1 Sistema Nervoso

O sistema nervoso (SN) é o principal sistema regulador, pois controla os movimentos, as funções fisiológicas, intelectuais e percebe as sensações. É constituído pelo cérebro, medula espinal, nervos e recetores sensoriais.

Este sistema é, portanto, responsável pela maioria das funções orgânicas como:

- *Homeostase* – Esta é mantida através das atividades reguladoras e coordenadoras do sistema nervoso;
- *Informação sensorial* – Os recetores sensoriais monitorizam estímulos internos e externos, como o pH dos líquidos corporais, a temperatura, a pressão arterial, o tato, o paladar, o olfato, o som;
- *Integração* – A informação sensorial pode produzir uma resposta imediata, ser armazenada como memória ou ignorada, e são o encéfalo e a medula espinal os principais órgãos que processam a esta informação;
- *Controlo dos músculos e glândulas* – O sistema nervoso controla as secreções de muitas glândulas (como as sudoríparas, as salivares e as do tubo digestivo) e também a contração dos músculos esqueléticos (controlando os principais movimentos do corpo), lisos (como o dos vasos sanguíneos) e o cardíaco, que se contrai de forma arritmica, sem necessitar de estimulação externa, assim como alguns músculos lisos, por exemplo o da parede do estômago;
- *Atividade mental* – As atividades mentais, incluindo a consciência, o pensamento, a memória e as emoções são da responsabilidade do encéfalo.

O sistema nervoso subdivide-se em dois sistemas, o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP).

O SNC (Fig. 2) consiste no encéfalo, que é protegido pela caixa craniana, e pela medula espinal, alojada no interior do canal raquidiano, formado pelas vertebrae. O encéfalo e a medula espinal estão em continuidade, através do buraco occipital. O SNC é a estrutura de maior importância no processamento da informação, iniciação da resposta e integração dos processos mentais. (17)

O SNP (Fig. 3) é externo ao SNC, sendo constituído pelos recetores sensoriais, nervos, gânglios e plexos. Os nervos são feixes de axónios, que ligam o SNC aos músculos, glândulas e recetores sensoriais. Doze pares de nervos são oriundos do encéfalo, sendo designados por nervos cranianos, e trinta e um pares de nervos, que têm origem na medula espinhal, são designados de nervos raquidianos. Os recetores sensoriais são terminações de células nervosas especializadas, que se localizam na pele, músculo, articulações, órgãos internos e órgãos sensoriais (como o ouvidos e os olhos). Estes recetores detetam a temperatura, a dor, o tato, a pressão, a luz, o som, os odores, entre outros

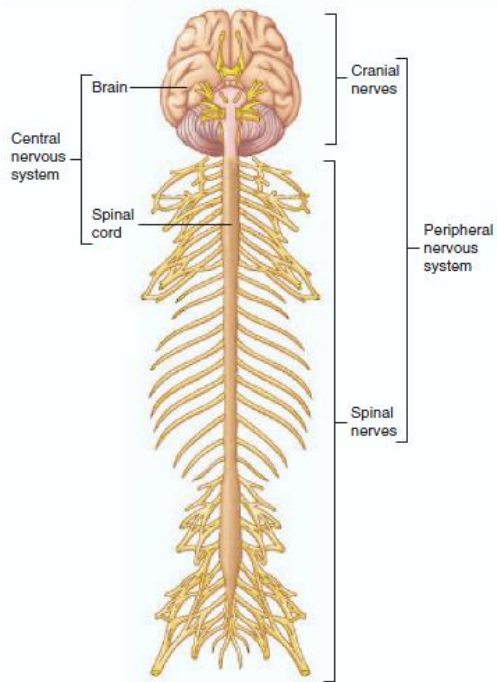


Fig. 2 - Sistema nervoso
Fonte: Livro Anatomy & Pisiology

estímulos. Por sua vez, os plexos são extensas redes de neurónios e, por vezes, também de corpos celulares neuronais, localizadas no exterior do SNC. E os gânglios são aglomerações de corpos celulares neuronais localizadas no exterior do SNC. (17)

O SNP também é subdividido, em divisão aferente ou sensorial, que transmite sinais elétricos dos recetores sensoriais ao SNC, chamados potenciais de ação, e divisão eferente ou motora, que transmite os potenciais de ação do SNC aos órgãos efetores, como os músculos e glândulas.

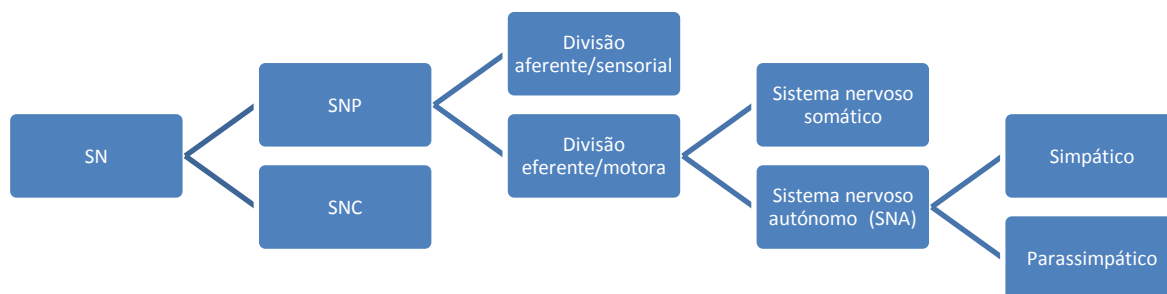


Fig. 3 - Divisões do Sistema Nervoso

A divisão eferente também se divide em sistema nervoso somático, que transmite os potenciais de ação do SNC até aos músculos esqueléticos, controlando voluntariamente os músculos esqueléticos; e em sistema nervoso autónomo (SNA), também designado vegetativo (SNV), que transmite os potenciais de ação do SNC ao músculo liso, ao músculo cardíaco e a certas glândulas, controlando-os subconsciente ou involuntariamente (17).

Este último, por si, ainda se subdivide em simpático, parassimpático e sistema entérico. Geralmente, o simpático, quando estimulado, prepara o corpo para a ação, enquanto o parassimpático regula o repouso ou as funções vegetativas (como esvaziar a bexiga). O sistema entérico consiste em plexos localizados na espessura da parede do tubo digestivo (17).

3.1.1 Neurónio

O sistema nervoso é constituído por neurónios, que recebem estímulos e conduzem potenciais de ação, e por células não neuronais designadas por neuróglias, nevróglias ou células gliais, que dão suporte e proteção aos neurónios e desempenham outras funções.

Cada neurónio (Fig. 4) é estruturalmente constituído por um corpo celular, que se designa de corpo celular neuronal ou soma, e dois tipos de prolongamentos, os dendritos (disposição ramificada) e os axónios (também designados de fibras nervosas).

Corpo celular neuronal

Cada corpo celular neuronal contém um único núcleo, grande e centrado, com um nucléolo proeminente. O núcleo é circundado por um retículo endoplasmático rugoso e por um aparelho de Golgi desenvolvidos, e ainda por um número significativo de mitocôndrias, entre outros organitos. Isto indica-nos que o corpo celular

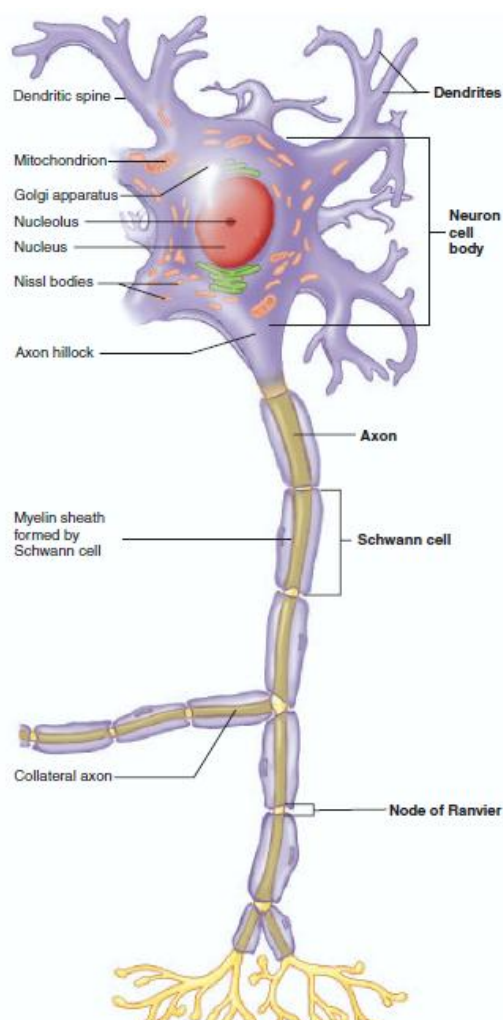


Fig. 4– Neurónio
Fonte: Livro Anatomy & Physiology

neuronal é o local de eleição de síntese das proteínas nos neurónios (17).

Dendritos

Os dendritos são extensões citoplasmáticas, geralmente, curtas, por vezes altamente ramificadas. A superfície de muitos dendritos tem extensões pequenas, designadas espinhas dendríticas, que formam sinapses com os axónios de outros neurónios. Os dendritos quando estimulados geram pequenas correntes elétricas que são conduzidas para o corpo celular, sendo assim o local de entrada da informação (input) (17).

Axónios

O axónio pode permanecer como uma estrutura singular ou ramificar-se de modo a formar neurónios colaterais. Cada axónio tem um diâmetro constante e pode variar no comprimento, sendo de milímetros e indo até um metro. Axoplasma é como se designa o citoplasma do axónio e axolema a sua membrana celular. O axónio termina através de uma ramificação em prolongamentos curtos, chamados terminais pré-sinápticos. É nestes terminais pré-sinápticos que se encontram numerosas vesículas pequenas que contém neurotransmissores. Os neurotransmissores são substâncias químicas libertadas do terminal pré-sináptico e, atravessando a sinapse, vão estimular ou inibir a célula pós-sináptica (17).

3.1.2 **Nevróglia do SNC**

A nevrógliia participa na formação da barreira hemato-encefálica, fagocita substâncias estranhas, produz líquido cefalorraquidiano e forma bainhas de mielina em torno dos axónios.

Astrócitos

Os astrócitos (Fig. 5) são células gliais, em forma de estrela devido aos seus prolongamentos celulares que se estendem para fora do seu corpo. Estes prolongamentos cobrem a superfície dos vasos sanguíneos, neurónios e piamáter (membrana que recobre a superfície exterior do encéfalo e medula espinhal). A composição do líquido extracelular do

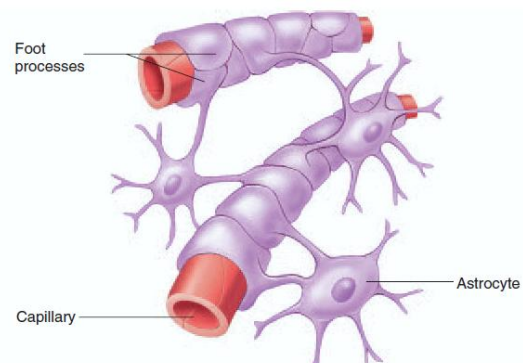


Fig. 5 - Astrócitos

Fonte: Livro Anatomy & Physiology

encéfalo é regulada pelos astrócitos. Estes libertam substâncias químicas que promovem a formação de junções de coesão (*tight junctions*) das células endoteliais dos capilares, criando assim a barreira hemato-encefálica. A barreira hemato-encefálica determina quais as substâncias que podem passar do sangue para o tecido nervoso do encéfalo e da medula espinhal, e deste modo, protege os neurónios das substâncias tóxicas, permite a troca de nutrientes e produtos de catabolismo, e evita que flutuações na composição sanguínea afetem o funcionamento do encéfalo. Posto isto, as características de permeabilidade da barreira hemato-encefálica têm que ser tidas em contas ao conceber medicamentos que se destinam a afetar o SNC. Os astrócitos ajudam também a regular a composição do líquido intersticial, pois regulam a concentração dos iões e gases e absorvem e reciclam os neurotransmissores (17).

Células endimárias

As células endimárias (Fig. 6) pavimentam os ventrículos (cavidades) do encéfalo e o canal central da medula espinhal (canal endimário). Os plexos coroideus (associação de células endimárias aos vasos sanguíneos) segregam o líquido cefalorraquidiano, que circula através dos ventrículos do encéfalo. Os cílios presentes na superfície livre das células endimárias auxiliam o movimento do líquido cefalorraquidiano pelos ventrículos (17).

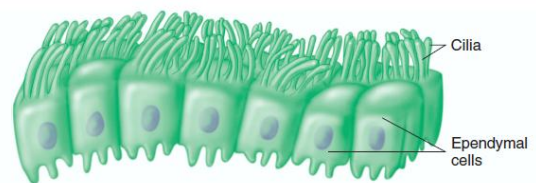


Fig. 6 - Células endimárias

Fonte: Livro Anatomy & Pisiology

Micróglia

A micróglia (Fig. 7) é um conjunto de pequenas células (macrófagos especializados do SNC) móveis e fagocitárias em resposta à infeção (fagocitam tecido necrótico, microrganismos e substâncias estranhas que invadam o SNC) (17).

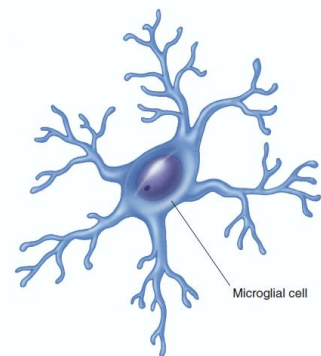


Fig. 7 – Micróglia

Fonte: Livro Anatomy & Pisiology

Oligodendrócito

Os prolongamentos do citoplasma dos oligodendrócitos (Fig. 8) ao se enrolarem muitas vezes em torno dos neurónios formam, as chamadas, bainhas de mielina. A mielina protege e isola eletricamente os neurónios uns dos outros. Os neurónios mielinizados propagam mais rapidamente a os potenciais de ação do que os neurónios não mielinizados (17).

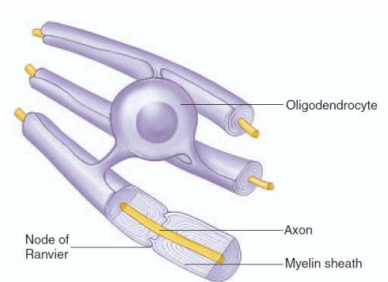


Fig. 8 – Oligodendrócito
Fonte: Livro Anatomy & Pisiology

3.1.3 Sinais elétricos

A comunicação e processamento de informação, nos seres humanos, estão dependentes de sinais elétricos. Estes sinais elétricos produzidos pelas células chamam-se potenciais de ação.

A capacidade de ter a percepção do meio ambiente envolvente, de desempenhar atividades mentais complexas (pensamento consciente, memória e as emoções) e de agir dependem de potenciais de ação.

Diferença de concentração através da membrana celular

As diferenças nas concentrações iónicas intracelulares e extracelulares devem-se, principalmente, à bomba de sódio-potássio e às características de permeabilidade da membrana celular. A concentração dos iões sódio (Na^+) e cloro (Cl^-) é muito maior no exterior da célula do que no interior, enquanto a concentração de potássio (K^+) e de moléculas com carga negativa (proteínas e outras moléculas que contêm fosfatos) é muito maior no interior em relação ao exterior (17).

A *bomba de troca sódio-potássio* é responsável pelas diferenças de concentração transmembranares dos iões K^+ e Na^+ , pois desloca estes iões através da membrana no sentido inverso ao dos seus gradientes de concentração, por transporte ativo. Por cada molécula de ATP são transportados três iões de Na^+ para o exterior da célula e dois iões K^+ para o interior da célula (17).

A membrana celular possui *características de permeabilidade*, que permite apenas a passagem de algumas substâncias. Os iões atravessam a membrana celular através dos canais iónicos, existindo dois tipos principais - os canais iónicos sem portão e os canais iónicos com portão. Os canais iónicos sem portão, ou canais iónicos permeáveis, estão sempre abertos e são responsáveis pela permeabilidade iónica da membrana celular quando não estimulada (repouso) e embora a especificidade dos canais não seja absoluta, cada canal é específico para um tipo de iões (17).

