

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA

LEONARDO SPILLERE

**DOENÇA DE ALZHEIMER: FISIOPATOLOGIA E NOVAS
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS**

CRICIÚMA
2015

LEONARDO SPILLERE

**DOENÇA DE ALZHEIMER: FISIOPATOLOGIA E NOVAS
ABORDAGENS TERAPÊUTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do grau de Especialista, no Curso de Especialização de Farmacologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador (a): Prof^a. Dr^a. Silvia Dal Bó

**CRICIÚMA
2015**

DEDICATÓRIA

*A Deus, que nos criou e foi criativo nesta tarefa.
Seu fôlego de vida em mim foi sustento e dev
coragem para questionar realidades e propor sempre
um novo mundo de possibilidades.*

“Quem não se senta para aprender, não levanta para ensinar”

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo buscar conhecimento sobre a doença de Alzheimer: fisiopatologia e novas abordagens terapêuticas. A partir destas reflexões relaciona-se o problema de pesquisa: quais os atuais estudos que possibilitam um direcionamento para o tratamento da neurodegeneração na DA? Pesquisas em foco na fisiopatologia pretendem direcionar o olhar da DA para o desenvolvimento de novos medicamentos capazes de impedir e/ou retardarem a neurodegeneração. Buscando identificar o tratamento da DA. Assim elencou-se como hipóteses: averiguar alterações fisiopatológicas; possíveis tratamentos que impedem a progressão; observar os estágios de desenvolvimento dos fármacos no tratamento. Como objetivo geral efetuou-se uma revisão bibliográfica atual da doença de Alzheimer, bem como entender as novas abordagens na terapêutica desta enfermidade. Os objetivos específicos: Identificar os conceitos mais atuais desta enfermidade; Revisar os tratamentos padrões; Pesquisar novas abordagens e possíveis tratamentos farmacológicos; Descrever as perspectivas futuras para a doença de Alzheimer. Trata-se de uma pesquisa de abordagem do tipo descritiva-exploratória e de campo. Para concluir este trabalho de revisão bibliográfica foi utilizado ferramentas que possibilitaram informações e dados diretos condizente com o tema, assim apresentou-se de forma simples os mais recentes conceitos, sintomatologias, diagnósticos, tratamentos farmacológicos e uma “previsão” futura da Doença de Alzheimer. A pesquisa foi efetuada por etapas, bem como o universo do trabalho até sua conclusão.

Palavras - Chaves: Doença de Alzheimer, Fisiopatologia, Neurodegeneração, terapia, tratamento.

ABSTRACT

This study aimed to seek knowledge about Alzheimer's disease: pathophysiology and new therapeutic approaches. From these reflections related to the research problem: what current studies that provide a direction for the treatment of neurodegeneration in the? Research in focus in the pathophysiology intend to direct the DA look at the development of new drugs able to prevent and / or delay neurodegeneration. In order to identify the treatment of AD. So it has listed as hypotheses: determine pathophysiological changes; Possible treatments that prevent progression; observe the development stages of drug treatment. As a general goal made up a current literature review of alzheimer's disease and understand the new approaches in the treatment of this disease. Specific objectives: Identify the most current concepts of this disease; Review the standard treatments; Research new approaches and possible pharmacological treatments; Describe future prospects for alzheimer's disease. This is a research approach of descriptive-exploratory and field. To complete this literature review work has been used tools that allowed direct information and data consistent with the theme so it introduced himself simply the latest concepts, symptomatology, diagnosis, pharmacological treatments and a "forecast" future of Alzheimer's disease. The research was carried out in stages, and the world of work to completion.

Key - Words: Alzheimer's disease, pathophysiology, Neurodegeneration, therapeutic, tratament.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABA – Associação Brasileira de Alzheimer

APP – Proteína Precursora Amilóide

βA – Beta-amiloide

DA – Doença de Alzheimer

DNA – Ácido Desoxirribonucléico

DSM-IV – Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Americana de Psiquiatria

FDA – Food and Drug Administration

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

RNS – reativas de nitrogênio

ROS – reativas de oxigênio

SNC – Sistema Nervoso Central

SOD – Superóxido Dismutase

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura Neuronal	21
Figura 2 – Formação de fragmentos solúveis e agregados beta-amiloide	22
Figura 3 – Neurônio Saudável e Neurônio Desestabilizado sem Proteína Tau	23
Figura 4 – Mecanismo Genético.....	27
Figura 5 – Mecanismo Genético.....	28
Figura 6 – Mecanismo Inflamatório	31
Figura 7 – Linha do tempo do surgimento de várias terapias experimentais e clínicas para a doença de Alzheimer.....	34
Figura 8 – Quantidade de medicamentos utilizados em ensaio clínicos, separados por alvos terapêuticos	38

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.2 JUSTIFICATIVA	11
2. OBJETIVOS.....	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	14
3.1 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)	14
3.2 ESTÁGIOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER	16
3.2.1 Estágio Inicial	16
3.2.2 Estágio Intermediário.....	17
3.2.3 Estágio Avançado e/ou Terminal	17
3.3 DIAGNÓSTICO	18
3.4 TRATAMENTO.....	19
3.5 FISIOPATOLOGIA	20
3.6 MECANISMOS QUE AFETAM O SISTEMA NERVOSO CENTRAL.....	24
3.6.1 Mecanismo Colinérgico	24
3.6.2 Mecanismo Genético.....	26
3.6.3 Mecanismo Inflamatório	29
3.6.4 Mecanismo Oxidativo.....	32
3.7 NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS.....	34
4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS.....	39
4.1 ABORDAGEM METODOLÓGICA.....	39
4.2 TIPO DE PESQUISA.....	39
4.3 LOCAL DO ESTUDO	40
4.4 PROCEDIMENTOS DE COLETAS DE DADOS	40
4.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	40
4.6 CONCLUSÃO DA PESQUISA	41
CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1 INTRODUÇÃO

A população segue um ciclo de vida nascer, viver e morrer, porém o envelhecimento vem se prolongando, isso se dá devido aos cuidados com a saúde que o ser humano tem e transporta para sua vida diária adaptando-se a hábitos saudáveis e cuidados rigorosos com a saúde durante seu ciclo vital, sendo assim obtém o resultado esperado, ou seja, uma vida prolongada.

Investimentos na saúde no século passado contribuíram para que as pessoas tenham melhor qualidade de vida e assim condições para atingir uma solidez em seus anos de vida. Decorrente desse cenário tem-se como resultado o aumento no número de pessoas com doenças não transmissíveis, entre elas a demência, embora a demência não seja um processo natural do envelhecimento, porém ela afeta principalmente essa faixa etária (pessoas idosas).

Sobretudo o acontecimento de uma doença no ciclo de vida do ser humano pode surgir a qualquer momento, a patologia em estudo é a Doença de Alzheimer (DA), ou seja, classificada como um dos tipos de demência. Esta pode ser considerada uma síndrome de natureza crônica e progressiva, causando uma variedade de alterações no cérebro, afetando a memória, pensamento e comportamento. Extraordinariamente o número total de pessoas com demência no mundo no ano de 2013 foi estimado em 44,35 milhões e está projetado para quase dobrar a cada 20 anos, para 75,62 milhões em 2030 e 135,46 milhões em 2050. (ABRAZ, 2010).

Ademais a demência é um termo geral para várias doenças neurodegenerativas, dentre elas, o tipo mais prevalente é a DA, com 70% dos casos, estimativas indicam que a doença acometa 8-15% da população com mais de

65 anos, sendo que a cada 5 anos este percentual é dobrado, e após os 85 anos pelo menos 50% apresentam sintomas da doença ou comprometimento cognitivo leve. Apenas 5 a 10% dos casos é devido a fatores hereditários e aparecem em idade precoce. (NIRANJAN et al, 2013).

Conforme estudos indicam que a prevalência da demência na população brasileira acima de 65 anos foi em torno de 7,1% e destes casos, 55% no ano de 2004 foram DA. (NITRINI et al., 2004).

Em virtude da doença abordada (DA) buscou-se estudos sobre as causas, sintomas, diagnóstico e tratamento da mesma para realizar a fundamentação da pesquisa.

Portanto, as **causas** ainda não são conhecidas, mas sabe-se que existe relação com certas mudanças nas terminações nervosas e nas células cerebrais que interferem nas funções cognitivas. Sobre os **sintomas** da doença de Alzheimer surgem gradualmente ao longo dos anos, os primeiros sintomas, geralmente, são o esquecimento e a confusão. Em seguida faça-se o **diagnóstico**, onde há dificuldade em realizá-lo devido a aceitação da demência e desse modo segue para o **tratamento**.

Em suma a DA afeta todos os grupos da sociedade, não tendo influência a classe social, o sexo, o grupo étnico ou a localização geográfica, no entanto a DA se manifesta mais em pessoas idosas, porém as pessoas jovens podem ser afetadas no mesmo grau.

Não obstante, a cura da DA é desconhecida, por isso o tratamento destina-se a controlar os sintomas e proteger a pessoa doente dos efeitos produzidos pela deterioração trazida pela sua condição.

1.2 JUSTIFICATIVA

A doença de Alzheimer apresenta-se na atualidade como uma patologia progressiva e irreversível. A ciência busca novos caminhos para o tratamento, porém até o momento, nenhum dos medicamentos reconhecidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) consegue retardar a progressão dessa doença tão avassaladora, apenas promovem uma melhora temporária dos sintomas, agindo assim de forma paliativa. Tal fato gera um impacto muito grande na vida dos portadores, familiares e até mesmo do sistema de saúde, gerando grandes gastos para a manutenção desses pacientes. Diante disso, a ciência tem como compromisso, buscar novos caminhos para o tratamento frente a esta doença. Tendo como objetivo um tratamento que não seja apenas paliativo ou temporário, mas que consiga impedir a progressão da doença.