Os canais iónicos com portão abrem e fecham em resposta a estímulos. Os principais tipos de canais com portão são:

- Os canais iónicos com portão de ligando, em que o ligando é uma molécula que se liga a um recetor (proteína ou glicoproteína) que tem um sítio recetor onde o ligando se pode unir (exemplo: neurotransmissor acetilcolina libertado no terminal pré-sináptico de um neurónio é um ligando que se pode unir a um canal de Na^+). Existem canais iónicos com portão de ligando para iões Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Cl^- , sendo estes muito comuns nos tecidos nervoso e muscular, assim como nas glândulas.
- Os canais iónicos com portão de voltagem, que respondem (abrem e fecham) a pequenas alterações de voltagem. Os canais iónicos com portão de voltagem específicos para os iões Na^+ e K^+ são numerosos em tecidos eletricamente excitáveis e os canais de Ca^{2+} com portão de voltagem são importantes nas células do músculo liso e do músculo cardíaco.
- Outros canais iónicos com portão, que respondem a estímulos diferentes, como por exemplo os recetores táteis (estimulação mecânica da pele) e recetores térmicos (temperatura).

Potencial de repouso da membrana celular

Apesar das diferenças iónicas entre os líquidos intracelular e extracelular, estes são quase eletricamente neutros (número quase igual de iões positivos e negativos). A diferença de carga elétrica através da membrana chama-se diferença de potencial

O potencial de repouso (Fig. 9) de repouso

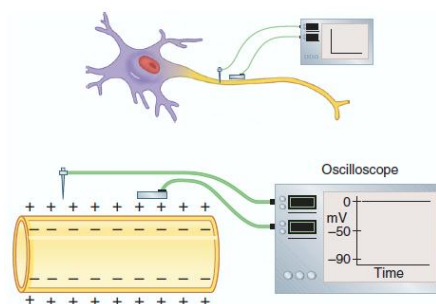


Fig. 9 - Potencial de repouso

Fonte: Livro Anatomy & Physiology

resulta das características de permeabilidade da membrana em repouso e da diferença de concentração de iões entre os líquidos intracelular e extracelular. Os iões K^+ ao se difundirem, de acordo com o seu gradiente de concentração, para o exterior da célula tornam o interior da célula parcialmente negativo, pois as proteínas e outras moléculas carregadas negativamente não se conseguem difundir. Como as cargas opostas se atraem, os iões K^+ são atraídos para o interior, acumulando-se no exterior imediato da membrana celular, tornando-o o exterior positivo em relação ao interior. A bomba de sódio-potássio também é responsável pelo potencial de repouso da membrana, pois transporta mais iões positivamente carregados para o exterior (três Na^+) do que para o interior (dois K^+) (17).

Potenciais de ação

Os potenciais de ação (demora 1 a 2 milissegundo) transferem informação de uma parte para outra do corpo, pois consistem numa grande modificação do potencial de membrana, que se propaga por uma longa distância ao longo da membrana celular, sem alteração da amplitude (17).

Quando o estímulo produz um potencial de despolarização suficientemente intenso para atingir o limiar, as alterações da permeabilidade responsáveis por um potencial de ação prosseguirão, sem parar, e terão amplitude constante. Se o estímulo for fraco e o potencial de despolarização não atingir o limiar, ocorrem poucas alterações da permeabilidade e não se gera um potencial de ação (17).

O potencial de ação tem uma fase de despolarização, em que o potencial da membrana se afasta do potencial de repouso (torna-se mais

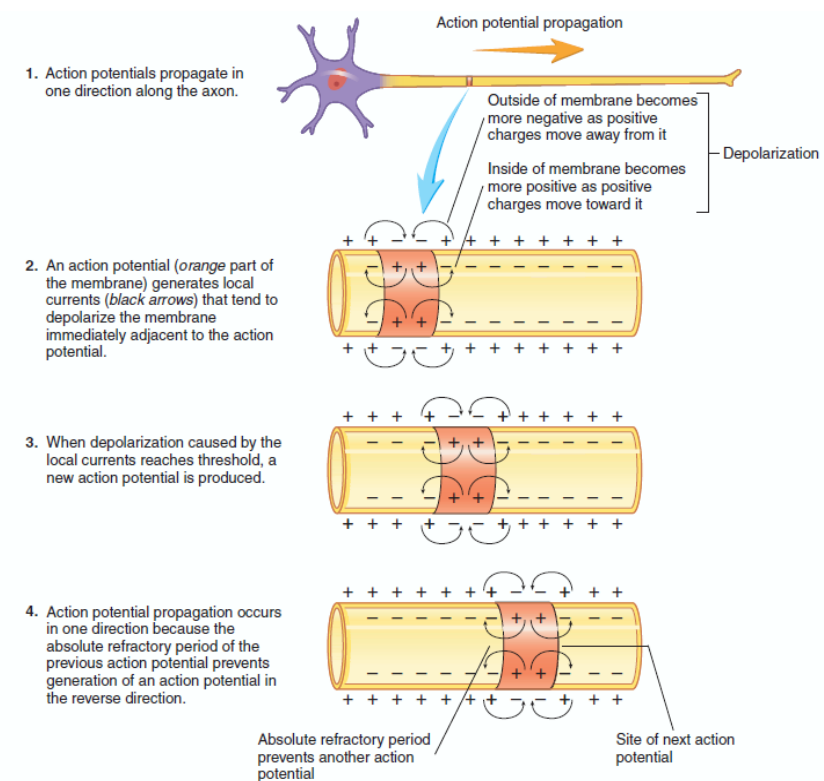


Fig. 10 - Propagação do potencial de ação num axónio não mielinizado
Fonte: Livro Anatomy & Physiology

positivo), e uma fase de repolarização, em que o potencial da membrana se restabelece e volta ao seu estado repouso (mais negativo) (17).

Propagação de potenciais de ação

Um potencial de ação sucede-se numa área pequena da membrana celular, podendo propagar-se através da membrana, pois um potencial de ação produzido num local da membrana pode estimular a produção de um potencial de ação numa área adjacente o qual, por sua vez, estimula a produção de outro e assim sucessivamente.

Nos neurónios os potenciais de ação propagam-se numa única direção ao longo do axónio. Nos axónios não mielinizados quando o potencial de ação é produzido, o interior da membrana celular torna-se mais positivo que o exterior, sendo as cargas positivas do local do potencial de ação atraídas para a região adjacente da membrana, carregada negativamente. Já no exterior, os iões com carga positiva da área adjacente

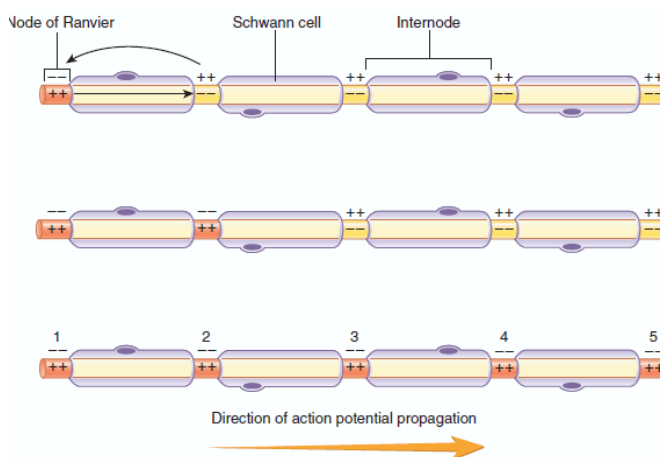


Fig. 11 - Propagação do potencial de ação ao longo do neurónio mielinizado (condução saltatória)

Fonte: Livro Anatomy & Physiology

são atraídos para as cargas negativas presentes no local do potencial de ação. Este movimento dos iões positivos designa-se por corrente local (Fig. 10) (17).

Nos neurónios mielinizados a condução dos potenciais de ação designa-se por condução saltatória, pois o potencial de ação gerado num determinado nódulo de Ranvier origina correntes locais em direção ao nódulo seguinte. Os potenciais de ação são, assim, conduzidos mais rapidamente nos axónios mielinizados, do que no não mielinizados, pois os lípidos da bainha mielina isolam a corrente, forçando as correntes locais a deslizarem de nódulo em nódulo, em vez de se propagarem mais lentamente ao longo de toda a membrana do axónio, como acontece nos axónios não mielinizados (Fig. 11). O diâmetro do axónio também influencia a velocidade de propagação do potencial de ação. Os axónios de maior diâmetro conduzem mais rapidamente os potenciais de ação porque oferecem menos resistência à sua propagação (17).

3.1.4. Sinapse

A sinapse (junção entre células) é o local onde os potenciais de ação de uma célula podem causar a produção de potenciais de ação noutra célula. Chama-se célula pré-sináptica a que transporta os potenciais de ação para a sinapse, e célula pós-sináptica a que transporta os potenciais de ação para longe da sinapse (17).

Existem dois tipos de sinapses: as elétricas e as químicas. As sinapses elétricas (Fig. 12) permitem o fluxo de uma corrente local entre células adjacentes, sendo consideradas *gap junctions* (junções comunicantes), e estão presentes no músculo cardíaco e em muitos tipos de músculo liso. Nestas sinapses as membranas das células adjacentes são separadas por um hiato de 2 nm atravessado por proteínas tubulares – as conexónios. O movimento de iões através destas proteínas gera uma corrente local, de modo a que um potencial de ação numa célula produza uma corrente local igualmente capaz de gerar um potencial de ação na célula adjacente, parecendo que as duas células têm a mesma membrana celular (17).

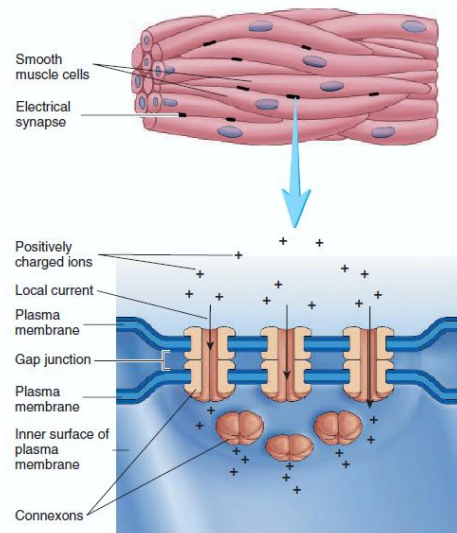


Fig. 12 - Sinapse elétrica
Fonte: Livro Anatomy & Physiology

As sinapses químicas são constituídas por três componentes essenciais: o terminal pré-sináptico, a fenda sináptica e a membrana pós-sináptica. A fenda sináptica é o espaço que separa a extremidade do axónio e a célula com o qual se articula. Nas sinapses químicas os potenciais de ação não são transmitidos diretamente do terminal pré-sináptico para a membrana pós-sináptica. Os potenciais de ação, no terminal pré-sináptico, provocam a abertura dos canais de Ca^{2+} , que se difundem pelo terminal, desencadeando, por sua vez, a fusão das vesículas sinápticas presentes no terminal pré-sináptico (contendo neurotransmissor, como a acetilcolina) com a membrana pré-sináptica. Por exocitose, ocorre a libertação do neurotransmissor para o interior da fenda sináptica. O neurotransmissor liga-se de forma reversível a recetores específicos da membrana pós-sináptica, e consoante o tipo de neurotransmissor, ocorre uma despolarização ou hiperpolarização da membrana pós-sináptica (17).

Os neurotransmissores são rapidamente destruídos ou removidos da fenda sináptica, tendo um efeito a curto prazo. Por exemplo: a acetilcolinesterase é a enzima que catalisa a acetilcolina em ácido acético, que é absorvido e utilizado como fonte de energia, e colina, que

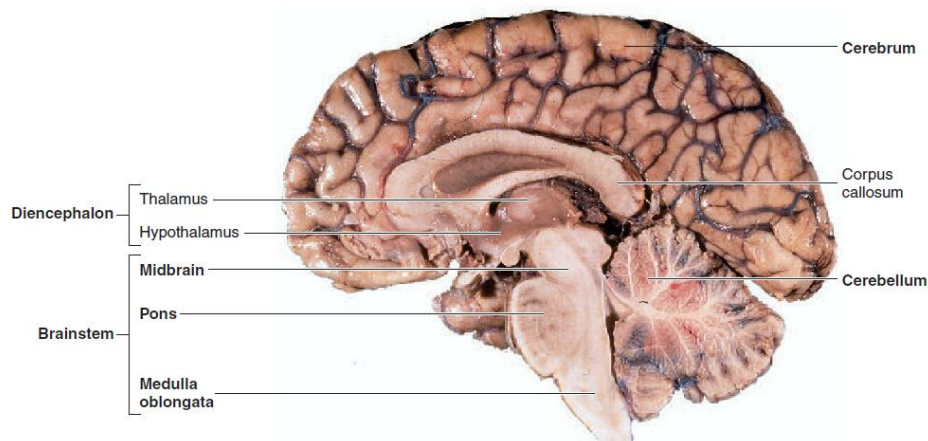
é reabsorvida pelo terminal pré-sináptico e utilizada na síntese de novas moléculas de acetilcolina.

Quando ocorre a ligação do neurotransmissor ao seu recetor específico pode gerar-se uma despolarização, em que a resposta é excitatória, levando a um potencial de ação excitatório pós-sináptico (PEPS), ou uma hiperpolarização, em que a resposta é inibitória e gera um potencial de ação inibitório pós-sináptico (PIPS). Os neurónios que libertam substâncias neurotransmissoras causadoras de PEPS são designados de neurónios excitatórios, enquanto os neurónios que libertam substâncias neurotransmissoras que causam PIPS são designados de neurónios inibitórios (17).

Substância	Localização	Efeito	Exemplo clínico
Acetilcolina	Núcleos disseminados pelo cérebro e medula espinhal. Também nas junções neuromuscular do músculo esquelético e em muitas sinapses do SNA.	Excitatório ou inibitório	Doença de Alzheimer associa-se a uma diminuição dos neurónios secretores de acetilcolina.
<i>Aminoácido</i>			
Glutamato	Encéfalo e medula espinhal.	Excitatório	Fármacos que bloqueiam o glutamato ou aspartato podem prevenir convulsões e degeneração neuronal por excitação exacerbada.

Graf. 6 - Exemplo de substâncias neurotransmissoras

3.1.5. Encéfalo



Graf. 7 - Regiões do encéfalo - secção sagital mediana (metade direita)

Fonte: Livro Anatomy & Physiology

O encéfalo é composto pelo tronco cerebral, o cerebelo, o diencefalo ou cérebro intermédio e o cérebro hemisférico ou telencefalo.

O bulbo raquidiano, a ponte ou protuberância e mesencefalo compõem o tronco cerebral. Este é responsável pela conexão da medula espinhal com o restante encéfalo e é responsável por muitas funções essenciais à vida, logo lesões nesta área levam frequentemente à morte. O bulbo raquidiano é o centro de vários reflexos importantes, como por exemplo: ritmo cardíaco, respiração, deglutição, vômito. A ponte é a interface que retransmite informação do cérebro para o cerebelo. Esta é o centro do sono e também respiratório, auxiliando os centros respiratórios do bulbo no controlo dos movimentos respiratórios. O mesencefalo é o centro de reflexos visuais e auditivos (17).

O termo cerebelo significa cérebro pequeno e está envolvido no controlo do movimento muscular e tónus, regula a amplitude do movimento intencional, e está envolvido na aprendizagem de capacidades motoras (17).

O diencefalo encontra-se entre o cérebro hemisférico e o tronco cerebral, sendo os seus principais componentes o tálamo, o subtálamo, o epitálamo e o hipotálamo. O tálamo é o principal centro de interface sensorial, os estímulos sensoriais atingem o tálamo, onde os neurónios aferentes fazem sinapse com neurónios talâmicos, que, por sua vez, enviam a informação para o córtex cerebral. Este influencia, ainda, o humor e os movimentos globais do corpo, associados com emoções fortes como o medo ou raiva. Os núcleos subtalâmicos estão associados a núcleos de base (grupo de núcleos funcionalmente relacionados,

localizados na porção inferior do cérebro hemisférico, diencéfalo e mesencéfalo, envolvidos no controlo das funções motoras) e estão envolvidos no controlo das funções motoras. O epitélamo contém núcleos que respondem a estímulos olfativos e estão envolvidos nas respostas emocionais e viscerais a odores. O hipotálamo é o principal centro de controlo para a manutenção da homeostase e regulação da função endócrina, pois regula a secreção hormonal da hipófise, que influencia funções diversas como o metabolismo, reprodução, respostas a estímulos agressivos e a produção de urina (17).

O cérebro hemisférico é dividido em hemisfério direito e esquerdo, sendo cada hemisfério dividido em lobos, que se designam consoante o nome do osso craniano que o protege. O lobo frontal é importante na função motora voluntária, motivação, agressão, sentido do olfato e humos. O lobo parietal é o principal centro de receção e avaliação da informação sensorial, exceto a informação olfativa, do ouvido ou visão. O lobo occipital receciona e integra os estímulos visuais. O lobo temporal recebe e avalia os estímulos olfativos e auditivos e desempenha um papel importante na memória. As porções anterior e inferior designam-se de córtex psíquico (17).

O sistema límbico corresponde a partes do cérebro hemisférico e do diencéfalo, e está associado aos instintos de sobrevivência básica, como a memória, a reprodução e a nutrição. Está também envolvido nas emoções.

O encéfalo humano, para além de captar e processar a informação sensorial e controlar os músculos esqueléticos, é responsável pela execução de muitas outras funções, como a linguagem, as capacidades matemáticas e artísticas, o sono, a memória, as emoções e o julgamento (17).

3.1.5.1. Memória

Existem três grandes tipos de memória: a sensorial, de curto prazo (primária) e de longo prazo.

A retenção a muito curto prazo (dura menos de um segundo e envolve mudanças transitórias no potencial da membrana) do estímulo sensorial recebido pelo encéfalo quando se observa, avalia ou executa algo define a memória sensorial.

Quando um determinado dado retido pela memória sensorial é considerado suficientemente interessante, passa para a memória de curto prazo (informação retida entre

alguns segundos a minutos). Esta memória é limitada pelo número de bits (elementos) de informação (geralmente sete), embora possa variar de pessoa para pessoa (17).

A memória de longo prazo (pode durar toda a vida) é subdividida em dois tipos: a explícita ou declarativa e a implícita ou processual. A memória declarativa ou explícita envolve a retenção de fatos como nomes, datas e locais. Esta memória é acedida pelo hipocampo, que recupera a memória propriamente dita (como recordar o nome de uma pessoa) e o núcleo amigdalino, que está relacionado com as tonalidades emocionais dessa memória (como o sentimento de gostar ou não gostar e recordações boas ou más associadas essa pessoa). A emoção e o humor servem de portões no cérebro, estabelecendo o que é ou não armazenado na memória explícita de longo prazo. Partes da memória explícita são armazenadas em diversas porções do cérebro de forma separada, sendo as memórias de pessoas armazenadas separadamente das memórias de lugares, os membros da família guardados conjuntamente e elementos reconhecidos pela visão armazenados aparte de elementos reconhecidos pelo tato. Portanto, a recuperação de uma memória complexa exige a compilação dos vários segmentos dessa memória. Por exemplo, uma experiência vivida pode ser guardada em quatro áreas diferentes, sendo o local (da experiência) armazenado num sítio, com quem se esteve, noutro, o que se passou, noutro, e qual o sentimento sentido, noutro. Esta complexidade pode ser a responsável pela confusão entre memórias, que se gera com o passar dos anos, pois partes de memórias diferentes não relacionadas podem ser relacionadas

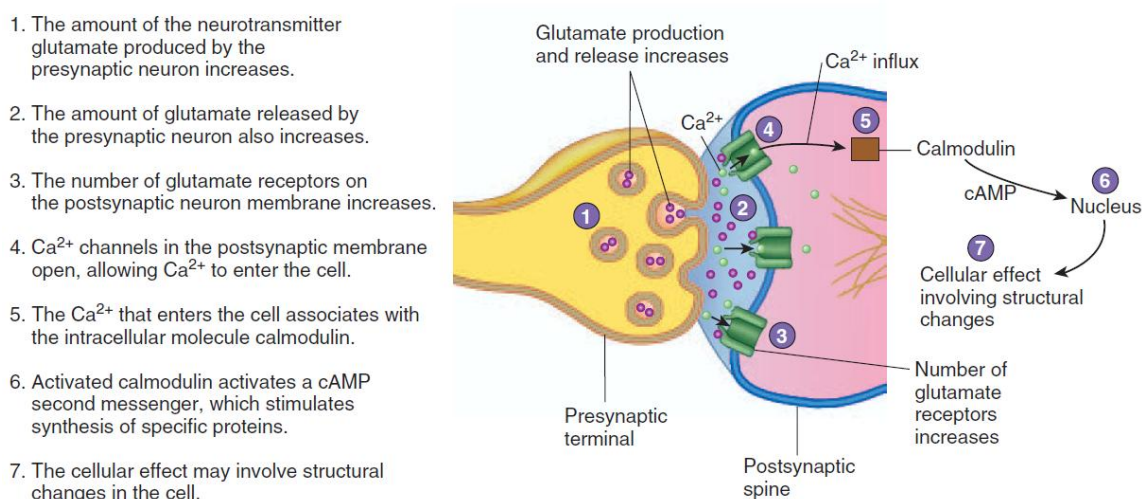


Fig. 13 - Mecanismos celulares da potenciação de longo prazo

Fonte: Livro Anatomy & Physiology

incorretamente gerando uma “falsa memória”. A memória implícita ou processual (também

chamada memória reflexa) é, principalmente, guardada na área pré-motora do cérebro e no cerebelo, e envolve o desenvolvimento de habilidades, como andar de bicicleta (17).

Têm sido sugeridas várias explicações fisiológicas para a memória a curto prazo, envolvendo modificações transitórias nos potenciais de membrana de curta duração, mas um pouco mais prolongadas do que ocorre na memória sensorial. A memória de longo prazo implica modificações nos neurónios, chamados potenciais de longo prazo, que, futuramente, irão facilitar a transmissão de potenciais de ação (Fig. 13) (17).

3.1.4 Envelhecimento do sistema nervoso

Há uma perda gradual das funções sensoriais devido à diminuição do número de neurónios sensoriais, à diminuição da função dos neurónios remanescentes e à diminuição do processamento feito pelo SNC com o avanço dos anos (envelhecer). Os idosos têm uma redução da sensibilidade discriminativa e mais dificuldade a identificar os objetos pelo tato. Há também das sensações de movimento, postura, posição, assim como o controlo e a coordenação do movimento (17).

As pessoas de idade são mais propensas à desidratação, hipertensão arterial, problemas de deglutição, obstipação, incontinência urinária ou fecal, porque os neurónios sensoriais responsáveis pela monitorizam da pressão arterial, da sede, da presença de objetos na faringe e a quantidade de urina e fezes diminuem com o passar dos anos (17).

Também os neurónios motores sofrem um declínio com o envelhecimento, levando a uma perda das fibras musculares enervadas por estes, que por consequência conduz à perda de massa muscular (17).

Os reflexos são mais lentos, porque a propagação dos potenciais de ação é mais lenta.

O encéfalo diminui de tamanho e peso, por perda de neurónios cerebrais. Os restantes neurónios sofrem alterações que conduzem a uma perda da sua capacidade funcional. A membrana celular neuronal torna-se mais rígida, o retículo endoplasmático adquire uma estrutura mais irregular, desenvolvem-se emaranhados de neurofibrilhas nas células e placas amilóides nas sinapses. As alterações encefálicas são responsáveis pela diminuição do movimento voluntário, dos reflexos, da memória e do sono (17).

Envelhecimento	Doença de Alzheimer
Memória	
<ul style="list-style-type: none"> • Pequenos lapsos de memória periódicos; • Défices pontuais de atenção ou concentração. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dificuldades em realizar tarefas simples, problemas matemáticos simples, tomadas de decisão de situações do dia-a-dia; • Confusão relativamente ao mês ou à estação do ano.
Humor e Comportamento	
<ul style="list-style-type: none"> • Tristeza temporária ou ansiedade em situações específicas; • Alteração dos interesses pessoais; • Comportamentos mais cautelosos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterações de humor imprevisíveis; • Diminuição do interesse; • Depressão, raiva, confusão perante a mudança; • Negação dos sintomas.
Linguagem	
<ul style="list-style-type: none"> • Comunicação normal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Dificuldade em completar frases ou na escolha da palavra certa; • Conversação reduzida e/ou irrelevante.
Capacidade motora	
<ul style="list-style-type: none"> • Movimentos mais cautelosos; • Tempo de reação mais lento. 	<ul style="list-style-type: none"> • Coordenação motora visivelmente comprometida, incluindo movimentos mais lentos.

Tabela 2 - Diferenças entre os sinais normais de envelhecimento e os sinais da Doença de Alzheimer

Fonte: <http://cuidadores-alzheimer.web.ua.pt>; acedido em 2012

3.2 Fisiopatologia

A Doença de Alzheimer (DA) é um tipo de demência, relacionada com a idade, pois afeta maioritariamente pessoas acima dos 60 anos de idade, embora também se verifique, numa percentagem reduzida, a sua incidência em pessoas com menos de 60 anos. É uma patologia neurodegenerativa, com uma progressiva perda massiva de células nervosas (neurónios) em várias zonas do cérebro, conduzindo a uma diminuição geral do tamanho do cérebro, a um alargamento dos sulcos e a circunvoluções mais estreitas. A atrofia observada no cérebro com DA ocorre primeiro no lobo temporal, incluindo o hipocampo e resulta na degeneração maciça das sinapses e morte neuronal. Os principais achados na DA são as placas senis extracelulares, que são agregados de proteína beta-amilóide, e os novelos neurofibrilares no interior dos neurónios, que consistem em neurofilamentos de proteína e fosforilação anormal da proteína Tau. A DA é caracterizada pelas alterações cognitivas, principalmente pela perda de memória, mas também pelas alterações na linguagem, no pensamento, na concentração e atenção.

A DA tem um curso progressivo, lento e irreversível e em estadios mais avançados pode provocar alterações de personalidade e comportamento (melancolia, irritabilidade), incapacidade de reconhecer familiares e amigos, perda da capacidade de realizar as suas atividades básicas do quotidiano e a perda da mobilidade. Esta patologia origina alterações cognitivas, comportamentais, do humor e também das funções motoras, sendo fatal e culminando na morte do doente. Tendo em conta a evolução da doença, esta tem um peso significativo sobre as famílias dos doentes e/ou cuidadores (18; 8; 19; 20; 17; 21).

3.3 Sintomas

Os sintomas característicos da DA são:

- A perda de memória que perturba a vida quotidiana do doente;
- Dificuldade em planear ou resolver problemas;
- Dificuldade na execução das tarefas familiares em casa e no trabalho;
- Confusão com o lugar e tempo;
- Problemas na compreensão de imagens visuais ou relações espaciais;
- Dificuldades na escrita e fala;

- Confusão e perda da capacidade de refazer passos;
- Diminuição da capacidade de raciocínio;
- Perda de atividades sociais e no trabalho;
- Alterações do humor e personalidade.

Com a progressão da doença as pessoas necessitam de ajuda para executar as suas atividades básicas do dia-a-dia, como tomar banho, vestir, comer, entre outras, devido à perda da função motora e cognitiva avançada. Assim como, a perda da capacidade de comunicar e reconhecer seus entes queridos. São doentes que numa fase avançada se tornam completamente dependentes, necessitando de cuidados permanentes. A DA é fatal. (16; 19; 20).

3.4 Etiologia

A DA não tem uma etiologia definida até à atualidade, no entanto, muitos investigadores acreditam que a DA é uma doença multifatorial, resultante de um conjunto de fatores de risco ambientais e genéticos, que desencadeiam uma cascata fisiopatológica, incluindo alterações no cérebro anos precedentes ao aparecimento dos sintomas, conduzindo à demência e DA (22).

A DA causa duas deformidades distintas no cérebro, emaranhados neurofibrilares e placas senis. Os emaranhados neurofibrilares encontram-se no citoplasma dos neurónios do córtex. Existem dois tipos diferentes de placas, as neuríticas e as difusas. As placas neuríticas são estruturas esféricas que contêm neurites, cercadas por uma proteína anormal conhecida como amiloide. As placas difusas não possuem neurites e têm um aspeto amorfo. Ambos os tipos de placas encontram-se no neocórtex do cérebro (23).

À medida que o número de placas e emaranhados aumenta, os neurónios saudáveis começam a funcionar de forma menos efetiva. Os neurónios perdem gradualmente a sua capacidade de se comunicar e, conseqüentemente, morrem, tendo como resultado uma contração global do tecido cerebral. A morte neuronal, especialmente no hipocampo, restringe a capacidade do doente para formar novas memórias (23).

As alterações no cérebro resultam da acumulação de proteína β -amiloide no exterior dos neurónios e de proteína Tau no interior destes. Na DA a transferência de informação através das sinapses começa a falhar, o número de sinapses diminui e os neurónios morrem.

Acredita-se que a acumulação de proteína β -amiloide no exterior dos neurónios interfira com a comunicação através das sinapses de neurónio para neurónio e contribua para a morte neuronal, enquanto os níveis elevados de proteína Tau no interior dos neurónios ao formarem emaranhados de proteína, bloqueiam o transporte de nutrientes e outras moléculas essenciais ao longo da célula, contribuindo também para a morte neuronal (8; 20; 16).

Foram identificados vários fatores de risco, sendo os mais importantes o avanço da idade, a história familiar e a hereditariedade, embora haja evidências de outros fatores que também podem influenciar o desenvolvimento da DA. O avanço da idade é extremamente importante, visto que a DA prevalece maioritariamente em pessoas com idade superior aos 65 anos, embora também incida em pessoas mais jovens, mas numa percentagem baixa. A história familiar é outro fator de risco importante, pois se a DA percorre uma família, a hereditariedade (fatores genéticos) e/ou os fatores ambientais (como os estilos de vidas e os ambientes partilhados) podem estar a desempenhar um papel condicionante. Os indivíduos que têm um familiar de primeiro grau com DA, como pai, ou mãe ou irmã(ão), são mais propensos a desenvolver DA, e o risco ainda é maior se houver mais do que um membro da família com DA. Outros fatores de risco também implícitos para desenvolver DA são: a genética, os fatores de risco cardiovasculares (como a obesidade, dislipidémia, *diabetes mellitus* tipo 2 ou resistência à insulina, hipertensão, tabagismo, hábitos alimentares), os fatores de inflamação, os traumatismos crânio-encefálicos e o síndrome de Down. A DA pode ser dividida em em duas formas, a DA precoce (idade inferior aos 65 anos) e a DA tardia (idade superior aos 65 anos) (24) (10).

De acordo com a história familiar, os casos de DA podem ser classificados como autossómicos dominantes, familiar ou esporádica. A forma de DA mais dominante é a esporádica, isto é, não parece haver um padrão de herança genético, mas foi relacionado ao aparecimento do gene chamado apolipoproteína E (APOE) com o desenvolvimento da DA tardia. Existem três alelos comuns do APOE ($\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$), este gene codifica a proteína responsável pelo transporte do colesterol no sangue. A forma ApoE4 do gene, tem mostrado que aumenta as possibilidades de desenvolver a doença, enquanto, a forma ApoE2 aparece como forma protetora da doença. Na forma familiar da DA entra a hereditariedade. A DA autossómica dominante, que representa apenas 5% dos casos de DA, geralmente está associada aos casos de DA com início precoce (antes dos 65 anos). Os genes com relação à DA autossómica dominante são: o gene que codifica a proteína precursora amilóide (em

inglês, amyloid precursor protein - APP), presente no cromossoma 21; o gene que codifica a presinilina 1 (PSEN1), presente no cromossoma 14; e o gene que codifica a proteína presinilina 2 (PSEN2), presente no cromossoma 1. Estes três genes conduzem à produção excessiva de proteína beta-amilóide ($A\beta$) com 42 aminoácidos (aa) em relação à produção de proteína beta-amilóide com 40 aminoácidos, sendo que a forma $A\beta$ com 42 aa apresenta características neurotóxicas, possuindo propriedades de agregação proteica no que se refere à porção extracelular do neurónio, que quando se encontra em quantidade superior ao normal conduz à formação das placas senis (8; 21) (24).

A APP é uma proteína transmembranar tipo I e tem três isoformas principais, que são APP695, APP751 e APP 770, contendo respetivamente, 695, 751 e 770 AA. A isoforma APP695 é predominantemente expressa nos neurónios (25). A APP pode funcionar como um recetor de membrana, tendo sido identificados alguns ligandos, como a $A\beta$ (10).