Assim, CAVALCANTI; ENGELHARDT (s/p, 2012),

O conhecimento da fisiopatogenia da DA é muito importante para o desenvolvimento de possíveis marcadores para o diagnóstico precoce e de novas terapêuticas que visem à origem da doença, e não apenas aos sintomas de suas devastadoras manifestações clínicas, como ocorre atualmente.

Caso a ciência avance e consiga desenvolver drogas eficazes contra a DA, com certeza proporcionará um grande impacto na vida de inúmeras pessoas. Pode-se fazer uma analogia sobre a situação, por exemplo, o vírus HIV, que há alguns anos atrás, no momento que a pessoa era diagnosticada com o vírus, significava o sinônimo de morte. Entretanto com o avanço da ciência, não foi descoberto à cura, porém foram desenvolvidos coquetéis terapêuticos que conseguem retardar significativamente a progressão do vírus e as pessoas apresentam uma expectativa

de vida muito maior.

A partir destas reflexões relaciona-se o problema de pesquisa:

Quais os atuais estudos que possibilitam um direcionamento para o tratamento da neurodegeneração na DA?

Pesquisas em foco na fisiopatologia da DA pretendem direcionar o olhar para o desenvolvimento de novos medicamentos capazes de impedir e/ou retardarem a neurodegeneração.

Buscando identificar o tratamento da DA, elencou-se como hipóteses:

- ✓ Averiguar alterações fisiopatológicas;
- ✓ Possíveis tratamentos que impedem a progressão;
- ✓ Observar os estágios de desenvolvimento dos fármacos no tratamento

No **primeiro capítulo** foi realizada uma revisão bibliográfica sobre a Doença de Alzheimer, Estágios, Diagnóstico, Causas, Tratamento da DA, Fisiopatologia, Mecanismos que afetam o sistema nervoso central.

No **segundo capítulo** os procedimentos metodológicos, abordando os métodos metodológicos, tipo de pesquisa, local de estudo, procedimento para coleta de dados, análise da pesquisa e por fim conclusão da mesma.

E no **último capítulo** as considerações finais.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Efetuar uma revisão bibliográfica atual da doença de Alzheimer, bem como entender as novas abordagens na terapêutica desta enfermidade.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Identificar os conceitos mais atuais desta enfermidade;
- ✓ Revisar os tratamentos padrões;
- ✓ Pesquisar novas abordagens e possíveis tratamentos farmacológicos
- ✓ Descrever as perspectivas futuras para a Doença de Alzheimer.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 DOENÇA DE ALZHEIMER (DA)

A conhecida Doença de Alzheimer (DA) despertou ínterinsecamente o conhecimento do neurologista alemão Alois Alzheimer (1864 – 1915) no ano de 1901, quando ao atender uma senhora chamada Auguste Deter perguntou a ela o primeiro e o último nome e o nome de seu marido. Para as três perguntas, ela respondeu: “Auguste”. Depois de mais algumas respostas desencontradas, ela disse: “Eu me perdi”. (TAVARES, 2007).

Dessa maneira iniciaram-se os primeiros relatos sobre a doença (Alzheimer) que até hoje é desconhecida pela maioria da população, até mesmo por profissionais da área da saúde, significativamente muitas pessoas nem ao menos sabem dizer o que constitui a doença, muitas a confundem com loucura ou caduquice, porém estudos e/ou pesquisas determinam em tempos atuais que tais definições podem ser chamadas de Doença de Alzheimer.

De acordo com Grandi (1998) Alzheimer pode ser considerada uma demência, existem várias demências, algumas reversíveis e outras irreversíveis, assim como a DA, que a cada dia aumenta o número de pessoas com a doença, preocupando a sociedade em geral, pois a grande maioria dos portadores são pessoas acima de 60 anos.

Conforme Grandi (1998, p.17) demência é:

É uma síndrome clínica de deterioração intelectual, adquirida e persistente, produzida por uma disfunção cerebral, com comprometimento de pelo menos três das seguintes esferas de atividade, personalidade e cognição (abstrato, juízo, cálculo).

Sobretudo um dos principais sintomas da doença é a perda de memória, onde a pessoa acaba esquecendo coisas muito importantes que até então não deveria esquecer de maneira nenhuma, ela acaba tendo dificuldades em lembrar coisas do presente e relembra com mais clareza as situações que viveram no passado, outro sintoma que o portador apresenta são as grandes dificuldades em realizar tarefas da vida diária como: vestir uma roupa, escovar os dentes, pentear os cabelos, tomar seu banho, montar um sanduíche, entre outros, o mais agravante é que a pessoa acaba perdendo a noção de tempo e de espaço e assim possibilita um desequilíbrio emocional onde a pessoa torna-se muitas vezes agressiva e acaba entrando numa fase de depressão muito intensa, devido a esses sintomas que vão surgindo ao longo da doença.

Contudo ABRAZ (2010) a doença acontece ainda por razões desconhecidas e é uma degeneração primária, acontece primeiramente com pessoas acima de 60 anos, e é chamado então de Alzheimer Tardio, já o Alzheimer Precoce acontece com pessoas abaixo de 60 anos de idade.

Entretanto para Tavares (2007) quanto à incidência da DA pode ser de caráter esporádico, este quando afeta apenas um membro da família, não há razão hereditária e pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais freqüente. E a própria DA familiar, quando cobre múltiplos membros da família.

Em suma, os principais fatores de risco para desenvolver a DA são: idade, histórico familiar, traumatismos cranianos, diabetes, hipertensão arterial, abusos de bebidas alcoólicas, aumento do colesterol entre outros. Para você se proteger da doença é preciso realizar uma alimentação saudável, praticar exercícios regularmente, estimular o cérebro com atividades cognitivas. (ABRAZ, 2010).

A DA atinge milhares de pessoas independentes de raça e classe social, e

devido a suas causas desconhecidas é uma das principais fontes de estudo no mundo todo, pois ainda não se descobriu à cura.

3.2 ESTÁGIOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Os estágios da DA não possuem os mesmos sintomas na mesma ordem e cada pessoa evolui o quadro da doença de acordo com seu estilo de vida. Pois alguns podem evoluir rapidamente, entretanto outros podem estacionar, ocasionando grande demora na passagem das fases. Existem três (3) estágios sendo estes: estágio inicial, estágio intermediário, estágio avançado e/ou estágio terminal.

3.2.1 Estágio Inicial

Segundo o Ministério da Saúde (2006) ele é caracterizado por sintomas indefinidos e difusos, que se desenvolvem vagarosamente, sendo o comprometimento da memória, o sintoma mais proeminente e precoce, em especial a memória recente, contudo, nessa fase as pessoas começam a esquecer de onde deixaram objetos como: chaves, relógio, óculos, esquecem que estão cozinhando algo e deixam queimar no fogo, não obstante alguns casos a pessoa se torna agressiva, adentrando em depressão, mudanças de humor, além de sofrerem com delírios.

3.2.2 Estágio Intermediário

Estágio Intermediário, também caracterizado por deterioração mais acentuada dos déficits de memória e pelo acometimento de outros domínios da cognição como:

- Afasia: Perda de expressão pela fala escrita ou sinalização, capacidade de compreensão pela palavra escrita ou falada.
- Agosia: Perda da capacidade do que ouve, vê ou sente.
- Apraxia: Os atos motores mais complexos estão prejudicados, sem que haja paralisia. (MS, 2006).

O portador neste estágio acaba perdendo a noção de risco, grandes dificuldades em realizar atividades da vida diária, distúrbios do sono, alterações mentais e confusão mental.

3.2.3 Estágio Avançado e/ou Terminal

Conforme MS (2006) é neste estágio que o portador torna-se totalmente dependente de um cuidador, todas as suas funções são gradativamente comprometidas.

Da mesma forma que o portador não reconhece pessoas de sua família e amigos, não realiza suas necessidades básicas normalmente e acaba tendo que usar fralda. No final desse estágio, os que ficaram acamados geralmente vêm a óbito devido alguma complicaçāo da síndrome da imobilidade.

3.3 DIAGNÓSTICO

Até o presente estudo não existe nenhuma prova específica para se diagnosticar a doença, o diagnóstico é realizado por exclusão com outras demências. Existem alguns exames que estudam o sistema nervoso, como a tomografia ou a ressonância nuclear, por fim o diagnóstico definitivo é após a morte do portador.

Segundo ABRAZ (2010) a doença não deve ser confundida com as alterações da memória (lapsos de memória) muito comum em qualquer idade e que se acentuam na velhice.

Conforme ABRAZ (2010) a demência pode ser diagnosticada falando com a pessoa, com o familiar ou com um amigo próximo para conhecer alguns antecedentes médicos, bem como diagnosticar considerando todas as outras possíveis causas.

Contudo o que se torna difícil no diagnóstico da Doença de Alzheimer é a perda de memória, dificuldades na linguagem, na capacidade cognitiva, e social, não são apenas sintomas do Alzheimer, existem outras demências como: Parkinson, arteriosclerose cerebral, seqüelas de acidentes vasculares, hematomas subdurais e hidrocefalias de pressão normal, possuem alguns sintomas que podem ser confundidos com Alzheimer. (ABRAZ, 2010).

De acordo com Manual de Diagnóstico e Estatística da Associação Americana de psiquiatria (DSM-IV) o diagnóstico de Alzheimer, é baseado na observação comportamental e no histórico clínico do paciente e familiar. Os critérios especificam que a presença de déficit cognitivo deve ser confirmada com exames neuropsicológicos, especificam ainda que o diagnóstico definitivo só seja possível

mediante uma análise histopatológica, incluindo um exame microscópico ao tecido cerebral (autópsia ou biópsia).

3.4 TRATAMENTO

Segundo Francis (et al., 2005) os primeiros medicamentos para Alzheimer surgiram entre a década de 70 e 80, quando a doença ganhou notoriedade mundial, nesse período foram disseminadas diversas drogas.

Tais afirmações para Francis (et al., 2013), estabeleceram a hipótese colinérgica que serviu como uma base racional para o desenvolvimento de inibidores da acetilcolinesterase (IAChEs) como um tratamento para prolongar a ação da acetilcolina nos receptores colinérgicos pós-sinápticos e reforçar a função colinérgica por meio da redução da velocidade a que a acetilcolina é fragmentada, aumentando assim sua concentração no cérebro e combatendo a perda de acetilcolina provocada pela morte dos neurônios colinérgicos. (STAHL SM, 2000).

Apesar de os IAChEs visarem o aumento da disponibilidade de acetilcolina, não são capazes de diminuir a neurodegeneração, impedindo o avanço da doença, sendo assim, funcionam apenas como um tratamento paliativo. (RASCHETTI R, et al., 2007).

Entretanto os fármacos que representam esta classe são: tacrina, donepezila, rivastigmina e galantamina. Outro fármaco atualmente aprovado é a memantina, um antagonista dos receptores NMDA, que diminui as concentrações de glutamato, pois segundo a hipótese glutamatérgica estão em excesso na DA provocando neurotoxicidade. (RANG H, et al., 2012).

No entanto é preciso avançar muito nas pesquisas no tratamento para Alzheimer, mais estudos são necessários para o desenvolvimento de novos fármacos eficazes para impedir a neurodegeneração, mas também sem provocarem efeitos colaterais que impossibilitem seu uso.

De acordo com Canto e Presa (2007) as drogas possuem efeitos colaterais, geralmente gástricos que podem inviabilizar o seu uso. Portanto apenas uma parcela dos idosos melhora efetivamente com o uso destas drogas, ou seja, não resolvem e não possuem eficiência no tratamento em todos os idosos.

Nenhum medicamento previne ou produz a cura para a DA eles apenas minimizam o processo da doença tornando a vida do portador um pouco mais tranquila e confortável retardando ao máximo possível a evolução da doença. (ABRAZ, 2010).

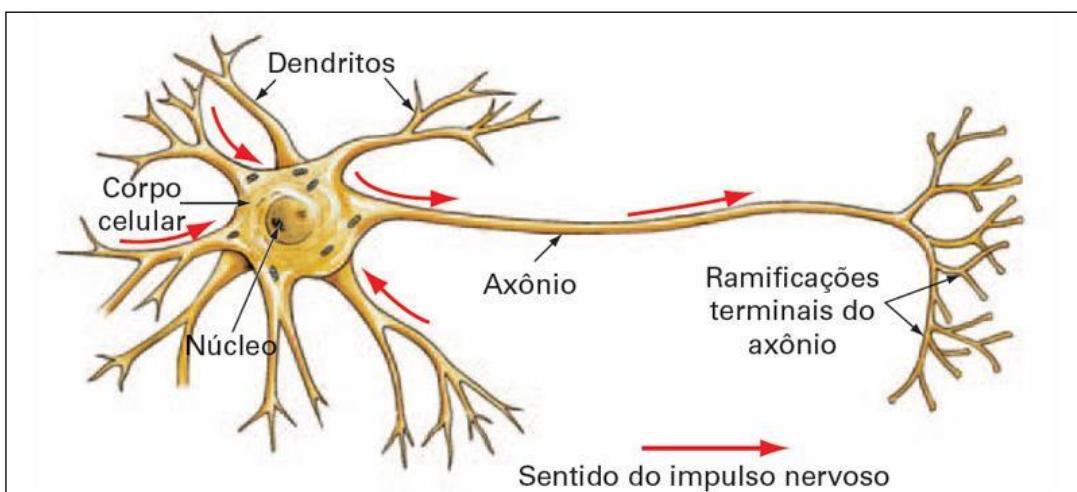
3.5 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia é a ciência médica que estuda os mecanismos, as causas que levam a manifestação de determinadas doenças; esse estudo é fundamental, pois permite à medicina, a elaboração de planos e estratégias tanto de tratamento quanto de prevenção de inúmeras doenças relacionadas ao ser humano.

Portanto a fisiopatologia como instrumento de estudo do organismo e sua analogia como definida doença tem extraordinária importância, pois possibilita localizar e assinalar as causas e efeitos de diferentes doenças, dessa forma quanto mais pesquisas forem realizadas nesse segmento maiores possibilidades de amenizar a angustia do ser humano em relação à doença. (McPHEE, GANONG, 2007).

As sinalizações químicas do sistema nervoso permitem o ser humano raciocinar, planejar, elaborar, relembrar e assim formar o que chamamos de consciência, portanto a sinalização depende de mecanismo para acontecer, entre eles a transmissão sináptica, que é a troca de informação entre neurônios, essa informação é enviada primeiramente por um impulso elétrico (potencial de ação) que posteriormente se transforma em impulso químico (liberação dos neurotransmissores). A estrutura do neurônio é muito importante para que todo esse processo aconteça normalmente. Sua estrutura é constituída pelas seguintes partes: corpo celular, o núcleo celular, dendritos, axônio e telodendritos (ramificações). (DEGROOT J, et al.,1994).

Figura 1 – Estrutura Neuronal



Fonte: <<http://www.infoescola.com/sistema-nervoso/neuronios/>>

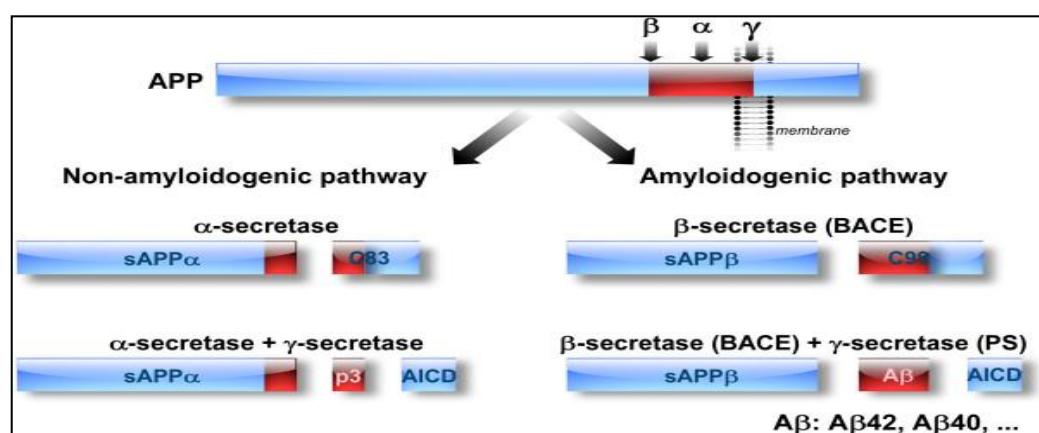
É estabelecido, que os neurônios mortos no sistema nervoso central (SNC) adulto não são substituídos, nem seus terminais podem regenerar-se quando seus axônios são interrompidos. Portanto qualquer processo que provoque morte neuronal tem consequências irreversíveis. (RANG H, et al.,2012).

Na DA encontramos essa realidade, onde ocorre uma morte neuronal. Por isso, a expectativa de vida após o diagnóstico é de aproximadamente sete anos. (DODGE H H, et al., 2003).

A principal característica histopatológica no paciente com DA é a presença de proteína beta-amiloide (β A) extracelular em torno de neurônios e células gliais. Sua estrutura é formada por 40 ou 42 aminoácidos de comprimento (β A 40 e β A 42) e são geradas a partir da clivagem da proteína precursora amilóide (APP). (DANYSZ and PARSONS, et al., 2012).

Assim ambas as proteínas se agregam para formar as placas amilóides, porém a β A 42 mostra maior tendência sobre a β A 40 para fazê-lo, a clivagem acontece pela ação de duas enzimas, são elas, β -secretase e γ -secretase. Entretanto, β -secretase compete com α -secretase para o substrato APP, e subsequente clivagem por α -secretase e γ -secretase não gera β A, pois é liberado um domínio extracelular de APP solúvel, conforme a figura 2.

Figura 2 – Formação de fragmentos solúveis e agregados beta-amiloide

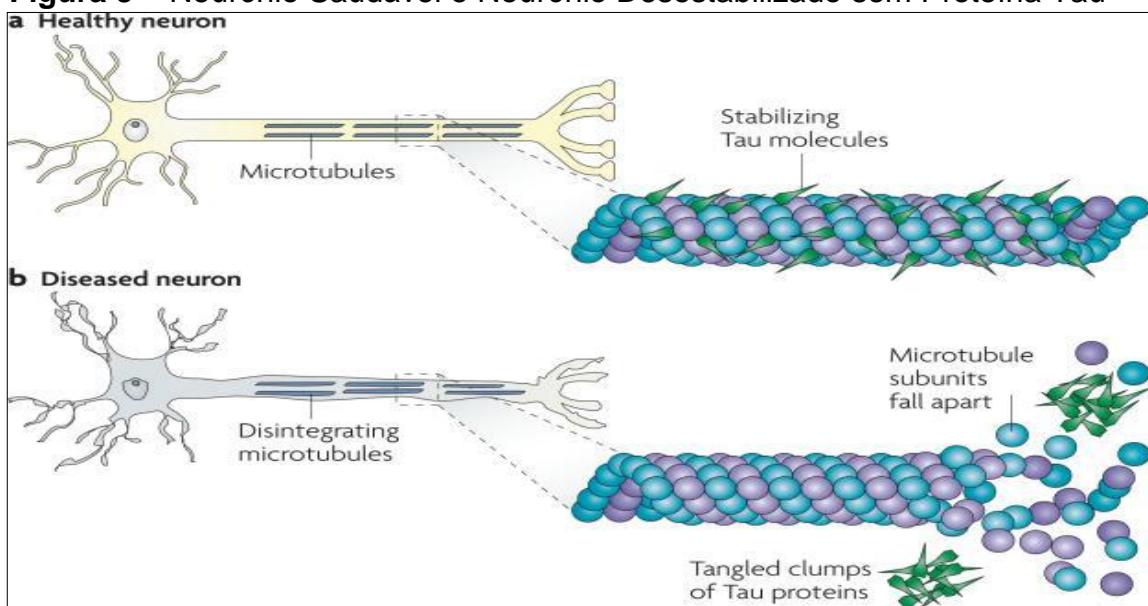


Fonte: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063224/>>

Outra característica se faz marcante, a saber, a deposição de *aglomerados neurofibrilares* intraneuronais, na qual são filamentos de uma forma fosforilada de uma proteína associada ao microtúbulo chamada Tau. (RANG H, et al., 2012).