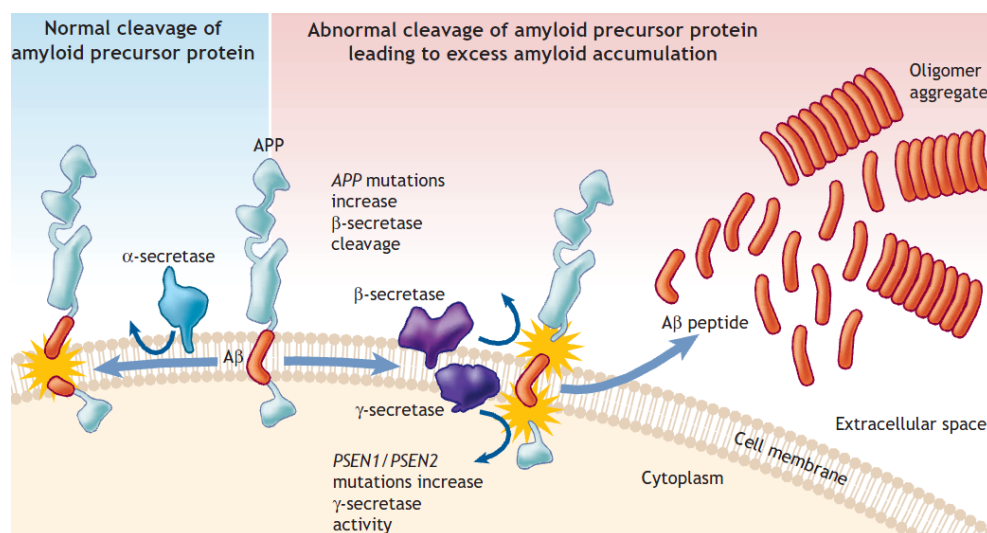


Fig. 14 – Clivagem normal do precursor da proteína amilóide vs. Clivagem anormal que leva ao excesso de acumulação amilóide

Fonte: Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assesment and primary prevention of Alzheimer disease

Outros fatores de risco também implícitos para desenvolver DA são: os fatores de risco cardiovasculares (como a obesidade, dislipidémia, *diabetes mellitus* tipo 2 ou resistência à insulina, hipertensão, tabagismo, hábitos alimentares), os fatores de inflamação, os traumatismos crânio-encefálicos e o síndrome de Down (26) (27).

Há uma forte ligação entre a saúde cardiovascular e saúde do cérebro. A pessoa que sofre de uma patologia cardíaca, pressão arterial alta ou níveis elevados de colesterol pode ter risco aumentado de desenvolver DA. Isto é causado por danos nos vasos sanguíneos

cerebrais, resultando num menor fluxo de sangue e possível morte do tecido cerebral. A diabetes Tipo 2 pode também aumentar o risco de AD, pois a ineficiência da insulina para converter o açúcar do sangue em energia pode causar altos níveis de açúcar no cérebro, causando danos (10) (26) (27).

Pode haver uma ligação entre o nível educacional e o risco de desenvolver DA. As pessoas com menos anos de educação parecem estar em maior risco. A causa exata desta relação ainda é desconhecida, mas há a teoria de que um nível de educação superior, conduz à formação de mais ligações sinápticas no cérebro. Isto cria uma "reserva sináptica" no cérebro, permitindo ao doente compensar a perda de neurónios com o progredir da doença (10).

Ao longo do curso evolutivo, diferentes mecanismos de neurodegeneração preponderam nas distintas regiões cerebrais acometidas, de acordo com a idade do doente e dos fatores de risco presentes. As vias neurais pertencentes ao sistema colinérgico e suas conexões são preferencialmente atingidas na DA. 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 amiloide (APP), conduzindo à formação de agregados do peptídeo β -amiloide; 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 espalha-se para o neocórtex de associação, atingindo áreas cerebrais responsáveis por outros processos cognitivos.

Admite-se que anos antes do início da demência já ocorra deposição de peptídeos β -amiloide e a sua respetiva acumulação nas porções mediais dos lobos temporais compromete 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 patogénico, ocorre conversão do comprometimento cognitivo leve para os estadios iniciais da demência. Na demência moderada a grave, intensificam-se as perdas neuronais e surgem disfunções sinápticas e neuroquímicas, afetando, sobretudo, os sistemas colinérgicos, serotoninérgicos e

glutamatérgicos. Essa heterogeneidade biológica correlaciona-se com o tipo e a intensidade das manifestações psíquicas e cognitivas.

Portanto, a DA progride com redução da função colinérgica central, principalmente em áreas límbicas e temporoparietais. Observa-se degeneração das projeções colinérgicas oriundas do prosencéfalo basal em direção à formação hipocampal, bem como redução da atividade da enzima colina-acetiltransferase, responsável pela síntese de acetilcolina. Tal disfunção acomete predominantemente o nível pré-sináptico, com relativa preservação da neurotransmissão pós-sináptica (partindo do hipocampo em direção às demais estruturas temporais, límbicas e neocorticais). Esse é o racional da terapêutica com fármacos que aumentam a disponibilidade sináptica de acetilcolina, os inibidores da Acetilcolinesterase (28).

4 Diagnóstico

Desde 1906, quando ocorreu a descoberta da DA, até à atualidade, a classificação dos subtipos de demência tem sido revista várias vezes. A classificação chave para o diagnóstico da DA consiste nos critérios estabelecidos, em 1984, pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)*, atualmente, *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)*, e pela *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA)*, atualmente, *Alzheimer's Association (AA)* (29; 10).

Os critérios estabelecidos pelo NINCDS-ADRDA caracterizavam a DA como sendo definida, provável ou possível. Um diagnóstico de DA definitivo exigia provas patológicas. Já a DA provável era o nível máximo possível de certeza sem que houvesse confirmação patológica. Esta categoria requeria um início gradual e um declínio progressivo da memória com envolvimento de pelo menos outro domínio cognitivo que era estabelecido por exame clínico e confirmado por testes neuropsicológicos. Os critérios NINCDS-ADRDA ainda exigiam que o doente estivesse plenamente consciente e que não tivesse outra condição que poderia explicar os seus sintomas. A condição de DA provável incluía, ainda, deterioração progressiva da linguagem e do reconhecimento visual, comprometimento das atividades diárias, ou uma história familiar positiva de DA. Os doentes preenchiam os critérios para DA possível quando o curso de declínio cognitivo era atípico, os achados neurológicos focais eram evidentes, ou os distúrbios que coexistem explicavam, por si, a demência, tal como acidente vascular cerebral (AVC) ou uma lesão cerebral traumática (10).

Os critérios originais do NINCDS-ADRDA foram submetidos a revisões e atualizações, sendo incorporados nos principais critérios internacionais, incluindo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)* e a *International Classification of Diseases* (10).

b

➤ **Critérios para o diagnóstico da demência tipo Alzheimer**

- A. A presença de múltiplos défices cognitivos manifesta-se por:
1. Deterioração da memória (deterioração da capacidade de assimilar novas informações ou recordar informações aprendidas previamente).
 2. A presença de uma (ou mais) das seguintes alterações cognitivas:
 - a) Afasia
 - b) Apraxia
 - c) Agnosia
 - d) Alterações de execução (exemplo: planificação, organização, sequenciação)
- B. Os défices cognitivos de cada um dos critérios A1 e A2 provocam uma deterioração significativa na atividade laboral ou social.
- C. O curso da doença caracteriza-se por um início gradual e uma deterioração cognitiva contínua.
- D. Os défices cognitivos de A1 e A2 não devem a nenhum dos seguintes fatores:
1. Outras doenças do sistema nervoso central que provocam défice de memória e cognitivo (como por exemplo: as doenças cerebrovasculares, Parkinson e tumor cerebral).
 2. Doenças sistémicas que podem provocar demência (como por exemplo: hipotiroidismo, défice de ácido fólico, vitamina B₁₂ e niacina).
 3. Alterações induzidas por substâncias.
- E. Os défices não ocorrem exclusivamente durante um delírio.
- F. A perturbação não é melhor explicada pela presença de outro transtorno do eixo (por exemplo: esquizofrenia, depressão).

De acordo com *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fourth edition (DSM – IV)*, a principal característica de uma demência é o desenvolvimento de múltiplos défices cognitivos suficientemente graves para causar prejuízo no trabalho e vida

social, incluindo o comprometimento da memória (critério A1) e pelo menos mais uma das seguintes perturbações cognitivas (critério A2): apraxia (perda da habilidade de executar movimento e gestos precisos), afasia (deterioração da função da linguagem), agnosia (deterioração da capacidade de reconhecer e identificar objetos), ou uma perturbação no funcionamento executivo (30).

A memória pode ser testada formalmente, pedindo à pessoa para registrar, reter, recuperar e reconhecer informações. A deterioração da função da linguagem (afasia) manifesta-se por dificuldade de produzir nomes de pessoas e objetos. O discurso de indivíduos com afasia pode ser difuso ou vazio, com frases longas, com uso excessivo de termos de referência indefinidos, como “coisa” e “isso”. A compreensão da linguagem escrita e falada e da repetição da linguagem também pode ser comprometida. Em estadios mais avançados da demência os indivíduos podem ser mudos ou ter um padrão de fala deteriorado caracterizado por ecolalia (ecoam o que é ouvido) ou palilalia (repetem sons ou palavras vezes sem conta). Os indivíduos com demência podem apresentar também apraxia (diminuição da capacidade de executar atividades motoras, sendo afetada a sua capacidade pantomima no uso de objetos (por exemplo, pentear os cabelos) ou de executar atos motores conhecidos (por exemplo, acenando adeus). Apraxia pode conduzir a défices na arte de cozinhar, vestir, e desenhar. E a função motora pode ser testada pedindo ao indivíduo para executar funções motoras, como por exemplo, pedindo para exemplificar como se escovam os dentes. Os indivíduos com demência podem apresentar agnosia (a incapacidade de reconhecer ou identificar objetos, apesar de função sensorial intacta), por exemplo, um indivíduo pode ter uma acuidade visual normal, mas perder a capacidade de reconhecer objetos como cadeiras ou lápis e, eventualmente, podem perder a capacidade de reconhecer membros da família ou até mesmo os seus próprios reflexo no espelho (30).

Também são características da demência as perturbações no funcionamento executivo, isto é, a capacidade de pensar abstratamente e planear, iniciar, sequenciar, monitorizar e parar comportamentos complexos. Esta perturbação pode estar relacionada com desordens no lobo frontal ou associado às vias subcorticais. A alteração do pensamento abstrato pode manifestar-se com a dificuldade do indivíduo em lidar com tarefas novas e evitando situações que requeiram processamento de informação nova e complexa. A capacidade para o abstrato pode ser avaliada formalmente pedindo-se ao indivíduo para encontrar semelhanças e diferenças em palavras relacionadas. Os testes à função executiva incluem pedir ao indivíduo

que conte até 10, ou recite o alfabeto, subtrair séries de 7 ou desenhar uma linha contínua que consiste em alternar m e n. Também é útil para determinar (a partir do indivíduo e informantes) o impacto das perturbações do funcionamento executivo na vida quotidiana do indivíduo (por exemplo, a capacidade de trabalhar, planear atividades) (30).

Os itens em ambos os critérios - A1 (perda de memória) e A2 (afasia, apraxia, agnosia, ou perturbação do funcionamento executivo) - devem ser suficientemente graves para causarem um prejuízo significativo no funcionamento social ou ocupacional (por exemplo, atividades de trabalho, compras, vestir, tomar banho, entre outras atividades da vida quotidiana), e deve representar um declínio a partir de um nível anterior de funcionamento (Critério B) (30; 8).

A demência do tipo Alzheimer tem um início gradual e envolve declínio cognitivo contínuo (Critério C). O diagnóstico da DA é feito quando outras etiologias para a demência foram abandonadas, como: os défices cognitivos não serem devido a alterações no SNC (exemplo: doenças cerebrovasculares), condições sistémicas que provocam demência (exemplo: hipotireoidismo, deficiência em vitamina B12), ou devido ao efeito de substâncias (exemplo: álcool) (critério D). A demência do tipo Alzheimer não deve ser diagnosticada se os sintomas ocorrerem, exclusivamente, durante o delírio (Critério E). Finalmente, os défices cognitivos não são melhor explicados por outro transtorno do Eixo I (exemplo: Transtorno Depressivo Maior ou Esquizofrenia) (Critério F) (30; 8).

A DA pode subdividir-se em dois subgrupos, consoante a idade em que a doença teve início: no estadio precoce a doença tem início antes dos 65 anos de idade; no estadio tardio, a doença tem início após os 65 anos de idade. Estes subtipos ainda podem ser caracterizados consoante a característica dominante: com delírio, se este se sobrepõe à demência; com delírios, se estes são característica predominante; com depressão, se o humor deprimido é a característica dominante; sem complicações, se nenhuma das características acima referidas é dominante na situação clínica atual. E especificamente, com alterações no comportamento, pode também ser usado para indicar clinicamente distúrbios comportamentais significativos (por exemplo, irritabilidade) (30; 8).

A prevalência da DA é maior em indivíduos com síndrome de Down e em indivíduos com história de traumatismos cranianos, pois as alterações patológicas características da DA estão presente no cérebro de indivíduos com síndrome de Down, embora devido à sua esperança média de vida curta os sintomas não se manifestem.

Através da tomografia computadorizada (TC) ou imagem por ressonância magnética (IRM) pode ser demonstrado que em indivíduos com DA tem atrofia do cérebro, com sulcos corticais maiores e ventrículos cerebrais maiores do que o esperado no processo normal de envelhecimento. Através do exame microscópico revelam-se as alterações histopatológicas, que inclui as placas senis, emaranhados neurofibrilares, degeneração granulovascular, perda neuronal, astrocíticos gliose e angiopatia amilóide. Por vezes, também se encontram corpos de Lewy nos neurónios corticais.

A DA é uma doença lenta e progressiva, com perda de 3 a 4 pontos por ano num instrumento de avaliação padrão, como o Mini Exame do Estado Mental. São visíveis vários padrões de défices, em que iniciando com os défices precoces na memória recente, seguindo-se o desenvolvimento de afasia, apraxia e agnosia vários anos depois. Alguns indivíduos apresentam alterações de personalidade ou aumento da irritabilidade nos primeiros estadios. Nos estadios posteriores da doença, os indivíduos podem desenvolver distúrbios motores e, eventualmente, tornarem-se mudos e ficarem acamados. A duração média de um indivíduo desde o início dos sintomas da DA até a morte é de 8 a 10 anos (30).

A etiologia da DA ainda não está definida, tornando difícil de obter um diagnóstico precoce e preciso da doença. Atualmente, são necessários vários testes para se conseguir mostrar se a pessoa sofre de DA. Os médicos facilmente chegam a um diagnóstico de demência, a complexidade está em especificar e determinar a causa exata. Para chegar a um diagnóstico de DA é necessária uma avaliação médica cuidadosa, que inclui: uma história clínica completa do doente, testes ao estado mental, exame físico completo e neurológico detalhado, testes (como exames sanguíneos, ressonância magnética e TC) para descartar outras possíveis causas responsáveis pelos sintomas de demência, pois ter problemas de memória não significa que se tem DA. A depressão, interações medicamentosas, carência de determinadas vitaminas (como a vitamina B12), consumo excessivo de álcool e problemas de tiroide, podem ser a causa da demência, não sendo demência do tipo DA (8; 19).

Na recolha da história clínica do doente, o médico irá reunir todos das informações de doenças atuais e passadas, medicação, avaliar as dificuldades nas atividades diárias, problemas de saúde que afetam outros membros da família, nomeadamente casos de DA na família. Nesta etapa os familiares e pessoas próximas do doente são fundamentais no fornecimento de informações relevantes, que, por vezes, o doente já não está em condições de fornecer esse tipo de informações (20; 19). No exame físico o médico pode perguntar sobre a

dieta, nutrição e consumo de álcool, verificar a pressão arterial, temperatura e frequência cardíaca e respiratória, colher amostras de sangue e/ou urina para posteriores teste laboratoriais, entre outros procedimentos para avaliar o estado de saúde geral. A informação obtida a partir de um exame físico pode identificar problemas de saúde que são responsáveis pelos sintomas de demências, pois outras condições que não a DA são responsáveis pelos sintomas de demência, como por exemplo: anemia, depressão, infeções, diabetes, carência de vitaminas (como a vitamina B12), problemas de tiroide ou problemas cardíacos. Estão também identificados alguns genes que aumentam o risco de desenvolver a DA, e embora os testes genéticos estejam disponíveis para alguns desses genes, os profissionais de saúde, atualmente, não os recomendam como meio de diagnóstico de rotina para a DA. (20)

O exame neurológico tem como principal objetivo excluir outras doenças que podem causar sintomas semelhantes à DA, mas que requerem tratamento diferente. Durante o exame neurológico, o médico irá testar os reflexos, o discurso, a sensação, a coordenação motora e a força. Neste exame podem ser usados como auxílio a ressonância magnética ou TC, pois através da imagem pode-se detetar tumores, evidência de AVC, danos decorrentes de traumatismos cranianos ou uma acumulação anormal de fluidos no cérebro (19).