Contudo sob condições fisiológicas normais, a fosforilação da proteína Tau ajuda a manter estrutura do cito esqueleto, porém na DA, provavelmente há um desequilíbrio entre a fosforilação por cinases e desfosforilação por fosfatases, conduzindo à excessiva fosforilação de Tau, gerando instabilidade nos microtúbulos e consequentemente, a morte celular. (NOBLE et al., 2003; GOEDERT et al., 2006).

Figura 3 – Neurônio Saudável e Neurônio Desestabilizado sem Proteína Tau



Fonte: <<http://flipper.diff.org/app/items/info/5017>>

Segundo figura 3, percebe-se o segmento de um neurônio saudável e um neurônio ‘‘doente’’, onde neste está acontecendo a formação de emaranhados neurofibrilares, composto pela proteína Tau.

3.6 MECANISMOS QUE AFETAM O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

3.6.1 Mecanismo Colinérgico

Os neurônios colinérgicos são organizados em núcleos densos com projeções que cobrem totalmente o sistema nervoso central, cujos corpos celulares estão no prosencéfalo basal, enviando as suas longas projeções para o neocôrtex e hipocampo. (BIGL et al., 1982 e MESULAM et al., 1983).

Estes neurônios colinérgicos, onde a acetilcolina atua como neurotransmissor apresenta importante papel sobre as funções cognitivas e está envolvido no processo cognitivo de atenção. (WOOLF, 1998).

A acetilcolina se liga a duas famílias de receptores, os receptores nicotínicos (nAChRs) e receptores muscarínicos (mAChR), ambos as famílias de receptores regulam os processos cognitivos. Entretanto foi observado que na DA ambos estavam afetados. (GHONEIM e MEWALDT de 1977, PETERSEN, 1977; e SARTER e PAOLONE, 2011).

Uma teoria surgiu para buscar explicação sobre os sintomas apresentados na DA. Esta chama-se hipótese colinérgica. Foi proposto então uma deficiência neste sistema colinérgico.

O suporte inicial para a hipótese colinérgica veio a partir de quatro áreas de pesquisa: primeiro lugar, os estudos de (DRACHMAN et al., 1974; DRACHMAN, 1977) demonstraram que o bloqueio temporário de receptores colinérgicos muscarínicos provocavam deficiências de aprendizagem e de memória que se assemelhava a alterações associadas com o envelhecimento normal produzido. (GHONEIM et al, 1977; PETERSON, 1977).

Como segunda área de pesquisa:

[...] mostraram que existe uma perda de neurônios colinérgicos no prosencéfalo basal, em pacientes com doença de Alzheimer, assim fornecendo provas anatômicas para sustentar a hipótese de que a perda de neurônios colinérgicos é responsável pelas alterações cognitivas na demência. (WHITEHOUSE et al., s/p, 1982).

A terceira área refere-se a modelagem com drogas anticolinérgicas em pacientes com DA, pacientes idosos deprimidos e idosos normais mostrou que o bloqueio muscarínico e nicotínico reproduzia elementos substanciais de idade e deficiências relacionadas com a doença no funcionamento cognitivo. (NEWHOUSE 2012)

Finalmente, os inibidores da colinesterase têm sido bem sucedidos no abrandamento da progressão dos sintomas cognitivos da DA (DAVIS et al., 1992).

Além disso, estudos anatômicos em pacientes com DA mostrou uma perda massiva de matéria branca no cérebro e uma redução específica de neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal. (AULD et al., 2002, BOWEN et al., 1976, COYLE et al., 1983, KIM et al., 2013, WHITEHOUSE et al., 1981 e WHITEHOUSE et al., 1982).

Em suma o papel do sistema colinérgico na cognição e na modificação observada em doenças neurodegenerativas, e em particular no caso da DA, levou então ao consenso desta "hipótese colinérgica" de acordo com a qual a redução da inervação colinérgica é responsável pelo declínio cognitivo observado em pacientes com DA. (BARTUS et al., 1982; CONTESTABILE, 2011).

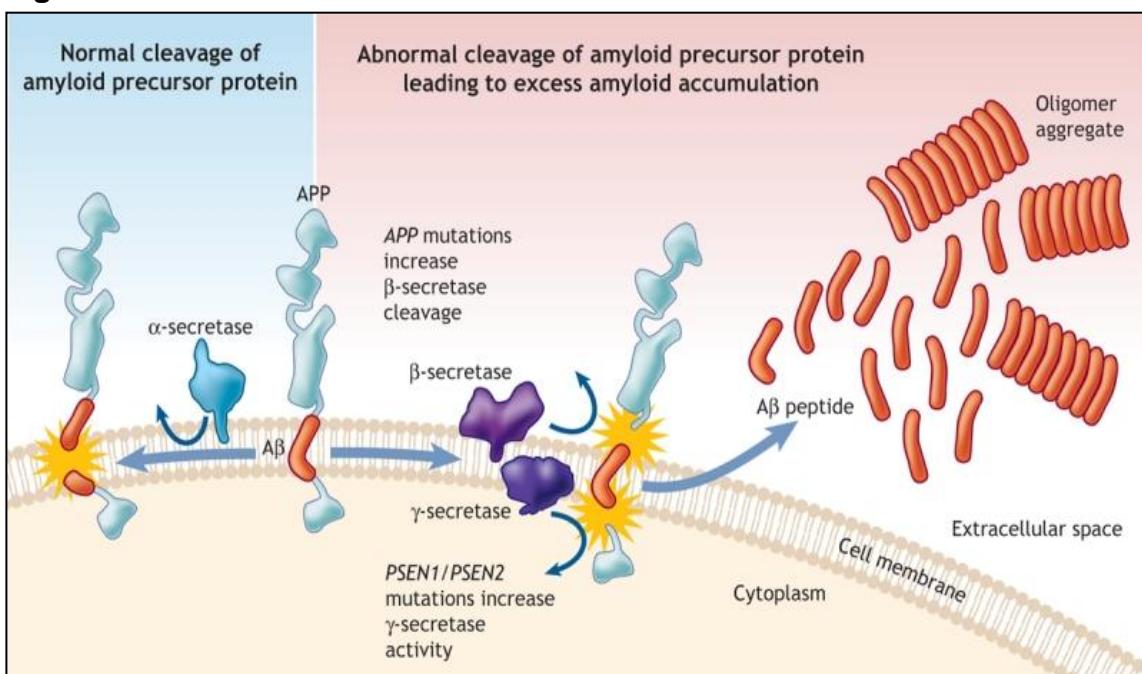
3.6.2 Mecanismo Genético

Na DA familiar, geralmente ocorre uma alteração genética que acaba por promover um aumento na incidência desta patologia nos indivíduos acometidos. Na atualidade, alguns genes foram relacionados com o desenvolvimento da DA.

As alterações genéticas incluem anormalidades em genes localizados nos cromossomos 21 (gene codificador da proteína precursora amilóide, APP), 14 (gene da presenilina 1), 19 (relacionado à apoliproteína E, especificamente ao alelo $\epsilon 4$), 1 (gene da presenilina 2) e 12 (codificador da proteína relacionada ao receptor de LDL), assim as mutações nestes genes podem resultar na alteração da produção de β A (Abeta 40 e Abeta 42), que por sua vez conduz à apoptose dos neurônios. (MORGAN et al., 2012).

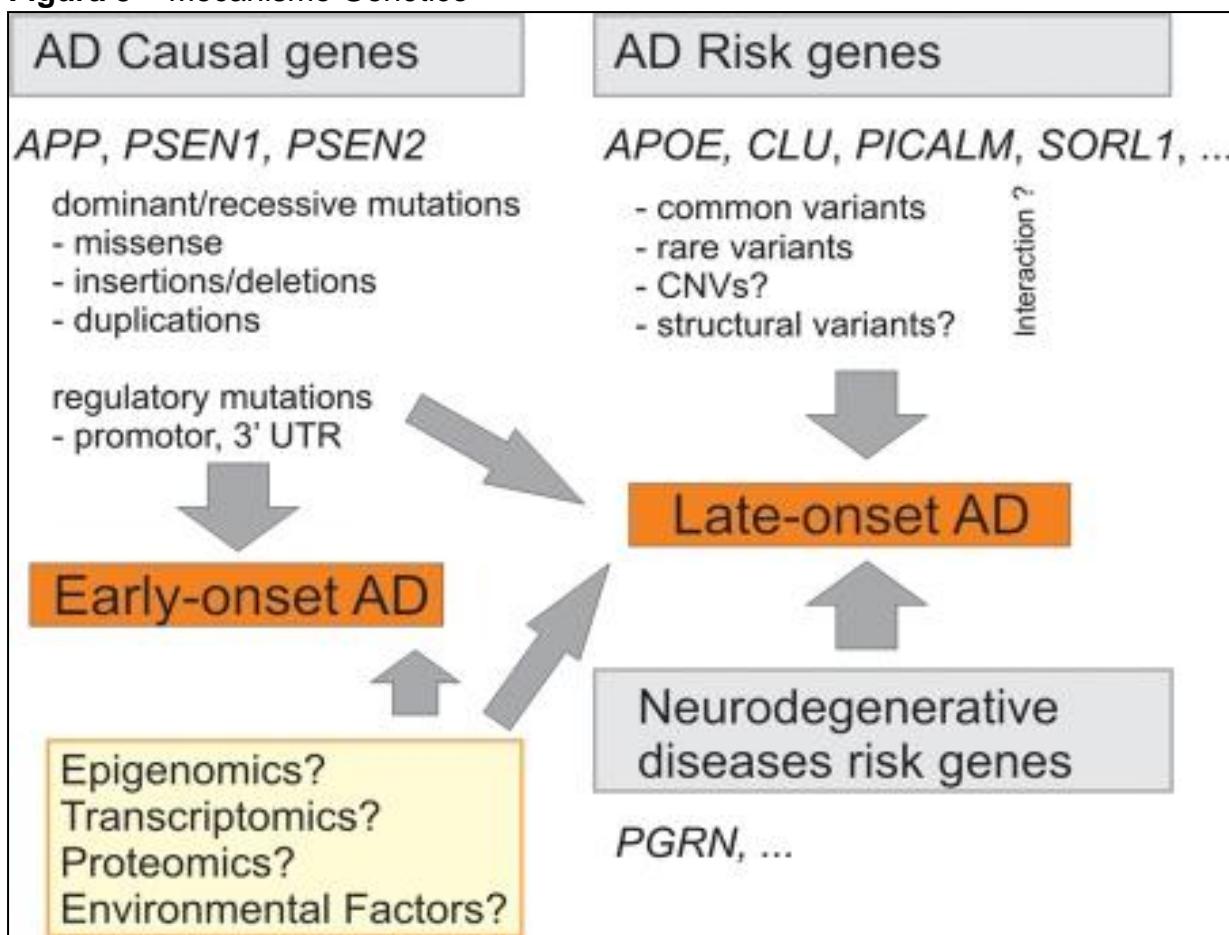
No entanto a maioria dos casos de herança genética está associada a mutações nas proteínas chamadas Presenilina1 ou Presenilina2, ou seja, presenilinas são expressos em vários tecidos inclusive no cérebro, expresso principalmente em neurônios. Estão localizadas no retículo endoplasmático, aparelho de Golgi, endossomas, lisossomas, fagossomas, membranas do plasma e mitocôndrias. Tais proteínas sofrem processos endoproteolítico, gerando fragmentos estáveis N- e C-terminais, estes fragmentos interagem com outras proteínas para formar um complexo macromolecular com atividade γ -secretase, que é responsável pela proteólise intramembranar de APP e outras proteínas. Ambos PS1 e PS2 possuem os resíduos de aspartato conservadas necessários para a atividade de γ -secretase. Porém mutações no PS1 e PS2 induzem superprodução β A, aparentemente, aumentando atividade γ -secretase que é o último passo na formação da β A. (MERAZ RIOS ET al., 2014).

Figura 4 – Mecanismo Genético



Fonte: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2244657/>>

*A proteína precursora amilóide (APP) é uma proteína transmembranar que pode ser submetida a uma série de clivagem proteolítica por enzimas secretase. Quando é clivada por α -secretase no meio do domínio β -amilóide (Ap), não é amiloidogénica. No entanto, quando é clivado de APP por enzimas β - e γ -secretase, peptídeos Ap neurotóxicos são libertados, o que pode acumular em oligómero agregado. As mutações no gene de APP tendem a inibir a clivagem por α -secretase e, consequentemente, permitir a clivagem preferencial por β -secretase. As mutações nos genes presenilina 1 e presenilina-2-(*PSEN1* e *PSEN2*), que são componentes do complexo γ -secretase, aumentam a clivagem por γ -secretase neste local. Em ambas as situações, o resultado é o excesso de produção de peptídeos β A.

Figura 5 – Mecanismo Genético

Fonte: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2875058/>>

* Resumo esquemático do conhecimento atual da genética molecular na DA. Mutações em genes de APP, PSEN1 PSEN2 estão associados com a DA de início precoce. Outras mutações, tais como variantes de regulação em regiões promotoras ou não traduzidas em regiões (3'-UTR) de genes causais pode conferir susceptibilidade à DA de início tardio. Várias variantes comuns e / ou raras em genes de susceptibilidade a DA confere risco para a DA de início tardio. Os quatro genes de risco superiores (Alzforum) são listados. O papel das CNVs e outras variantes estruturais no início tardio DA ainda precisam ser esclarecidos, de igual modo para a interação entre os diferentes fatores de risco (indicado por pontos de interrogação). Os genes associados com outra formas de demência neurodegenerativa como PGRN estão bem envolvidas na etiologia genética na DA. Várias abordagens diferentes provavelmente irão revelar novos genes envolvidos na DA precoce e de início tardio.

ApoE é considerada uma proteína secretada por células e tecidos que incluem fígado, macrófagos e no cérebro predominantemente astrócitos e microglia, com estrutura de 299 aminoácidos. Esta proteína se apresenta com três isoformas que diferem entre si por um único aminoácido, sendo elas: as isoformas, ApoE2, ApoE3 e ApoE4. Porém ApoE4 mostra-se como maior risco genético para

desenvolver a doença de Alzheimer. A ApoE ajuda na quebra dos peptídios β A, tornando-os solúveis, porém a isoforma ApoE4 não é tanto eficaz nessa função, resultando em um aumento nas concentrações do peptídeo. (HAUSER, 2013).

3.6.3 Mecanismo Inflamatório

Nos estudos de Akiyama et al., (2000a); Tupper e Arias (2005); Wyss-Coray, (2006) foi demonstrado que o dano neuronal progressivo associado à doença pode ser também, devido a reações inflamatórias locais no sistema nervoso central.

Diante disto, tem sido proposta uma fagocitose ineficiente da β A por parte da microglia, e a consequente hiperativação celular e liberação de mediadores inflamatórios e fatores neurotóxicos, que teriam um papel fundamental no processo neurodegenerativo observado na DA (AKIYAMA et al., 2000).

Para salientar esse processo, tem sido demonstrado um aumento nos níveis de vários mediadores pró-inflamatórios no cérebro de pacientes com a DA (GRIFFING et al., 1989; PASINETTI e AISEN, 1998; HO et al., 1999; MOORE e O'BANION, 2002; GALIMBERTI et al., 2003).

Estudos clínicos indicam que o tratamento prolongado com alguns antiinflamatórios não-esteroidais (ibuprofeno, indometacina e aspirina) ou substâncias antioxidantes (estrogênio e vitamina E), é capaz de reduzir a prevalência da DA e melhorar os sintomas de pacientes acometidos por esta patologia. (ROGERS et al., 1993; MCGEER et al., 1996; In't VELD et al., 2001; ZANDI et al., 2002; SANO et al., 1997; HENDERSON, 1997). (TESE).

Corroborando com isso, uma recente meta-análise mostrou que as concentrações sanguíneas de vários mediadores inflamatórios, incluindo o fator de

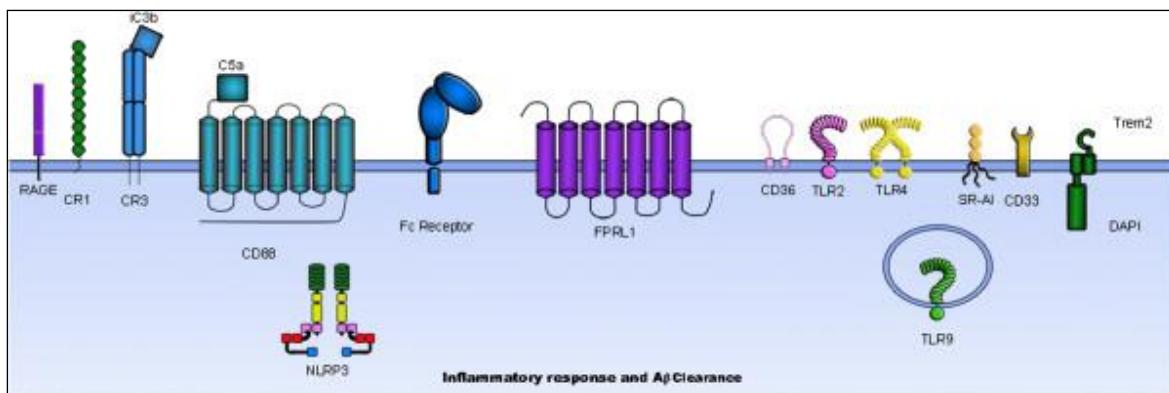
necrose tumoral-alfa (TNF- α), interleucina (IL) 6, e IL-1 β são aumentadas em pacientes com DA. (FERNANDEZ, 2014).

Porém os mecanismos por meio dos quais os depósitos amilóides provocam inflamação não são completamente compreendidos, além disso, as células da microglia expressam vários receptores que cooperam no reconhecimento, interiorização, fagocitose de β A e na ativação de células, ou seja, receptores de microglia, tais como receptores de varredura (SR-AI / II), CD36, RAGE (receptor para produtos finais de glicosilação avançada), receptores Fc, TLRs (receptores toll-like) e receptores do complemento, estão envolvidos nestes processos. (FERREIRA et al., 2014).