Existem testes para verificar o estado mental, que se baseia na avaliação da capacidade de memória, resolução de problemas simples entre outras habilidades mentais. Este tipo de teste permite saber se a pessoa está consciente dos sintomas, se sabe a data, hora, onde e quem é, se consegue lembrar uma lista pequena de palavras, seguir instruções ou fazer cálculos simples. Os testes mais usados para testar analisar o estado mental são o exame ao estado mini-mental (*The mini-mental state exam – MMSE*) e o teste mini-cog. O MMSE consiste numa série de perguntas que são colocadas ao doente, destinadas a testar uma variedade de habilidades mentais diárias. A pontuação máxima deste é de 30 pontos. Se o doente apresentar uma pontuação entre 20 e 24 sugere que tem demência ligeira, entre 13 e 20 sugere demência moderada, e menos do que 12 indica demência grave. Em média, o MMSE de uma pessoa com DA diminui cerca de dois a quatro pontos por ano. O teste mini-cog consiste em duas tarefas: lembrar e repetir minutos depois o nome de três objetos comuns, e desenhar um relógio com os doze números nos lugares certos e a apontar uma hora especificada pelo examinador. Este teste ajuda o médico a perceber se é necessário avaliação adicional. Além da avaliação do estado mental, também é avaliado o estado humoral, para detetar sintomas

depressivos ou outros distúrbios no humor que podem causar problemas de memória, perda de interesse pela vida, entre outros sintomas que se podem sobrepor à demência (19) (31).

O síndrome clínico da demência e a sua gravidade estão definidos no “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*” (DSM-IV-TR da associação psiquiátrica americana) e no ICD-10 (F00-F03) da OMS (WHO).

O diagnóstico da demência é essencialmente clínico, baseando-se na história clínica do doente. Esta tem de demonstrar uma deterioração progressiva típica das funções cognitivas e não cognitivas e algumas das consequências funcionais e ambientais desta deterioração. A examinação neurológica e neuro-psicológica deve demonstrar alterações na memória e outros domínios cognitivos.

4.1 Apresentação da DA

A DA processa-se gradualmente e durante décadas. A DA tem três estádios, em que cada um deles apresenta os seus próprios sintomas e alterações. Consoante a identificação do estádio da doença, os psiquiatras podem prever quais os sintomas esperados e, assim delinear o possível tratamento. Cada caso de DA apresenta um conjunto único de sintomas, variando apenas na severidade.

Estádio inicial da DA (“Early-Stage Alzheimer’s disease”):

Normalmente a DA é diagnosticada neste estádio ligeiro da doença, o qual dura cerca de 2 a 4 anos. Neste estádio os membros da família e amigos próximos podem começar a detetar um declínio nas capacidades cognitivas do doente. Os sintomas mais comuns neste estádio da DA são:

- A dificuldade em reter nova informação;
- Dificuldade em resolver problemas ou tomar decisões. Estes doentes começam a ter dificuldade em gerir as suas finanças e outras atividades instrumentais do seu dia-a-dia;
- A personalidade muda. Os doentes começam a isolar-se socialmente ou a mostrar falta de motivação.
- Dificuldade em expressar os seus pensamentos;
- Desorientação ou perder-se. (32) (33)

Estadio moderado da DA (“Moderate Alzheimer’s Disease”)

Este é o estadio mais longo da DA, podendo durar entre 2 a 10 anos. Nesta fase da doença o doente apresenta um aumento significativo das perdas de memória e pode começar a precisar de ajuda para a realização das suas atividades diárias. Nesta fase os sintomas mais relatados são:

- Um julgamento/juízo incrivelmente pobre e confusão. O doente começa a confundir os membros da sua família, a perder a noção de tempo e lugar, e pode começar a vaguear, tornando-se inseguro deixá-lo sozinho;
- Dificuldade em completar tarefas mais complexas, incluindo muitas atividades instrumentais da sua vida diária, tais como finanças, gestão de compras do supermercado, planeamento e organização;
- Maior perda de memória. O doente começa a esquecer-se de pormenores da sua história pessoal.
- Alterações significativas da personalidade (o doente pode começar a isolar-se e, por vezes, desenvolve elevadas suspeitas em relação aos seus cuidadores). (32) (33)

Estadio grave da DA (“Severe Alzheimer’s Disease”)

Nesta fase final da doença, o declínio das capacidades cognitivas continua e suas capacidades físicas são gravemente afetadas. Esta fase final da doença pode durar entre 1 e 3 anos, sendo os sintomas:

- Perda da capacidade de comunicação. O doente não consegue ter uma conversa coerente, apenas frase curtas e simples;
- Depende de terceiros para o seu cuidado pessoal, como comer, tomar banho, vestir, ir a casa de banho;
- Debilidade física. O doente perde a capacidade de andar ou sentar-se de forma independente. Apresenta rigidez muscular e a deglutição pode ser afetada. (32) (33)

Morte por DA

As alterações cerebrais causadas pela DA não são a primeira causa de morte. A DA causa, frequentemente, complicações, tais como, imobilidade e dificuldade em engolir. Estes fatores conduzem à malnutrição e aumentam o risco de pneumonia, resultando na morte do doente. (32) (33)

5 Tratamento

5.1 Tratamento cognitivo

Com a morte das células cerebrais as conexões entre os neurónios são perdidas, causando o agravamento dos sintomas cognitivos, tais como a perda de memória.

Atualmente a DA não tem cura, pelo que, a terapêutica existente tem como objetivo retardar e/ou estabilizar o declínio das capacidades cognitivas, funcionais e comportamentais da DA, de modo a melhorar a qualidade de vida do doente, reduzir a carga dos cuidadores e retardar a institucionalização (19).

A terapêutica farmacológica cognitiva da DA, atualmente aprovada, divide-se em duas classes: os inibidores da colinesterase (ChEIs), cujos fármacos aprovados pela FDA são a rivastigmina, o donepezilo e a galantamina (e ainda a tacrina, que foi descontinuado); e o antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), a memantina. Em Portugal, a terapêutica da DA é baseada nas guidelines americana e europeia.

5.1.1 Inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs)

Os inibidores da acetilcolinesterase são os principais fármacos utilizados na terapêutica da DA, impedindo a clivagem no neurotransmissor acetilcolina. A sua utilização baseia-se no pressuposto défice colinérgico que ocorre na DA, visando o aumento das concentrações de acetilcolina na fenda sináptica, através da inibição das principais enzimas que a catalisam, a acetil e butirilcolinesterase (22) (23) (28).

O mecanismo de ação dos AChEI consiste então no aumento da disponibilidade da acetilcolina no cérebro, através da inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE). ACh é produzida nos neurónios colinérgicos pela ação da colina acetiltransferase, que se encontra concentrada em vesículas, e que é libertada da célula pré-sináptica após despolarização. A inibição da acetilcolinesterase melhora a neurotransmissão colinérgica, pois prolonga o tempo de permanência na fenda sináptica e é capaz de se combinar com os recetores muscarínicos. Existem dois tipos de colinesterases nos mamíferos: as acetilcolinesterases, que hidrolisam seletivamente a ACh, e a butirilcolinesterase, que hidrolisa outros ésteres da colina, além de

ACh. AChE tem um centro catalítico onde a ACh é hidrolisada, resultando na libertação de uma molécula de ácido acético e uma de colina. Os quatro fármacos atualmente aprovados inibem este processo, ligando-se ao centro catalítico, embora com pequenas diferenças. Os inibidores da colinesterase têm perfis farmacológicos e afinidades distintas para as enzimas AChE e butirilcolinesterase. O donepezil e a galantamina são 1000 e 50 vezes, respetivamente, mais seletivos para AChE do que para butirilcolinesterase, enquanto a rivastigmina e a tacrina inibem as duas enzimas com semelhante afinidade. Esta afinidade para a butirilcolinesterase pode causar um agravamento das reacções adversas, ou, por outro lado, representar benefícios adicionais ao tratamento, pois a butirilcolinesterase está envolvida na maturação das placas neuríticas. A galantamina também modula, de forma alostérica, os recetores nicotínicos (32; 28).

Os AChEIs são classificados de acordo com a sua reversibilidade e duração da inibição das acetilcolinesterases. A tacrina, galantamina e donepezil são inibidores reversíveis da acetilcolinesterase, cuja sua duração é, respectivamente, curta, intermédia e longa. A tacrina e a rivastigmina inibem também a butirilcolinesterase, podendo causar maiores efeitos colaterais periféricos ou, por outro lado, representar benefícios adicionais ao tratamento, pois é sabido que a butirilcolinesterase também está envolvida na maturação das placas neuríticas. Por sua vez, a inibição das colinesterases pela rivastigmina é classificada como pseudo-irreversível, uma vez que ocorre dissociação temporal entre seus parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos: a interação da enzima com a rivastigmina na fenda sináptica leva à formação de um produto de clivagem fenólico com atividade farmacológica mínima e de rápida excreção, e de um complexo carbamylado com a enzima, que impede a hidrólise da acetilcolina, por inibição competitiva e duradoura, porém reversível. Com isso, os efeitos inibidores perduram após a eliminação do profármaco e seus metabolitos, reduzindo assim os riscos de interações medicamentosas (28; 32).

A resposta aos AChEI é heterogénea, sendo que alguns doentes beneficiam muito, enquanto outros, muito pouco. Geralmente os benefícios são observados a partir de 12 a 18 semanas após o início da terapêutica e desaparecem após seis a oito semanas da interrupção do tratamento. Vários estudos sobre os AChEI mostraram, de forma consistente, que a sua administração em doentes com DA ligeira ou moderada apresenta benefícios significativos

sobre a cognição, o comportamento e as capacidades funcionais, em relação aos grupos não-tratados (28; 32).

	Tacrina	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina
Ano de aprovação pela FDA	1993	1997	1998	2000
Classe química	Acridina	Piperidina	Carbamato	Alcaloide fenantreno
Tipo de inibição da AChE	Reversível	Reversível	Pseudo-irreversível	Reversível
Enzimas inibidas	AChE	AChE	AChE e BuChE	AChE

Tabela 3 – Características gerais dos inibidores das colinesterases

Os estudos iniciais com a tacrina documentaram a sua eficácia em doentes com DA e lançaram os alicerces da terapia de reposição colinérgica na DA. Contudo, o uso da tacrina está associado a um elevado risco de hepatotoxicidade. A necessidade de monitorização da função hepática, em simultâneo com uma maior dificuldade posológica (quatro tomas diárias), fez com que a tacrina caísse em desuso. Atualmente, a tacrina não é utilizada como fármaco na terapêutica da DA, em Portugal.

Fármaco	Dosagem (mg/dia)	Meia-vida de eliminação (h)	Posologia	Metabolização
<i>Tacrina</i>	40-160	Curta (3-4h)	4 x dia	Hepática (CYP 1A2)
<i>Donepezilo</i>	5-10	Intermédia (7h)	1 x dia	Hepática (CYP 2D6 e 3A4) Excreção renal
<i>Rivastigmina</i>	6-12	Curta (1-2h)	2 x dia	Sinapse Excreção renal
<i>Galantamina</i>	12-24	Longa (70h)	2 x dia	Hepática (CYP 2D6 e 3A4)

Tabela 4- Farmacologia dos inibidores das colinesterases

5.1.1.1 Donepezilo

O donepezilo foi o primeiro fármaco a ser licenciado no reino unido, especificamente, para a DA. É um AChEI reversível e foi aprovado pela FDA em 1997. É, também um fármaco aprovado para o tratamento da DA, na Europa, incluindo Portugal ⁽³²⁾ ⁽³⁴⁾.

Uma das características positivas do donepezilo é a sua elevada disponibilidade (cem por cento). Tem um tempo de meia-vida longo. É administrado uma vez ao dia e não exige co-administração com alimentos ⁽³²⁾ ⁽³⁴⁾.

O tratamento com donepezilo é iniciado com uma dose de 5 mg por dia, sendo mantida por um período 4 a 6 semanas, a fim de permitir que as respostas clínicas iniciais ao tratamento sejam avaliadas e as concentrações do estado de equilíbrio do donepezilo sejam alcançadas. Após este período a dose pode ser aumentada para 10 mg por dia (dose única diária). A dose diária máxima recomendada é de 10 mg. Doses superiores a 10 mg/dia não foram estudadas em ensaios clínicos, pode ser aumentada para uma dose máxima de 10 mg por dia, se não houve resposta satisfatória à dosagem mais baixa. Regra geral, o donepezilo é tomado à noite, imediatamente antes de deitar. O donepezilo encontra-se disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película e comprimidos orodispersíveis ⁽³⁴⁾.

O tratamento com donepezilo está contraindicado em doentes com hipersensibilidade conhecida ao donepezilo, derivados da piperidina, ou a qualquer dos excipientes utilizados na formulação do medicamento ⁽³⁴⁾.

Em doentes com insuficiência renal e hepática a posologia é semelhante, pois a depuração do donepezilo não é afetada por esta condição ⁽³⁴⁾.

No tratamento da DA com o donepezilo devem-se ter algumas precauções. O donepezilo ao inibir a colinesterase pode potenciar o relaxamento muscular tipo succinilcolina, durante a anestesia. A nível cardiovascular, pode causar efeito vagotónico no ritmo cardíaco (ex: bradicardia). Sendo, particularmente, importante nos doentes com doença do nódulo sinusal ou outras doenças de condução cardíaca supraventricular, tais como bloqueio sinoauricular ou auriculoventricular. Os colinomiméticos têm potencial para provocar convulsões generalizadas, no entanto, a atividade convulsiva também é própria da DA. Os colinomiméticos têm capacidade de exacerbar ou induzir os sintomas extrapiramidais.

O síndrome neuroléptica maligna (SNM) uma situação potencialmente fatal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonómica, consciência alterada e níveis séricos elevados de creatina fosfocinase, foi notificada como ocorrida muito raramente em associação com o donepezilo, particularmente em doentes tratados concomitantemente com antipsicóticos. Nos casos em que o doente desenvolva sinais e sintomas indicativos de SNM, ou apresente febre alta inexplicável sem manifestações clínicas adicionais de SNM, o tratamento deve ser suspenso (34).

Doentes com história de asma ou doença pulmonar obstrutiva os inibidores da colinesterase devem ser administrados com precaução, devido à sua ação colinomimética (34).

O donepezilo e/ou os seus metabolitos não inibem o metabolismo da teofilina, varfarina, cimetidina ou digoxina no ser humano, logo este não é afetado pela administração simultânea de digoxina ou cimetidina. O donepezilo é metabolizado a nível hepático, pelas enzimas CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2 do citocromo P450, podendo ocorrer interações medicamentosas com fármacos que inibem estas enzimas, tais como cimetidina, cetoconazol, paroxetina, fluoxetina e fluvoxamina (34). Os estudos in vitro de interação medicamentosa mostram que o cetoconazol e a quinidina, inibidores da CYP3A4 e 2D6, respetivamente, inibem o metabolismo do donepezilo. Consequentemente, estes e outros inibidores do CYP3A4, tais como o itraconazol e a eritromicina, e os inibidores do CYP2D6, tal como a fluoxetina, podem inibir o metabolismo do donepezilo. Atendendo a que a magnitude do

Table 1. Summary of the Pharmacokinetic Profiles of the AChEIs and NMDA Receptor Antagonist Used in AD

Drug	Bioavailability (%)	T _{max} (h)	Elimination Half-Life (h)	Hepatic Metabolism	Drug Interactions
Donepezil (Aricept®)	100	3-5	60-90	CYP1A2, CYP2D6	Cimetidine Ketoconazole Paroxetine Fluoxetine Fluvoxamine
Rivastigmine (Exelon®)	40	0.8-1.7	2	nonhepatic	rare
Galantamine (Reminyl®)	90-100	0.5-2	5-7	CYP2D6, CYP3A4	Paroxetine Fluoxetine, Fluvoxamine Ketoconazole Erytromycin
Memantine (Namenda®)	100	3-7	60-80	nonhepatic	rare

Tabela 5 - Farmacocinética dos inibidores das colinesterases

Fonte: Current Therapeutic Options for Alzheimer's Disease

efeito inibidor ou indutor é desconhecida, a utilização de tais associações medicamentosas requer precaução. O donepezilo interfere com medicamentos com atividade anticolinérgica. Existe ainda potencial de atividade sinérgica com o tratamento concomitante envolvendo medicamentos tais como a succinilcolina, outros agentes bloqueadores neuro-musculares ou agonistas colinérgicos ou agentes beta-bloqueadores com efeitos na condução cardíaca. (34).

As reações adversas mais comuns do donepezilo são: diarreia, câibras musculares, náuseas, vômitos, fadiga, insônia e perda de apetite, que costumam desaparecer com a continuidade do tratamento. As náuseas são bem menos pronunciadas do que as com a tacrina. O donepezil não apresenta toxicidade hepática, como a tacrina (35; 32).

5.1.1.2 Galantamina

A galantamina exibe uma biodisponibilidade entre noventa a cem por cento e baixo potencial de ligação proteica. A sua taxa de absorção pode ser retardada, quando administrada concomitantemente com alimentos, no entanto, a sua biodisponibilidade não é afetada. Tem um tempo de meia vida curto. Estão envolvidas múltiplas vias metabólicas na eliminação da galantamina, e a sua excreção é renal (32) (36).

Uma vez que a galantamina também é metabolizada pelas enzimas do citocromo P450, a CYP 2D6 e CYP 3A4, os inibidores destas enzimas (como a paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, cetoconazol e eritromicina) podem aumentar os efeitos colinérgicos do fármaco, levando a reações adversas. A biodisponibilidade da galantamina aumenta 40% com a coadministração de paroxetina (inibidor do CYP2D6) e cerca de 30% e 12% durante a coadministração com cetoconazol (inibidores do CYP3A4). Portanto, durante o início do tratamento com inibidores potentes do CYP2D6 (p.ex.: quinidina, paroxetina ou fluoxetina) ou do CYP3A4 (p.ex.: cetoconazol ou ritonavir), os doentes podem apresentar um aumento na incidência de reações adversas colinérgicas, predominantemente, náuseas e vômitos. Nestas situações a dose de manutenção de galantamina deve ser reduzida (32) (36).

Sob estas condições, os pacientes com DA e disfunção hepática moderada podem necessitar de uma dosagem reduzida de galantamina. Nos doentes com compromisso da função hepática moderada, é recomendado iniciar a terapêutica com uma cápsula de libertação prolongada de 8 mg, dia sim, dia não, de preferência de manhã, durante uma semana.

Seguidamente, os doentes devem continuar com 8 mg, uma vez por dia, durante quatro semanas. Nestes doentes as doses diárias não devem exceder 16 mg. Nos doentes com compromisso da função hepática grave o uso de galantamina está contraindicado. Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso da função hepática ligeira. Para doentes com uma depuração da creatinina superior a 9 ml/min não é necessário qualquer ajuste da dose. Nos doentes com compromisso da função renal grave (depuração da creatinina inferior a 9 ml/min) o uso de galantamina está contraindicado ⁽³²⁾ ⁽³⁶⁾.

A galantamina deve ser administrada com precauções em situações de cardiopatias. Os colinomiméticos, devido à sua ação farmacológica, podem produzir efeitos vagotónicos sobre a frequência cardíaca (por ex. bradicardia). Este efeito pode ser particularmente importante em doentes com “doença do nódulo sinusal”, ou outras perturbações da condução cardíaca supraventricular, ou em doentes que tomam simultaneamente medicamentos que reduzem a frequência cardíaca de modo significativo, tais como digoxina e bloqueadores beta, ou ainda em doentes com desequilíbrio eletrolítico não corrigido (por ex. hipercaliemia ou hipocaliemia). Em doentes com maior risco de desenvolver úlceras pépticas, por exemplo, doentes com antecedentes clínicos de doença ulcerosa ou doentes com predisposição para estas situações, incluindo os doentes que atualmente tomam medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINES), devem ser monitorizados em relação ao sintomas ⁽³⁶⁾.

Devido ao seu mecanismo de ação, a galantamina não deve ser administrada simultaneamente com outros colinomiméticos (tais como ambenónio, donepezilo, neostigmina, piridostigmina, rivastigimina ou pilocarpina). A galantamina tem o potencial de antagonizar o efeito da medicação anticolinérgica. Caso a terapêutica anticolinérgica, como a atropina, seja interrompida abruptamente, existe um potencial risco de exacerbação dos efeitos da galantamina. Tal como acontece com os colinomiméticos, é possível que ocorra uma interação farmacodinâmica com medicamentos que reduzam de modo significativo a frequência cardíaca, como por exemplo a digoxina, bloqueadores beta, alguns bloqueadores dos canais de cálcio e a amiodarona. Deve ter-se especial precaução com os medicamentos que têm potencial para causar torsades de pointes. Nestes casos deve considerar-se a realização de um eletrocardiograma ⁽³⁶⁾.

O tratamento com galantamina, geralmente, é iniciado com 16mg por dia, ou seja, 8mg duas vezes por dia, preferencialmente ao pequeno-almoço e ao jantar, durante quatro semanas. A dose de manutenção recomendada está estabelecida entre 8 e 12 mg, duas vezes

ao dia. A dose de manutenção pode ser aumentada até 24 mg/dia a nível individual. Em doentes que não mostram um aumento de resposta ou que não toleram 24 mg/dia, deve ser considerada a redução para 16 mg/dia. (32) (36).

As reações adversas mais comuns são as náuseas e vómitos. A perda de peso, cefaleias, dor abdominal, astenia e sonolência, embora menos frequentes, também são reações adversas associadas a galantamina (32) (36).

5.1.1.3 Rivastigmina

A rivastigmina tem um tempo de meia-vida curta e é coadministrado com alimentos. A sua metabolização não é hepática, tendo raras interações medicamentosas. A sua biodisponibilidade é baixa, cerca de quarenta por cento (32).

A administração da rivastigmina pode ser a nível oral ou através de sistema transdérmico. A posologia, a nível oral, inicial é 1,5mg duas vezes ao dia, durante duas semanas, sendo aumentada subsequentemente para 4,5 mg e mais tarde para 6mg, duas vezes ao dia. A dose de manutenção varia entre 3 e 6mg duas vezes ao dia (32) (37).

A dose inicial, para a administração da rivastigmina através de sistemas transdérmicos, é 4,6 mg/24 h. Sendo a dose de manutenção 9,5mg/24h. Se esta dose for bem tolerada, após um período mínimo de seis meses, o médico pode considerar aumentar a dose para 13,3mg/24h em doentes que demonstram deterioração cognitiva significativa. Os sistemas transdérmicos devem ser aplicados uma vez por dia, sobre uma pele limpa, seca, sem pelos, intacta e saudável, na zona superior ou inferior das costas, na zona superior do braço ou do peito, num local que esfregado por roupa justa. Não é recomendado aplicar o sistema transdérmico na coxa ou no abdómen devido a uma diminuição da biodisponibilidade da rivastigmina observada quando o sistema transdérmico é aplicado nessas áreas do corpo (37).

A mudança das cápsulas ou solução oral (administração oral) para a administração transdérmica: Um doente a tomar uma dose de 3 mg/dia de rivastigmina oral pode ser transferido para sistemas transdérmicos de 4,6 mg/24 h. Um doente a tomar uma dose de 6 mg/dia de rivastigmina oral pode ser transferido para sistemas transdérmicos de 4,6 mg/24 h. Um doente submetido a um regime posológico estável e bem tolerado de 9 mg/dia de

rivastigmina oral pode ser transferido para sistemas transdérmicos de 9,5 mg/24 h. Um doente a tomar uma dose de 12 mg/dia de rivastigmina oral pode ser transferido para sistemas transdérmicos de 9,5 mg/24 h (37).

As reações adversas mais comuns são as náuseas, diarreia, vômitos e perda de peso. As tonturas, fadiga e cefaleias são pouco comuns, mas também podem aparecer como reações adversas (32) (37).

5.1.2 Antagonista dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA)

Outra estratégia para o tratamento da DA é bloquear a neurotransmissão anormal do glutamato. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro, particularmente em regiões associadas às funções cognitivas e à memória, tais como o córtex temporal e o hipocampo.. A excessiva neurotransmissão do glutamato resulta na excitabilidade num nível tóxico, devido as elevadas concentrações intracelulares de cálcio, o que provoca disfunção neuronal e morte. O glutamato também age como uma toxina excitatória, causando a morte neuronal, quando níveis elevados deste neurotransmissor são libertados por períodos prolongados. O N-metil-D-aspartato (NMDA), um dos seus recetores, tem sido implicado na potenciação a longo prazo, que é responsável pela aprendizagem e memória. As regiões corticais e subcorticais, onde estão presentes recetores do glutamato, sofrem perdas estruturais e funcionais na evolução da DA (32).

5.1.2.1 Memantina

A memantina é um antagonista não competitivo dos recetores NMDA, de baixa a moderada afinidade, que foi aprovado em 2004 pela FDA para o tratamento DA moderada a grave (32).

A justificação para o uso da memantina na DA reside nos seus efeitos sobre a neurotransmissão do glutamato que, assim como a neurotransmissão da colina, se encontra alterada nesta doença. A memantina é um antagonista não-competitivo dos recetores NMDA,

permitindo a sua ativação fisiológica durante os processos de formação da memória, porém bloqueando a abertura dos canais e a sua ativação patológica. Esta propriedade deve-se aos rápidos efeitos, voltagem-dependente, das interações da memantina com os recetores NMDA. Em condições fisiológicas, a memantina exerce ação semelhante aos íões magnésio (32).

A memantina bloqueia os recetores NMDA no estado de repouso e, assim como o magnésio, é deslocada de seu local de ligação em condições de ativação fisiológica; em contrapartida, não se liberta do recetor na vigência de ativação patológica. Estas propriedades conferem à memantina uma ação neuroprotetora contra a ativação excitatória tóxica dos recetores do glutamato (32).

A absorção da memantina no trato gastrointestinal conduz a uma concentração sérica máxima ao fim de três a sete horas. A eliminação da memantina é fundamentalmente renal, não interferindo com as enzimas do citocromo P450. Portanto, não são esperadas interações farmacocinéticas nesse nível, e sendo assim, a coadministração da memantina e AChEIs é possível, com baixo risco de interações medicamentosas (32).

A dosagem inicial é de 5mg por dia, sendo aumentada em 5m, até atingir uma dose de manutenção de 10mg duas vezes por dia (ou seja, 20mg por dia). O aumento da dosagem é feito de modo gradual, segundo o seguinte esquema: Semana 1 – o doente toma um comprimido de 5mg por dia, todos os dias; Semana 2 – a dose é aumentada para 10mg por dia, em toma única; Semana 3 – dose aumentada para 15mg por dia, em toma única; e por fim, atingimos a dose de manutenção, 20mg por dia, em toma única (32).

A dose de manutenção da galantamina deve ser ajustada em doentes com comprometimento moderado da função renal (depuração da creatinina de 30 - 49 ml/min), para 10 mg por dia. Se bem tolerada após, pelo menos, 7 dias de tratamento, a dose deverá ser aumentada até 20 mg/dia de acordo com o esquema padrão, anteriormente descrito. Em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina 5-29 ml/min) a dose diária deverá ser de 10 mg por dia (38).

O tratamento concomitante dos agonistas dopaminérgicos e anticolinérgicos com antagonistas NMDA, como a memantina, pode provocar a amplificação dos seus efeitos. A utilização concomitante de antagonistas do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), tais como a amantadina, cetamina ou o dextrometorfano, também deverá ser evitada, devido ao risco de psicose farmacotóxica, pois ambas as substâncias são antagonistas do NMDA, quimicamente

relacionados (38).. Estas substâncias atuam no mesmo sistema recetor que a memantina e, por essa razão, as reações adversas principalmente relacionadas com o sistema nervoso central (SNC) poderão ser mais frequentes ou mais acentuadas (38).

Os efeitos colaterais mais comumente relatados em pacientes tratados com memantina são tonturas, cefaleias, obstipação, sonolência e hipertensão. Queixam-se também de cansaço, embora menos comum (32) (38).

5.1.3 Vitamina E, antioxidantes e anti-inflamatórios

A crescente evidência da existência de stress oxidativo e da acumulação de radicais livres no cérebro de doentes com DA conduziu à noção de que os antioxidantes podem constituir um possível tratamento. A principal estratégia em termos de antioxidantes na DA tem sido o tratamento com a vitamina E, existindo evidência clínica proveniente de ensaios clínicos multicêntricos, aleatorizados e em dupla-ocultação. O tratamento com vitamina E adiou significativamente a institucionalização dos doentes. Os resultados deste estudo fizeram com que muitos médicos recomendassem elevadas doses de vitamina E (2000IU/dia) aos seus doentes. Contudo, surgiram algumas preocupações relativamente ao possível aumento da mortalidade associado ao consumo desta vitamina em doses elevadas (32).

A Ginkgo biloba é um extrato de uma planta vastamente usado pela população idosa e em doentes com demência na Europa e nos EUA. Este extrato visa melhorar as capacidades cognitivas. Para além das putativas propriedades antioxidantes, o extrato parece reduzir a agregação da A β (22).

Estudos retrospectivos observacionais demonstraram que o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) pode ter um efeito protetor contra o desenvolvimento de DA. Este efeito parece ser maior com o uso prolongado de AINEs do que com a sua utilização intermediária. No entanto, atualmente os AINEs não são recomendados como tratamento para doentes com DA (32).

5.2 Tratamento comportamental

A maioria dos doentes desenvolve distúrbios comportamentais durante a progressão da DA. Estes comportamentos incluem a agressão, agitação, alucinações, apatia, comportamento motor aberrante e vagueação. A presença de sintomas comportamentais diminui a qualidade de vida para os doentes e seus cuidadores e aumenta a probabilidade de institucionalização do doente.

Quando possível, a primeira linha de tratamento inclui a avaliação e o tratamento dos fatores que podem ter desencadeado ou contribuído para os seus sintomas. A intervenção não farmacológica, através da utilização de música, relaxamento ou exercícios de luz, deve ser considerada. Os AChEIs e a memantina também têm demonstrado moderar os distúrbios comportamentais destes doentes, sendo que este efeito fornece mais uma base para a sua utilização. Se os sintomas neuropsiquiátricos forem persistentes e graves, deve ser utilizada medicação específica.

Os fármacos ansiolíticos são muitas vezes usados para aliviar o desassossego, agitação e comportamento motor descontrolado. As doses destes fármacos devem ser tão baixas quanto possível de modo a evitar a possível sedação e o comprometimento motor.

Type and Drug	Initial Dose	Maintenance Dose	Targeted Symptoms
<i>Atypical antipsychotics</i>			
Risperidone	0.5 mg	0.75-2 mg/day	psychosis and agitation
Olanzapine	2.5 mg	5-10 mg/day	
Quetiapine	25 mg	100-300 mg/day	
Ziprasidone	20 mg	40-160 mg/day	
<i>Traditional neuroleptic</i>			
Haloperidol	0.25 mg	1-3 mg/day	psychosis and agitation
<i>Selective serotonin-reuptake inhibitors</i>			
Fluoxetine	5 mg	10-40 mg/day	depression, anxiety, agitation
Sertraline	25 mg	75-100 mg/day	
Paroxetine	10 mg	10-40 mg/day	
Citalopram	10 mg	10-20 mg/day	
Escitalopram	5 mg	20-40 mg/day	
<i>Anxiolytics</i>			
Diazepam	2.5 mg	2.5-10 mg/day	anxiety, restlessness, insomnia
Alprazolam	0.5 mg	0.5-2 mg/day	
Lorazepam	0.5 mg	0.5-2 mg/day	

Tabela 6 – Sumário dos principais fármacos utilizados nos sintomas neuropsiquiátricos dos doentes com DA

Fonte: Current Therapeutic Options for Alzheimer's Disease

Os sintomas depressivos e os episódios depressivos major ocorrem frequentemente durante a progressão da demência e pode afetar até 50% dos doentes com DA. A apatia é ainda mais frequente, e é sempre um desafio em termos de diagnóstico conseguir distinguir a apatia da depressão. Têm sido feitos estudos com antidepressivos nos doentes com DA e verificou-se alguns benefícios através da utilização de sertralina, paroxetina, fluoxetina, citalopram, imipramina, amitriptilina em doentes com DA e com depressão. Na prática, verifica-se o tratamento dos sintomas depressivos com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs), começando com doses baixas e aumentando a dose progressivamente.