De acordo com o autor supracitado a microglia constitui a parte menor da população total de células da glia dentro do cérebro e são encontrados num estado de repouso, no sistema nervoso central saudável que em condições patológicas, a microglia ativada sofre mudanças morfológicas e produz citocinas e quimiocinas que afetam células vizinhas, portanto na DA, as células microgliais desempenham um papel importante na progressão da doença, limpando depósitos de β A, iniciando a atividade fagocitária e liberando mediadores citotóxicos.

Porém a microglia ativada por β A *in vitro* induz a expressão de citoquinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina (IL) -1 β , IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral- α (TNF- α), quimiocinas e espécies reativas de oxigênio e de azoto, os quais causam danos neuronais. (FERNANDEZ, 2014).

Figura 6 – Mecanismo Inflamatório



Fonte: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3975152/> >

*Microglia receptores envolvidos na cascata amilóide. Uma variedade de receptores na microglia estão envolvidos na depuração de β A e no desencadeamento de uma resposta inflamatória. Alguns receptores (RAGE, NLRP3) estão principalmente implicados na geração de uma resposta inflamatória, desencadeando uma cascata de sinalização que resulta na produção de mediadores pró-inflamatórios. Outros receptores (SR-AI, TREM2) estão envolvidos na depuração de β A por induzir a internalização de fibrilas de β A. Alguns receptores (receptores do complemento, receptores de Fc, FPR1 / FPR2, CD36, TLRs) estão envolvidos em ambos os processos. CD33 parece promover a acumulação de β A.

A micróglia representa um conjunto de macrófagos no SNC e é constantemente acionada pelo seu microambiente, quando a homeostase do SNC é alterada por patógenos ou por injúria, as células da micróglia respondem rapidamente através de alterações na sua morfologia, expressão de proteínas de superfície, expressão genética e proliferação, esta resposta é denominada “microgliose”.

Sendo assim a microglia é considerado o principal componente celular da imunidade inata do cérebro, está envolvida no reconhecimento e na modulação de processos imunes e inflamatórios em doenças neurodegenerativas crônicas como a DA. (FERNANDEZ, 2014).

Corroborando com o autor, a superfície das células da microglia é equipada com numerosos transportadores, canais e receptores, que incluem receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), esses receptores são capazes de responder a

moléculas potencialmente nocivas, como por exemplo, o peptídeo β -amilóide, ativando o sistema de imunidade inata via PRRs. Além disso, as células em situações de estresse podem secretar alarmes, como as proteínas de alta mobilidade do grupo B1 (HMGB1), proteínas S100 e proteínas de choque térmico (HSPs), para alertar o sistema imunológico ativando os mesmos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), essas moléculas são denominadas padrões moleculares associados a perigo (DAMP's) e servem como gatilhos para a neuroinflamação. (AKIRA et al., 2006; MIYAKE, 2007).

3.6.4 Mecanismo Oxidativo

O estresse oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a geração de espécies reativas de oxigênio / nitrogênio (ROS / RNS) e a capacidade das células de detoxificá-los através das defesas antioxidantes. Tal processo provoca a oxidação de biomoléculas com consequente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático, cuja manifestação é o dano oxidativo potencial contra células e tecidos. (HALLIWELL e WHITEMAN, 2004).

Entre as biomoléculas afetas encontram-se oxidação de lipídeos, proteínas e Ácido Desoxirribonucléico (DNA). (MAYNE, 2003). Além disso, podem ocorrer comprometimento da capacidade antioxidante da célula (HUANG et al., 2005). Quando o estresse oxidativo acontece de maneira continua, é observado relevantes implicações sobre a etiologia de numerosas doenças crônicas, entre elas a aterosclerose, diabetes, obesidade, câncer e transtornos neurodegenerativos (FERRARI et al., 2000).

O dano oxidativo é uma das principais causas do envelhecimento e das doenças neurodegenerativas associadas com a idade tais como a DA. Estudos sobre DA apresentam evidências da participação do estresse oxidativo no desenvolvimento desta neuropatologia. (CHRISTEN, 2000).

Um estudo realizado por Subbarao et al. (1990) confirmou achados que demonstram o aumento dos níveis de peroxidação lipídica *in vitro* observada em amostras de autópsia de cérebros afetados por DA. Devido à sua elevada taxa de consumo de oxigênio e seu alto teor de ácidos graxos poliinsaturados, a exposição do cérebro ao estresse oxidativo aumenta a vulnerabilidade. Elevada peroxidação lipídica, como encontrado no cérebro de pacientes com DA, não só revela o estresse oxidativo, mas também exerce efeitos secundários sobre a modificação, oxidação e conformação de proteínas. As avaliações da proteína carbonil, 3,3'-ditirosina e 3-nitrotirosina em amostras de cérebro *post mortem* de pacientes com DA, demonstraram aumento oxidativo e modificação de proteínas nas regiões do hipocampo e neocorticais, mas não no cerebelo. (PAMPLONA et al., 2005).

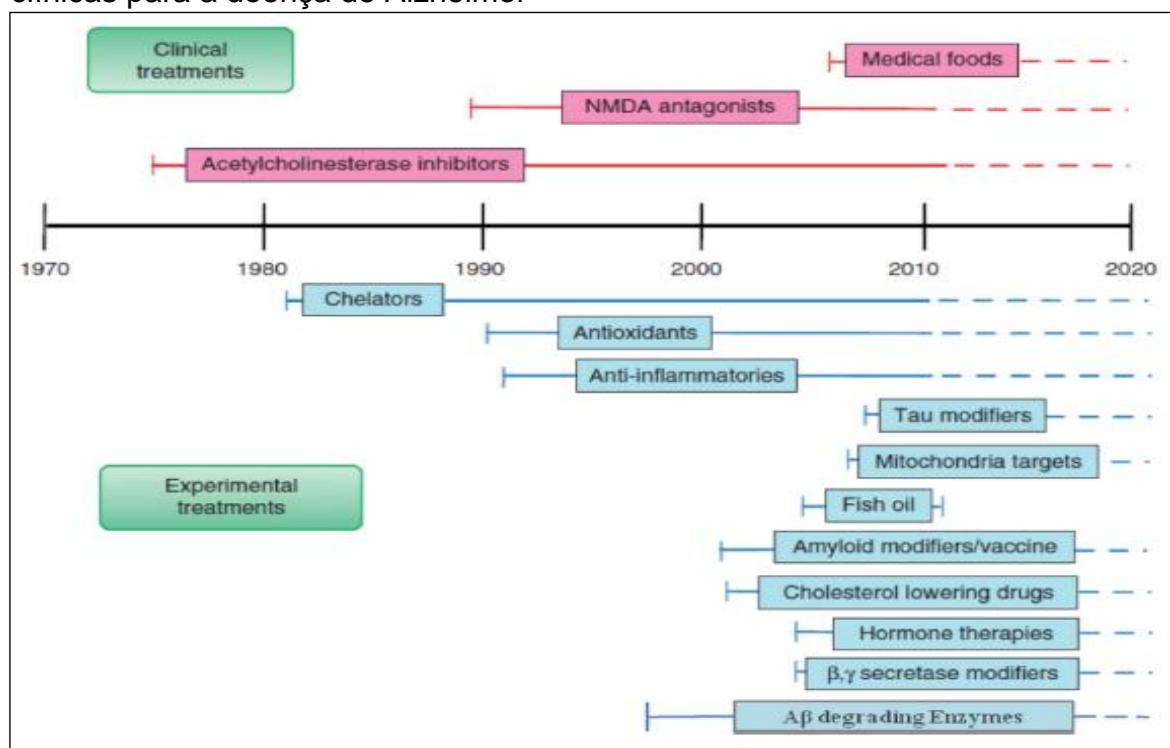
É importante enfatizar que além das alterações encontradas no sistema pró-oxidante na DA, também pode-se encontrar alterações no sistema antioxidante. Entre as evidências destaca-se o estudo realizado por Casado et al. (2008), o qual mostrou níveis reduzidos de superóxido dismutase (SOD) em pacientes com DA em comparação com o grupo controle. Resultados semelhantes foram encontrados por Marcus et al. (2006). Estudos em cérebro humano indicaram que a proporção entre glutationa reduzida e oxidada (GSH / GSSG) está diminuída em regiões do cérebro de pacientes com DA em comparação com controles. (BENZI e MORETTI, 1995). Esses dados também foram observados no hipocampo de pacientes com DA (CALABRESE et al., 2006). Por outro lado, um estudo realizado por Torres et al.

(2011), mostrou que os níveis de catalase (CAT) e glutationa peroxidade (GPx) foram aumentados em pacientes com DA quando comparados ao grupo controle. Entretanto, no mesmo estudo a atividade de Glutationa redutase (GR) foi diminuída nos pacientes com DA. Portanto, estratégias terapêuticas para a DA podem ser focadas em moléculas com atividade redox para restabelecer o equilíbrio entre o sistema pró-oxidante e antioxidantes. (GRUNDMAN e DELANEY, 2002).

3.7 NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Enormes esforços têm sido realizados em pesquisa clínica para desenvolver novas terapias contra a doença de Alzheimer, na figura (7) é apresentado uma linha do tempo, com o surgimento de varias terapias atuando sobre a DA.