Fármacos antipsicóticos são largamente usados para tratar sintomas neuropsiquiátricos, tais como alucinações, quando estes sintomas perturbam o doente ou a sua família. Dentro desta classe de fármacos, tem sido amplamente usada a risperidona, a olanzapina e a quetiapina em vez dos antipsicóticos de primeira geração, devido à baixa incidência de efeitos secundários extrapiramidais, tais como o parkinsonismo e a discinesia tardia.

5.3 Algoritmos terapêuticos da DA

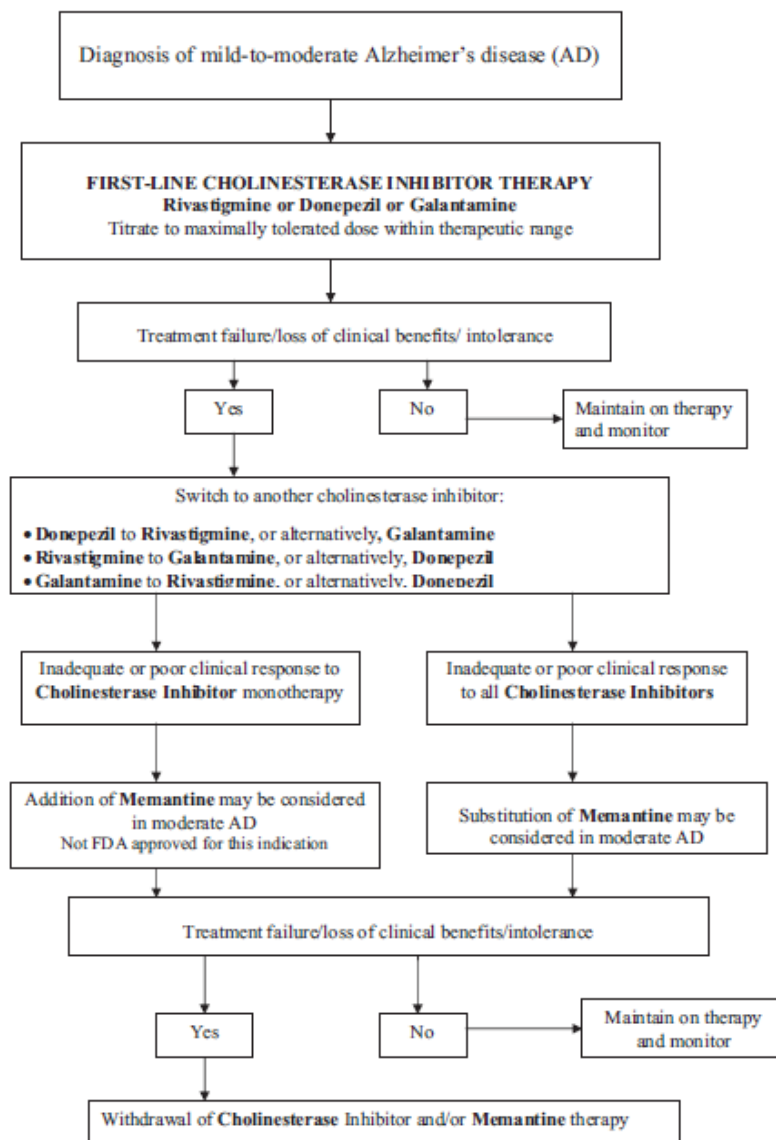


Fig. 15 – Algoritmo do tratamento da DA para doentes com DA ligeira a moderada

Fonte: Effective Pharmacologic Management of Alzheimer Disease

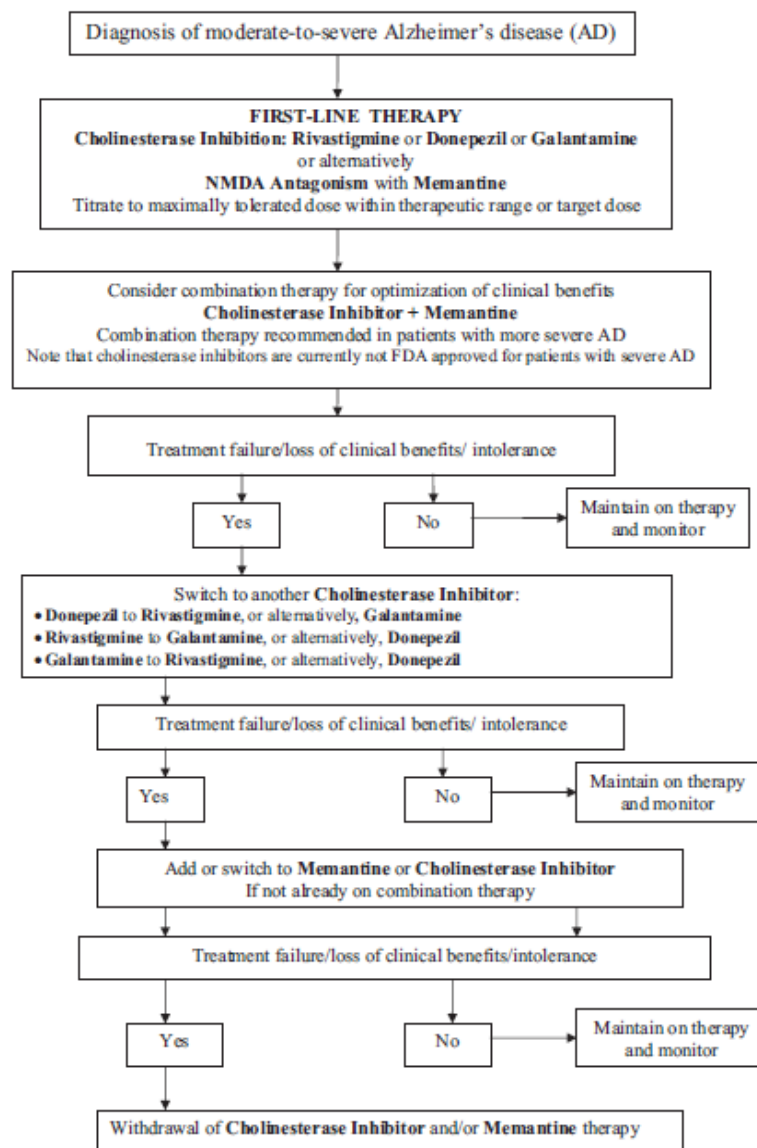


Fig. 16– Algoritmo do tratamento da DA para doentes com DA moderada a grave

Fonte: Current Therapeutic Options for Alzheimer's Disease

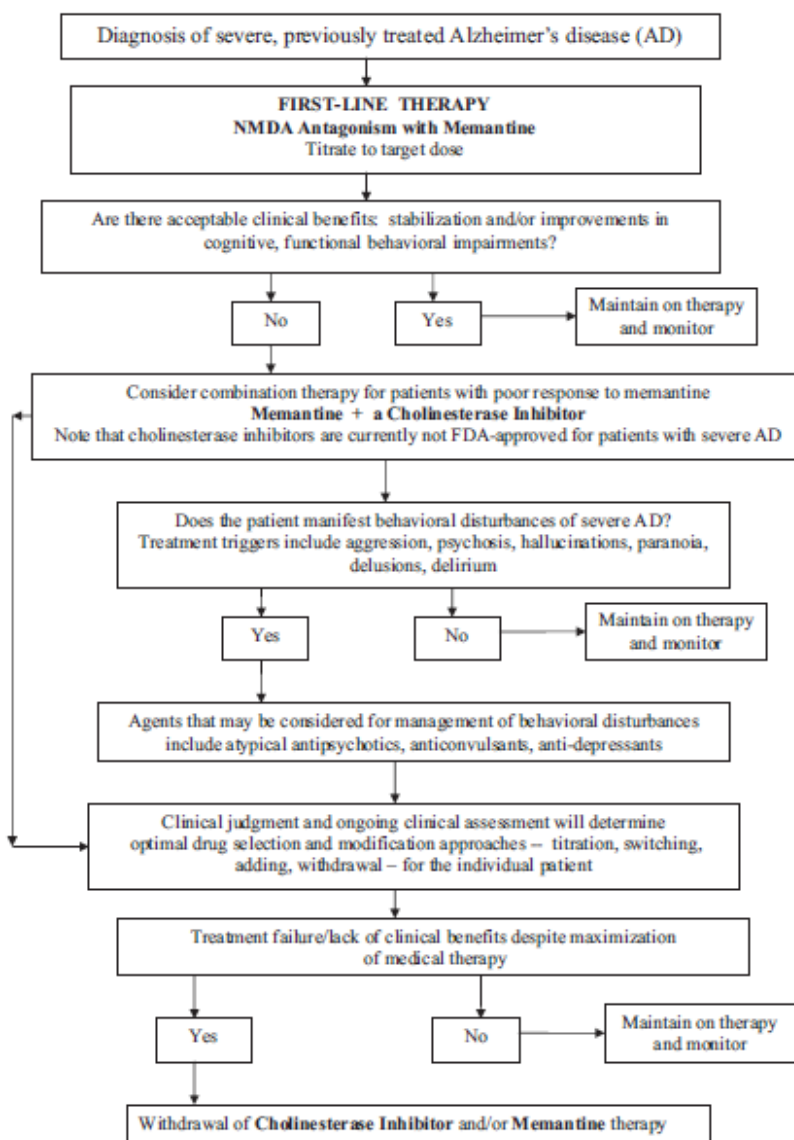


Fig. 17 – Algoritmo do tratamento da DA para doentes com DA grave
Fonte: Current Therapeutic Options for Alzheimer's Disease

5.4 Novos Avanços Terapêuticos

Apesar da Doença de Alzheimer ter sido descoberta há mais de 100 anos, verifica-se apenas a existência de tratamento sintomático no mercado, tal como descrito anteriormente.

De acordo com a hipótese da cascata amilóide, a irradicação de A β parece ser o objetivo de qualquer terapia modificadora da doença contra a Doença de Alzheimer.

A tabela seguinte foi elaborada em 2012 e contém uma lista de medicamentos experimentais que à data se encontravam em investigação e nos quais se depositava grande esperança (39).

Alzheimer's Drugs in Clinical Trials	Maker	Clinical Trial Phase	Potential Launch
Bapineuzumab	Pfizer/J&J/Elan	III	2013
Solanezumab	Lilly	III	2013
Gammagard	Baxter	III	2015
RG7412	Roche/AC Immune	II	2017
AD02	Affiris/Glaxo	II	2017
ACC/001	Pfizer/J&J/Elan	II	2016
CAD 106	Novartis/Cytos	II	2016

Credit Suisse analyst Catherine Arnold has handicapped potential 2020 sales of bapineuzumab and solanezumab. But her estimates fall in a wide range, due to uncertainty about effectiveness and price

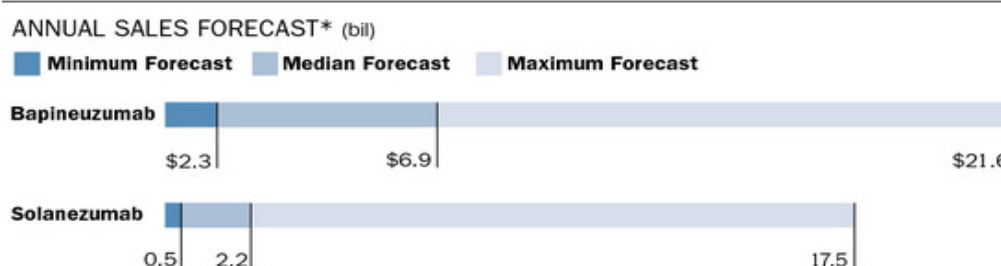


Tabela 7– Medicamentos Experimentais em estudo em 2012

Legenda: Gammagard – IVIG ; RG7412 – Crenezumab

Fonte: Credit Suisse; Sandford Bernstei; Thomson Reuters

5.4.1 Anticorpos Monoclonais

5.4.1.1 *Bapineuzumab*

Este anticorpo monoclonal tem por objetivo eliminar do cérebro a placa que é causada pela proteína beta-amilóide (A β), a qual se verificou estar acumulada em doentes de Alzheimer. No entanto, ainda não é claro que esta eliminação se traduza num efeito benéfico significativo.

O bapineuzumab atravessa a barreira hemato-encefálica e elimina a placa amilóide do cérebro.

O otimismo inicial em torno do bapineuzumab deriva dos resultados de um ensaio de fase II que observou que o fármaco retardava o declínio mental dos doentes que não possuíam um marcador genético que parece estar associado a uma progressão acelerada da Doença de Alzheimer. OS doentes de Alzheimer que não apresentam o referido marcador genético constituem 40% dos doentes.

O bapineuzumab reconhece a extremidade N-terminal da A β e liga-se a todas as formas de A β (pré-fibrilar e placas). No Verão de 2012, os Promotores dos ensaios clínicos de fase III relataram resultados decepcionantes e comunicaram a descontinuação de todos os ensaios, exceto um ensaio subcutâneo. Os ensaios clínicos em questão falharam em demonstrar benefícios significativos na performance cognitiva dos doentes incluídos, apesar de ter demonstrado efeitos positivos não nível dos biomarcadores (peso de amilóide cerebral e CSF phospho-tau). No entanto, nos doentes com Alzheimer num estadio inicial, verificaram-se potenciais efeitos benéficos, indicando que este tratamento numa fase inicial da doença pode ser útil.

5.4.1.2 *Solanezumab*

O solanezumab liga-se a um precursor da placa no sangue, com o objetivo de sequestrar a placa de amilóide do cérebro. Este Anticorpo Monoclonal reconhece um epítipo linear no centro da A β e, conseqüentemente, não se liga a quaisquer agregados maiores de A β .

Assim, os únicos mecanismos de ação concebíveis para o solanezumab são a ligação periférica e sequestração. Algumas semanas após terem sido divulgados os resultados decepcionantes dos ensaios com bapineuzumab, também foi divulgado pelo Promotor do solanezumab que este falhou em atingir os objetivos primários cognitivos e funcionais dos ensaios de fase III. Surpreendentemente, numa análise posterior, verificou-se uma redução do declínio da capacidade cognitiva em doentes de Alzheimer em estadio muito ligeiro. Não foram notadas quaisquer alterações nos biomarcadores tau, phospho-tau, volume do hipocampo, volume total cerebral, ou acumulação de amilóide. O Promotor deste ensaio não parece desencorajado pelos resultados e continua o desenvolvimento clínico do solanezumab num estudo de extensão em aberto.

5.4.1.3 Gantenerumab

O gantenerumab é um Anticorpo Monoclonal que reconhece as regiões N-terminal e central da A β . Este fármaco liga-se a monómeros A β e fibrilhas. Em adição, foi descrito que o gantenerumab parece neutralizar os oligómeros A β 42, no entanto esta especificidade ainda não foi diretamente demonstrada. Num ensaio clínico de fase I, o gantenerumab reduziu a amilóide cerebral, mas observaram-se, nos exames imagiológicos, anormalidades relacionadas com a amilóide (ARIA). O gantenerumab encontra-se atualmente em ensaios de fase III.

5.4.1.4 Crenezumab

O crenezumab tem como suposto alvo múltiplos epítomos conformacionais protofibrilares de A β , incluindo as formas oligoméricas, e inibe a agregação e promove a desagregação de A β . No entanto, olhando mais atentamente à preparação dos agregados A β 42, parece sim um empírico do que uma preparação definido. Um ensaio clínico de Fase I mostrou segurança, Fase II está em curso.

Em Maio de 2012 foi anunciado que a eficácia do crenezumab será testada num ensaio de 5 anos de duração em doentes de Alzheimer com início precoce. Os participantes deste estudo serão recrutados a partir de uma grande família na Colômbia. Aproximadamente, um terço dos 5000 familiares são portadores de um alelo autossómico dominante de presenili-1

(PSEN1) que causa a forma precoce da Doença de Alzheimer. O ensaio clínico testará o efeito do fármaco em 300 indivíduos que possuem a mutação PSEN1, mas que não apresentam ainda os sintomas da doença.