Figura 7 - Linha do tempo do surgimento de várias terapias experimentais e clínicas para a doença de Alzheimer



Buscando um tratamento com objetivo em suprimir a neurodegeneração, busca-se através do conhecimento sobre a fisiopatologia, o desenvolvimento de drogas capazes deste feito. Com isso, a hipótese amilóide tem continuado a ganhar apoio através das últimas duas décadas no tratamento. Então a acumulação de β A no cérebro desempenha um papel fundamental na patogênese da DA. (TANZIE BERTRAM, 2005). Muitos esforços estão em curso para desenvolver estratégias de tratamento adequadas para diminuir a produção ou melhorar o apuramento de β A. Atuando sobre o Peptídeo muitas estratégias tem sido desenvolvida, entre elas podemos destacar:

- Diminuição da produção de β A. Isto tem sido proposto pelo desenvolvimento de agentes terapêuticos visando à inibição da β e γ secretases ou ativação de α -secretase.
- Inibição da β -secretase. β -secretase é um importante alvo terapêutico para o desenvolvimento de drogas inibidoras (VASSAR, 2002;. GHOSH et al, 2008). Desde a descoberta de β -secretase mais de 400 publicações e patentes têm aparecido nos últimos oito anos focando em inibir β -secretase (GHOSH et al., 2012). O primeiro inibidor potente chamado OM99-2 foi criado por Ghosh et al., 2012. Subsequentemente, vários inibidores surgiram após este estudo pioneiro, entretanto infelizmente, apenas alguns inibidores de β -secretase entraram na fase I de testes clínicos. Embora, inibidores β -secretase reduzem a concentração BA, sua capacidade para penetrar a barreira hemato-encefálica é limitada (Hong-Qi et al., 2012). Além disso, inibidores β -secretase não são inteiramente específico para β -secretase, inibindo assim outras enzimas fundamentas, promovendo assim efeitos colaterais que comprometem a terapêutica(Gruninger-Leitch et al.,

2002). No entanto, existe a necessidade de desenvolver uma forma eficaz de inibidores para β -secretase que finalmente cumpra a promessa como um alvo terapêutico valioso para o tratamento da doença de Alzheimer.

- Inibição da γ secretase. Os inibidores chamados sulfonamida objetivam inibir seletivamente os complexos associados a enzima, entre eles, PSEN1 e PSEN2, enquanto DAPT e L685458 mostrou seletividade mínima (TSAI et al., 2002; ZHAO et al., 2008). Os inibidores γ -secretase BMS-299897 e MRK-560 foram considerados os mais potentes na redução dos níveis de BA. Outro inibidor, LY45139 foi realizado um estudo randomizado e ensaio clínico controlado em pacientes com Alzheimer leve a moderada, onde este reduziu a concentração de BA nesses pacientes (BORGEGARD et al, 2012;.. ZHAO et al, 2008). Mas a enzima γ -secretase parece ter mais do que uma única função, pois inibidores de γ -secretase interferem em numerosos processos fisiológicos, por isso sua regulação deve ser modulada com cautela (KREFT et al., 2009; MANGIALASCHE et al, 2010).
- A ativação de α -secretase. A clivagem por α -secretase libera APP solúvel que tem efeitos neuroprotetores (ROBERTS et ai, 1994;.. MATTSON,1997). Assim, a regulação positiva da atividade α -secretase impediria a formação de BA (FAHRENHOLZ, 2007).

Assim como a proteína β A tem um papel fundamental na DA, estratégias sobre proteína Tau também ganham força neste cenário de pesquisa e desenvolvimento de novas drogas terapêuticas.

Apesar do seu papel crítico na doença neurodegenerativa, terapias dirigidas a proteína Tau não têm progredido tão rapidamente quanto aquelas voltadas para

β A, provavelmente porque os agregados de Tau são encontrados intra-neuronalmente, o que complica o alvo terapêutico. A imunoterapia tem sido recentemente explorada para atingir Tau em modelos de ratos com resultados promissores.

Outro desafio na investigação terapêutica à base de Tau é a falta de compreensão de quais formas de Tau são neurotóxicas. Imunizações passivas e ativas contra Tau foram analisadas em camundongos usando várias estirpes de camundongos diferentes, bem como diferentes peptídeos de fosfo-Tau para imunizações ativas e os anticorpos anti-Tau para a imunoterapia passiva, respectivamente. No primeiro relatório sobre os resultados da vacinação com um peptídeo de 30 aminoácidos de Tau fosforilada, um efeito sobre as razões de Tau solúvel e insolúvel, a redução da formação de emaranhados nos camundongos imunizados, assim como benefícios funcionais que foram observados em testes de comportamento para estes camundongos foram mostradas.

É importante notar que mais do que uma dúzia de proteínas cinases podem fosforilar a Tau *in vitro* e em neurônios. O desequilíbrio nas atividades de cinases e fosfatases podem também contribuir para a hiperfosforilação de Tau aberrante visto em Tauopatias. Por isso, uma abordagem terapêutica poderia ser para inibir cinases Tau, impedindo a fosforilação Tau independentemente da sua etiologia subjacente. Também digno de nota é o recente desenvolvimento da imagiologia tau PET, incluindo o T807 marcador. O trabalho em curso com esses marcadores está ajudando delinear a cronologia e a distribuição regional da patologia Tau em vários estágios de DA, bem como muitos das Tauopatias.

Entretanto na atualidade, além desses dois principais alvos terapêuticos na DA que são a proteína β A e proteína Tau, existem muitos outros a serem

explorados. Pois as alterações no pacientes com DA são muitas. Abaixo é apresentada uma tabela com alvos terapêuticos e o desenvolvimento de drogas com seus respectivos estágios de aprovação.

Figura 8 - Quantidade de medicamentos utilizados em ensaio clínicos, separados por alvos terapêuticos

TARGET TYPE	THERAPY TYPE												
	Target Types	Timeline	Phase 1	Phase 1/2	Phase 2	Phase 2/3	Phase 3	Phase 4	Approved	Inactive	Discontinued	Not Regulated	Total
Amyloid-Related		6	1	15	4	4	0	0	3	12	0	45	
Cholesterol		1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	3
Cholinergic System		1	0	2	0	1	0	4	5	11	0	24	
Inflammation		1	0	5	3	2	0	0	1	8	0	20	
Other		3	0	23	2	4	3	0	4	8	0	47	
Other Neurotransmitters		1	0	7	0	2	1	1	1	11	0	24	
Tau		4	0	0	0	1	0	0	1	3	0	9	
Unknown		0	0	6	0	1	1	0	3	3	0	14	

Fonte: <<http://www.alzforum.org/therapeutics>>

Diante desta tabela, é importante salientar o teste de fase 3 com alvo terapeútico sobre a proteína β A, envolvendo o medicamento Solanezumag, que é um anticorpo que se liga no peptídeo β A e aumenta sua excreção. Os pesquisadores relataram os resultados dos testes em humanos que retardou a progressão dos sintomas da doença em 300 pacientes. Assim, o estudo mostrou que ao final de 3,5 anos de acompanhamento, os idosos que iniciaram o tratamento medicamentoso 1,5 anos antes, tinham prejuízos cognitivos mais brandos.

4 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

4.1 ABORDAGEM METODOLÓGICA

Para concluir este trabalho de revisão bibliográfica foi utilizado ferramentas que possibilitaram informações e dados diretos condizente com o tema, assim apresentou-se de forma simples os mais recentes conceitos, sintomatologias, diagnósticos, tratamentos farmacológicos e uma “previsão” futura da Doença de Alzheimer.

A pesquisa foi efetuada por etapas, bem como o universo do trabalho até sua conclusão.

4.2 TIPO DE PESQUISA

Esta pesquisa será do tipo descritiva-exploratória e de campo.

A pesquisa exploratória- descritiva tem como finalidade “desenvolver, esclarecer, modificar e aprimorar idéias”; descrevendo as características de determinados fenômeno. São incluídas no grupo de pesquisas descritivas as que tem objetivo de levantar “as opiniões, atitudes e crenças de uma população” (GIL, 2002, p.42).

Pesquisas exploratórias “permite ao investigador aumentar sua experiência em torno de um determinado problema. Consiste em explorar tipicamente a primeira aproximação de um tema e visa criar maior familiaridade em relação a um fato ou fenômeno” (LEOPARDI, 2002, p.119).

Leopardi (2002, p. 130) define a pesquisa de campo como:

São aquelas desenvolvidas geralmente em cenários naturais. Tais estudos são investigações feitas em campo, em locais de convívio social, como hospital, clínicas, unidades de tratamento intensivo, postos de saúde, asilos, abrigos e comunidades. Procuram examinar profundamente as práticas, comportamentos, crenças e atitudes das pessoas ou grupos, enquanto em ação, na vida real. (LEOPARDI, p. 130, 2002).

4.3 LOCAL DO ESTUDO

O estudo de revisão será realizado em forma de pesquisa em *sites* de caráter científico como *scielo*, *pubmed*, *lilacs* e *periódicos*, sobre as definições e conceitos bem como mecanismos e vias da doença de Alzheimer.

4.4 PROCEDIMENTOS DE COLETAS DE DADOS

Logo após foi realizada uma coleta de informações já consolidadas e publicadas sobre os conceitos gerais da doença de Alzheimer. Este levantamento foi feito com base de registros em livros mais atuais e de caráter científico. Também foi levado em consideração publicações em revistas de caráter científico que condizem apenas com os conceitos e mecanismos do aparecimento da doença de Alzheimer.

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Realizou-se uma pesquisa aprofundada em *sites* de transparência acadêmica como *scielo*, *pubmed*, *lilacs* e *periódicos* em relação as sintomatologias, diagnósticos, tratamentos e prevenções.

As informações buscadas foram de caráter atual e inovador. Também coletado principalmente achados novos e que ainda estejam em fase de pesquisa, como uma perspectiva também em relação aos tratamentos e prevenções da doença de Alzheimer.

4.6 CONCLUSÃO DA PESQUISA

Em suma, com todos os dados e informações registrados, organizou-se os mesmos de maneira lógica e condizente, seguindo uma linha de pensamento para então demonstrar um pouco do passado, o presente e o futuro da doença de Alzheimer, possibilitando assim a elaboração das considerações finais.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante de uma doença que se apresenta com intensidade tão avassaladora, é extremamente necessário o investimento no entendimento sobre a fisiopatologia, para assim conseguir o desenvolver de terapias mais eficazes. Entretanto sabe-se que este fato, não é simples, promovendo um avanço em lento passos sobre as pesquisas. Mas a ciência busca sempre trazer luz sobre a escuridão. Na atualidade, a DA ainda é uma doença irreversível, porém o avanço em pesquisas será continuo, até o momento em que será possível, o tratamento ideal, proporcionando a cura sobre esta tão devastadora doença chamada Alzheimer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKIYAMA H, ARAI T, KONDO H, TANNO E, HAGA C, IKEDA K (2000a) Cell mediators of inflammation in the Alzheimer's disease. **Alzheimer Dis Assoc Disord** 14:S47-53.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ALZHEIMER. 2010. Disponível em: <<http://www.abraz.com.br/>>. Acesso em: julho de 2015.
- BENZI G, MORETTI A. Age- and peroxidative stress-related modifications of the cerebral enzymatic activities linked to mitochondria and the glutathione system. **Free Radic Biol Med.** 1995; 19(1):77-101.
- BRASIL. Ministério da Saúde, **Resolução 196/96**: diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília, 1996.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Envelhecimento e Saúde**. Caderno de Atenção Básica nº 19. Secretaria de Atenção a Saúde. Departamento de Atenção Básica, 2006.
- CALABRESE V, SULTANA R, SCAPAGNINI G, GUAGLIANO E, SAPIENZA M, BELLA R, KANSKI J, PENNISI G, MANCUSO C, STELLA AM, BUTTERFIELD DA. Nitrosative stress,cellular stress response, and thiol homeostasis in patients with Alzheimer's disease. **Antioxid Redox Signal.** 2006; 8(11-12):1975-86.
- CANTO, Clara Matos. PRESA, Aurea Ines. **Percepção e sentimento dos cuidadores dos portadores da Doença de Alzheimer: Limites e possibilidades para o cuidado**. Trabalho de conclusão de curso, UNISUL, 2007.
- CASADO A, ENCARNACIÓN López-Fernández M, CONCEPCIÓN Casado M, de La Torre R. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in vascular and Alzheimer dementias. **Neurochem Res.** 2008; 33(3):450-8.
- CAVALCANTI, José Luiz de Sá. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica Pathophysiological features of sporadic Alzheimer's disease. **Rev Bras Neurol**, 48 (4): 21-29, 2012
- DANYSZ W, PARSONS CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: preclinical evidence. **Int J Geriatr Psychiatry**. 2003; 18(1):23-32.
- DANYSZ, Wojciech. PARSONS, Chris G. Alzheimer's disease, b-amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine. B – searching for the connections. **British Journal of Pharmacology**, Londres, Set. 2012. 167(2): 324–352. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.02057.x.

DEGROOT, Jack. CHUSID, Joseph G. **Neuroanatomia**. 21.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994.

DODGE, Hiroko H. Functional transitions and active life expectancy associated with Alzheimer disease. **Archives of neurology**, 12 Fev. 2003. 60(2):253-9.

DUMAS Julie A. * and NEWHOUSE Paul A. The Cholinergic Hypothesis of Cognitive Aging Revisited Again: Cholinergic Functional Compensation. *Pharmacol Biochem Behav*. Author manuscript; available in PMC 2012 Aug 1.

FERNÁNDEZ, PL. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis. **Journal of Neuroinflammation**. 2014;11:48. doi:10.1186/1742-2094-11-48.

FERREIRA, Sergio T; CLARKE Julia R; BOMFIM, Theresa R; FELICE, Fernanda G De.Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. **Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association** 2014, 10 (1): S76-83

FRANCIS, Paul T. NORDBERG, Agneta. ARNOLD, Steven E. A preclinical view of cholinesterase inhibitors in neuroprotection: do they provide more than symptomatic benefits in Alzheimer's disease?. **Frontiers in aging neuroscience**, Suiça, 11, dez. 2013. 5:89.

GALIMBERTI D, SCHOONENBOOM N, SCARPINI E, SCHELTERS P (2003) Chemokines in serum and cerebrospinal fluid of Alzheimer's disease patients. **Ann Neurol** 53:547-548.

GIL, Antonio Carlos. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. SP: Atlas, 2002

GRANDI, Isabella. **Conversando com o cuidador. A doença de Alzheimer**. Belém: Grafisa, 1998.

GRUNDMAN M, DELANEY P. Antioxidant strategies for Alzheimer's disease. *Proc Nutr Soc*. 2002; 61(2):191-202.

HALLIWELL B, WHITEMAN M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?. **Br J Pharmacol**. 2004; 142(2): 231-55.

HAUSER PS, RYAN RO. **Impact of Apolipoprotein E on Alzheimer's Disease**. *Current Alzheimer research*. 2013;10(8):809-817.

HO L, PIERONI C, WINGER D, PUROHIT DP, AISEN PS, PASINETTI GM (1999) Regional distribution of cyclooxygenase-2 in the hippocampal formation in Alzheimer's disease. **J Neurosci Res** 57:295-303.

LEOPARDI, Maria Tereza, **Metodologia da pesquisa na saúde**, Florianópolis/SC UFSC 2002.

MARCUS DL, STRAFACI JA, FREEDMAN ML. Freedman, Differential neuronal expression of manganese superoxide dismutase in Alzheimer's disease. **Med Sci Monit.** 2006; 12(1):8-14.

McPHEE, S. J; GANONG, W. F. **Fisiopatologia da doença:** Uma introdução à medicina clínica. 5^a edição. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana do Brasil. 2007.

MERAZ-RÍOS MA, FRANCO-Bocanegra D, TORAL Ríos D, CAMPOS-Peña V. Early Onset Alzheimer's Disease and Oxidative Stress. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity.** 2014;2014:375968. doi:10.1155/2014/375968.

MINAYO, Maria Cecília de Souza (Org). **Pesquisa Social:** Teoria, método e criatividade. 22^a Ed. Petrópolis, RJ: Vozes, 2004.

MOORE, A.H.; O'BANION, K. Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. *Adv. Drug Del. Rev.*, 54: 1627–1656, 2002.

MORGAN Sheng, BERNARDO L. SABATINI and THOMAS C. Südhof. Synapses and Alzheimer's Disease Published in Advance April 4, 2012.

NIRANJAN R. Molecular Basis of Etiological Implications in **Alzheimer's Disease: Focus on Neuroinflammation.** *Mol Neurobiol.* 2013; 48(3):412-28.

NITRINI R, CARAMELLI P, HERRERA E Jr, BAHIA VS, CAIXETA LF et al., Of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Dis Assoc Disord.** 2004; 18(4):241-6.

PAMPLONA R, DALFO E, AYALA V, BELLMUNT MJ, PRAT J, FERRER I, PORTERO-Otin M. Proteins in human brain cortex are modified by oxidation, glycoxidation, and lipoxidation. Effects of Alzheimer disease and identification of lipoxidation targets. *J Biol Chem.* 2005; 280(22):21522-30.

PASINETTI GM, AISEN PS (1998) **Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain.** *Neuroscience*, 87:319-324.

RANG, Humphrey P. et al. **Rang & Dale farmacologia.** 7.ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2012.

RASCHETTI, Roberto. ALBANESE, Emiliano. VANACORE, Nicola. MAGGINI, marina. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. **Plos medicine**, Estados Unidos da América, 27, nov. 2007. 4(11): e338.

SAGAR H. Barage , KAILAS D. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. **Sonawane. Neuropeptides.** 24 June 2015

SAVONENKO, Alena V. MELNIKOVA, Tatiana. HIATT, Andrew. LI, Tong. WORLEY, Paul F. TRONCOSO, Juan C. WONG, Phil C. PRICE, Don L. Alzheimer's Therapeutics: Translation of Preclinical Science to Clinical Drug Development. **Neuropsychopharmacology Reviews**, 21 set 2012. 37, 261-277.

SOLITO E, SASTRE M. Microglia Function in Alzheimer's Disease. **Front Pharmacol.** 2012; 3:14.

STAHL, Stephen M. The new cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease, part 2: illustrating their mechanisms of action. **The journal of clinical psychiatry**, Estados Unidos, Nov. 2000. 61(11):813-4.

SUBBARAO KV, RICHARDSON JS, Ang LC. Autopsy samples of Alzheimer's cortex show increased peroxidation in vitro. **J Neurochem.** 1990; 55(1):342-5.

TAVARES. **Jornal Zero Hora**, Porto Alegre, nº. 822 (Caderno Vida) 4 de agosto 2007.

TORRES LL, QUAGLIO NB, SOUZA de GT, GARCIA RT, DATI LM, MOREIRA WL, LOUREIRO AP, SOUZA-Talarico de JN, SMID J, PORTO CS, BOTTINO CM, NITRINI R, BARROS SB, CAMARINI R, MARCOURAKIS T. Peripheral oxidative stress biomarkers in mild cognitive impairment and alzheimer's disease. **J Alzheimer's Dis.** 2011; 26(1):59-68.

TUPPO EE, ARIAS HR (2005) The role of inflammation in Alzheimer's disease. **Int J Biochem Cell Biol** 37:289-305.

WYSS-CORAY T (2006) Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? **Nat Med** 12:1005-1015.