Atualmente, existe uma pequena hipótese de provar a eficácia clínica dos Anticorpos Monoclonais nos ensaios clínicos “comuns”, uma vez que esta classe de fármacos parece ser mais eficaz numa fase inicial da doença, no entanto ainda não se consegue fazer um diagnóstico precoce baseado em CSF ou biomarcadores imagiológicos. Provavelmente a única hipótese para esta classe de fármacos serão os “ensaio preventivos” em casos de DA familiar. Este tipo de ensaio já foi iniciado com o crenezumab. Trata-se de um ensaio de 5 anos numa extensa família colombiana portadora de uma mutação que causa o surgimento de DA precoce. Para além deste ensaio, foi iniciada a “*Dominantly Inherited Alzheimer’s Network*”, DIAN, que lançará brevemente ensaios clínicos com o solanezumab e com o gantenerumab em famílias com mutações genéticas que as tornem suscetíveis a esta doença (40).

5.4.2 Igs Intravenosas

Sabe-se que os autoanticorpos policlonais anti A β (Nabs-A β) que se encontram no soro de indivíduos saudáveis se apresentam reduzidos nos Doentes de Alzheimer. As Imunoglobulinas intravenosas (IVIGs) encontram-se comercialmente disponíveis e aprovadas pelas autoridades do medicamento para o tratamento de imunossupressão, autoimunidade e uma variedade de condições neurológicas. O tratamento regular com IVIGs reduz o risco de desenvolver Doença de Alzheimer em mais de 40% destes doentes (41).

Para além disso, os Nabs-A β parecem inibir a propensão de agregação da A β , conseqüentemente bloqueando a sua toxicidade, e afetam a eliminação da A β , mas os Nabs-A β não eliminam as placas senis, apesar de reduzir algumas placas precoces semelhantes. Acredita-se que os Nabs-A β capturam preferencialmente dímeros e trímeros e interferem com oligómeros (41).

Em diversos estudos piloto, as IVIG afetaram a concentração plasmática de A β , melhoraram a cognição e a concentração de Nabs-A β no soro dos doentes aumentou numa

relação dose-dependente com o tratamento com as IVIG. Contudo, estes ensaios não apresentam robustez ao nível dos resultados estatísticos (41).

Resultados preliminares divulgados no Verão de 2012 mostraram a estabilização dos sintomas em doentes de Alzheimer num estudo de 3 anos. Estes sintomas incluem o declínio da função cognitiva, a memória, o funcionamento diário do doente e o comportamento. No entanto, este estudo teve apenas 16 doentes a completar os 3 anos de tratamento.

Mais uma vez, o tratamento com IVIGs parece ter mais eficácia em doentes em estadio ligeiro da doença.

É de ressaltar que o uso de IVIGs em doentes geriátricos está muitas vezes limitado devido à insuficiência renal (41).

5.4.3 Medicamentos Experimentais actualmente em Investigação

5.4.3.1 AADvac1

O AADvac1 é um candidato a vacina terapêutica para a Doença de Alzheimer que tem como alvo a proteína tau, um denominador comum na patologia das neurofibrilhas. De acordo com os resultados pré-clínicos, é esperado que a intervenção reduza o número de emaranhados de neurofibrilhas, remove a proteína tau hiperfosforilada e reduz a quantidade de tau oligomerizada e insolúvel no cérebro, para travar a propagação da patologia neurofibrilares através do cérebro, e consequentemente, previne o declínio cognitivo associado (42).

O determinante antigénico da vacina é um péptido sintético derivado de uma sequência de proteína tau, que é acoplado à hemocianina, e utiliza o hidróxido de alumínio como um adjuvante (42).

Presentemente a AADvac1 destina-se à imunoterapia para doentes com Doença de Alzheimer diagnosticada. Os doentes recebem 3 a 6 doses. Os títulos elevados de anticorpos terapêuticos e possíveis benefícios do tratamento pode se estender para além da duração do estudo (42).

Devido ao papel central do enrolamento incorrecto da proteína tau patológica na etiologia da doença de Alzheimer, a vacina deverá ser mais eficaz do que a imunoterapia activa ou passiva com o objectivo de eliminar as placas amilóides β que foram clinicamente investigados até agora (42).

5.4.3.2 TRx-237 – Tau Aggregation Inhibitor

Este medicamento experimental é proposto para o tratamento de Alzheimer ligeiro a moderado. Em modelos pré-clínicos demonstrou ser activo na prevenção da patologia associada à proteína tau, um indicador de Doença de Alzheimer.

Um programa de ensaios clínicos de fase III foi recentemente lançado pelo Promotor deste medicamento experimental (42).

5.4.3.3 Exendin-4

Este medicamento é usado no tratamento da diabetes, mas mostrou resultados promissores em testes de efectividade na protecção dos neurónios de processos danosos associados à Doença de Alzheimer. É possível que a Exendin-4 venha a ser um tratamento para a Doença de Alzheimer, a qual envolve a deterioração gradual e a morte dos neurónios. Os investigadores estão interessados em estudar a segurança e comparar os efeitos da Exendin-4 com placebo (42).

O ensaio que actualmente se encontra a recrutar participantes é destinado a doentes em estadio precoce ou ligeiro comprometimento cognitivo. Trata-se de um ensaio piloto de fase II (42).

5.4.3.4 TTP488

O TTP488 é uma pequena molécula biodisponível oralmente que inibe o receptor de produtos finais de glicação avançada (RAGE). Este composto está a ser desenvolvido para tratar a Doença de Alzheimer.

O fármaco em questão bloqueia os ligandos endógenos, impedindo-os de se ligarem ao receptor. Assim, inibiu os efeitos mediados por ligandos num ensaio *in vitro*, demonstrando eficácia num modelo de amiloidose, altera o peso das placas,

Estes dados tomados em conjunto sugerem que a inibição de RAGE com uma pequena molécula inibidora oralmente disponível apresenta uma base racional terapêutica atraente para o tratamento da doença de Alzheimer. TTP488 está actualmente a ser avaliado na clínica (42).

6 Conclusão

Apesar dos esforços recentes por parte das equipas de investigação internacionais, as questões sem resposta sem uma resposta ainda subsistem sobre a etiologia e a fisiopatologia da DA.

A DA é uma doença neurodegenerativa, multifatorial e devastadora, que conduz os seus doentes para alterações e perda das capacidades cognitivas, funcionais e comportamentais de forma debilitante e irreversível. É, portanto, muito importante conseguir efetuar um diagnóstico mais precoce e preciso e, assim, conseguir combater a doença nos estadios vez mais precoces, obtendo melhores resultados terapêuticos.

Atualmente, não existe ainda um diagnóstico exato, que dê a certeza de estar perante um doente com DA, a não ser o exame histopatológico *post-mortem*. Isto, deve-se ao fato de a etiologia da DA ainda não estar completamente definida. São necessários vários testes para se conseguir demonstrar que a pessoa é portadora de DA. Os médicos facilmente chegam a um diagnóstico de demência, a complexidade está em especificar o tipo de demência e determinar a causa exata.

Para se obter um diagnóstico de DA é necessária uma avaliação médica cuidadosa, que inclui a história clínica completa do doente, testes ao estado mental, exame físico completo e neurológico detalhado, exames complementares (como exames sanguíneos, ressonância magnética e TC) de modo a descartar outras causas possíveis responsáveis pelos sintomas de demência, pois, como já foi referido, a presença de alterações de memória não significa que se está na presença de DA.

A terapêutica da DA tem um papel limitado, não permitindo a cura da doença. Os principais objetivos da intervenção farmacológica são a preservação da função cognitiva e da capacidade funcional, minimizar os distúrbios comportamentais e retardar a progressão da doença. Atualmente, são utilizados quatro fármacos na terapêutica da DA, que se dividem por duas classes, os AChEIs (donepezilo, galantamina e rivastigmina) e o antagonista dos recetores NMDA (memantina). Os AChEIs são utilizados como fármacos de primeira linha no tratamento da DA ligeira a moderada, sendo o donepezilo o fármaco mais utilizado. A Memantina é utilizada maioritariamente nos casos de DA grave, ou quando os doentes de DA ligeira a moderada são intolerantes aos AChEIs.

O futuro do tratamento da DA foca-se no desenvolvimento de fármacos que inibam e/ou revertam o percurso normal da doença. De acordo com a hipótese da cascata amilóide, a irradicação de A β parece ser o objetivo de qualquer terapêutica modificadora do percurso natural da DA.

7 Referências Bibliográficas

1. **World Health Organization.** *Global Health and Aging.* s.l. : NIH publication, 2011.
2. *Why Population Aging Matters - A Global Perspective.* s.l. : National Institutes of Health, Março 2007. 07-6134.
3. *The global burden of disease .* s.l. : World Health Organization, 2004.
4. **Machado, Vasco, et al.** *Carga Global da Doença na região Norte de Portugal.* Porto : Administração Regional da Saúde do Norte, Instituto Público, 2011.
5. Alzheimer Disease International. [Online] [Cited: Agosto 12, 2012.] <http://www.alz.co.uk>.
6. *Evolution in the Conceptualization of Dementia and Alzheimer's Disease: Greco-Roman Period to the 1960s.* **BERCHTOLD, N. C. and COTMAN, C. W.** EUA : Elsevier science, 1998, *Neurology of Aging*, Vol. 19, pp. 173- 189.
7. **Qizilbash, Nawab.** *Evidences based dementia practice.* Reino Unido : Blackwell Science, 2003.
8. **Anderson, Heather.** Medscape. [Online] <http://emedicine.medscape.com>.
9. *Alzheimer: Treatment and early diagnosis.* **Rodrigues, Patrícia Garcia and Jacobus, Ana Paula.** 2009, Saúde e Beleza.
10. *Epidemiology of Alzheimer disease.* **Reitz, Christiane, Brayne, Carol and Mayeux, Richard.** 2011, *Nat Rev Neurol.*, pp. 137–152.
11. *Epidemiology of Alzheimer Disease.* **Mayeux, Richard and Stern, Yaakov.** 2012, Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.
12. *Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies.* **Qiu, Chengxuan and Kivipelto, Miia.** 2009, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, Vol. 11, No. 2.
13. *Alzheimer's disease.* **Castellani, Rudy J., Rolston, Raj K. and Smith, Mark A.** *Dis Mon.*, Vol. 56, pp. 484-546.
14. *New developments in the treatment of alzheimer's disease.* **Rabins, Peter V., et al.** 2009, *Journal of Clinical Psychiatry*, pp. 281-290.
15. *Alzheimer's disease.* **Ballard, Clive, et al.** 2011, *The Lancet*, Vol 377.
16. *Alzheimer's Disease Facts and Figures.* **Thies, William and Bleiler, Laura.** 2012, Elsevier.
17. **Seeley, Rod R., Stephens, Trent D. and Tate, Philip.** *Anatomy & Pysiology.* 6ª Edição. s.l. : McGraw-Hill Companies, 2003.
18. AlzheimerPortugal. [Online] [Cited: Agosto 12, 2012.] <http://www.alzheimerportugal.org>.
19. Alzheimer's Association. [Online] [Cited: Agosto 8, 2012.] <http://www.alz.org>.

20. Familiares e cuidadores de doentes de Alzheimer. [Online] <http://cuidadores-alzheimer.web.ua.pt>.
21. *Genetics of Alzheimer's disease: new evidences for an old hypothesis?* **Lambert, Jean-Charles and Amouyel, Philippe.** 2011, Current Opinion in Genetics & Developments - Elsevier, pp. 295-301.
22. *Treatment of Alzheimer Disease .* **Winslow, Bradford T., et al.** 2011, American Family Physician , pp. 1403-1412.
23. *Alzheimer's disease: Current treatment options and future developments.* **Tiedeman, Melissa, et al.** 2011, Formulary Journal, pp. 268-284.
24. *Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review.* **Alves, Luisa, et al.** Abril 2012, Frontiers in Neurology, Vol. 3.
25. *APP processing in Alzheimer's disease.* **Zhang, Yun-wu, et al.** 2011, Molecular Brain, Vol. 4.
26. *Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales.* **J., Campdelacreu.** Neurologia, s.l. : Elsevier españa, 2012, Vol. 370.
27. *Vascular risk factors and Alzheimer's disease: are these risk factors for plaques and tangles or for concomitant vascular pathology that increase the likelihood of dementia? An evidence-based review.* **Chui, Helena C, et al.** s.l. : BioMed Central, 2012, Alzheimer's research and therapy, Vol. 4.
28. **Forlenza, Orestes V.** Revista de Psiquiatria clinica. [Online] <http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol32/n3/137.html>.
29. **Pankevich, Diana E., Wizemann, Theresa and M., Bruce.** *ALZHEIMER'S DIAGNOSTIC GUIDELINE VALIDATION: Exploration of Next Steps.* Washington : THE NATIONAL ACADEMIES PRESS, 2012.
30. **Frances, Allen, Pincus, Harold Alan and Frist, Michael B.** *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* fourth edition . Washington : American Psychiatric Association, 2005.
31. **EMA - European Medicines Agency.** *GUIDELINE ON MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S.* Londres : s.n., 2008. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE .
32. *Current Therapeutic Options for Alzheimer's Disease.* **Lleó, Alberto.** s.l. : Bentham Science Publishers Ltd, 2007, Vol. 8, pp. 550-558.
33. **Longo, Dan, et al.** *Harrison's - Principles of internal medicine.* 18ª. s.l. : McGraw-Hill Companies, 2012.
34. **Infarmed.** RCM Donepezilo. *Infomed.* [Online] Infarmed. [Cited: Setembro 2014, 27.] <https://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
35. **Sayeg, Norton.** AlzheimerMed. [Online] [Cited: Setembro 20, 2014.] <http://www.alzheimermed.com.br/tratamento/inibidores-da-acetilcolinesterase-parte-1>.

36. **Infarmed**. RCM Galantamina. *Infomed*. [Online] [Cited: Setembro 27, 2014.] <https://www.infarmed.pt/infomed/login.php>.
37. —. RCM Rivastigmina. *Infomed*. [Online] [Cited: Setembro 27, 2014.] <https://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
38. —. RCM Memantina. *Infomed*. [Online] [Cited: Setembro 27, 2014.] <https://www.infarmed.pt/infomed/login.php>.
39. *Alzheimer's disease: strategies for disease modification*. **Citron, Martin**. s.l. : Nature Reviews Drug Discovery, Maio 2010, Vol. 9, pp. 387-398.
40. DIAN. *Dominantly Inherited Alzheimer Network*. [Online] Universidade Washington, 2013. [Cited: Setembro 20, 2014.] <http://dian-info.org/>.
41. *Passive anti-amyloid immunotherapy in Alzheimer's disease: What are the most promising targets?* **Moreth, Jens, Schindowski, Katharina and Mavoungou, Chrystelle**. s.l. : Immunity & Ageing, 2013, Vol. 10.
42. **Axon Neuroscience SE**. ClinicalTrials.gov. [Online] 20013. [Cited: Setembro 20, 2014.] http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01850238?term=Alzheimer&recr=Open&no_unk=Y&rank=11 .
43. *Estratégias práticas para o tratamento de doentes com doença de Alzheimer* . **Christensen, Daniel and Lin, Peter**. 2009, Doença de Alzheimer , pp. 26-34.
44. *Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease* . **Desai, Abhilash K. and Grossberg, George T**. 2005, Neurology , pp. 34-39.
45. *Auguste D and Alzheimer's disease*. **Gerbaldo, Hector, Volk, Stephan and Maurer, Konrad**. 1997, The Lancet, Vol. 349.
46. *Alzheimer and his disease: a brief history*. **Cipriani, Cipriani and Dolciotti, Cristina**. [ed.] Springer-Verlag. 2011 , Neurology Science, Vol. 32, pp. 275-279.
47. *History of dementia and dementia in history: An overview*. **Forbes, Margaret M. and Bollera, François**. s.l. : Elsevier Science, 1998, Journal of the neurological sciences, Vol. 158, pp. 125 - 133.
48. *Estratégias práticas para o tratamento de doentes com doença de Alzheimer*. **Christensen, Daniel D. and Lin, Peter**. Doença de Alzheimer, Abril 2009, Journal of Family Practice, Vol. 31, pp. 26-34. 4.
49. *Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assesement and primary prevention of Alzheimer disease*. **Patterson, Christopher, Feightner, John and Garcia, Angeles**. 2008, Vol. 178.
50. **LL, Bruton, JS, Lazo and KL, Parker**. *Goodman and Gilman's - The Pharmacological basis of Therapeutics*. [ed.] The McGraw-Hill Companies. 11^a.
51. **Katzung, Bertram, Masters, Susan and Trevor, Anthony**. *Basic an Clinical Phamacology*. 11^a. EUA : The McGraw-Hill Companies, 2009. pp. 95-109.

52. *Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease.*
s.l. : NICE technology appraisal guidance 111, 2014.