

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

**FRANCIELLE MOLARI**

**ALZHEIMER:  
EVIDÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS, DIAGNÓSTICO E TERAPIA**

**CRICIÚMA, JUNHO DE 2011.**

**FRANCIELLE MOLARI**

**ALZHEIMER:  
EVIDÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS, DIAGNÓSTICO E TERAPIA**

**Monografia apresentada à Banca Examinadora  
para obtenção do Grau de Farmacêutico, no  
Curso de Farmácia da Universidade do Extremo  
Sul Catarinense, UNESC.**

**Orientador (a): Dr<sup>a</sup>. Silvia Dal Bó**

**CRICIÚMA, JUNHO DE 2011.**

**FRANCIELLE MOLARI**

**ALZHEIMER:  
EVIDÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS, DIAGNÓSTICO E TERAPIA**

Monografia aprovada pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Farmacêutico, no Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

**Criciúma, 06 de junho de 2011.**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Silvia Dal Bó - UNESC  
Orientadora

---

Prof<sup>a</sup>. MSc Indianara Reynaud Toreti - UNESC  
Membro

---

Prof. MSc Hugo Dal Pont- UNESC  
Membro

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho às pessoas mais importante da minha vida: meus pais, Ézio e Zaida, pois sem eles este trabalho e muitos dos meus sonhos não se realizariam.

Á meu esposo Rafael, minha sogra, Jussara e as minhas amigas Vanessa e Jade que confiaram no meu potencial para esta conquista. Não conquistaria nada se não estivessem vocês ao meu lado. Obrigado por estarem sempre presentes em todos os momentos da minha vida, me dando carinho, apoio, incentivo, determinação, fé e principalmente pelo Amor de vocês.

## AGRADECIMENTOS

Acima de tudo a *Deus*, pai misericordioso que sempre esta ao meu lado e por me privilegiar de exercer uma profissão magnífica.

Aos meus Pais, *Ézio* e *Zaida*, que me deram toda a estrutura para que me tornasse a pessoa que sou hoje. Pela confiança e pelo amor que me fortalece todos os dias.

À minha irmã *Cristiane*, por estar sempre presente na minha vida, e a cada dia nos tornando mais amigas.

As minhas amigas *Claudia*, *Raquel* e *Silvia* que, ao longo dessa jornada acadêmica, posso considerar como verdadeiras amigas.

Em especial agradeço minha professora *Silvia*, que foi uma orientadora extraordinária, estando sempre presente, esclarecendo as minhas dúvidas, tendo muita paciência, competência, confiança, conhecimentos e principalmente a amizade.

Ao meu esposo *Rafael* ofereço um agradecimento mais do que especial, por ter vivenciado comigo passo a passo todos os detalhes deste trabalho, ter me ajudado, durante toda a coleta, por ter me dado todo o apoio que necessitava nos momentos difíceis, todo carinho, respeito, por ter me aturado nos momentos de estresse, e por tornar minha vida cada dia mais feliz.

Agradeço meus familiares, principalmente a *Jussara*, que sempre acreditaram muito no meu trabalho e me ajudaram no que foi preciso.

Aos excelentes professores do curso, por toda dedicação, apoio e conhecimentos repartidos.

Aos colegas e amigos que conquistei durante o curso, pelos momentos de dificuldade e de alegria que passamos juntos, meu sincero agradecimento. Que toda a dedicação demonstrada durante a formação acadêmica seja amplamente recompensada.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente colaboraram para a realização deste trabalho.

**Deus me enviou a terra com uma missão, só Ele  
pode me deter, os homens nunca poderão.**

**(Bob Marley)**

## RESUMO

**MOLARI, Francielle.** Alzheimer: Evidências fisiopatológicas, diagnóstico e terapia. 2011. 33 p. Monografia do Curso de Farmácia da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC, Criciúma.

Alzheimer é uma doença que acomete pacientes idosos e esta patologia tem como principal característica a demência. A doença de Alzheimer (DA) é uma doença crônica e progressiva, onde os pacientes portadores desta patologia possuem uma perda significativa das funções cognitivas, originando uma série de complicações para o paciente. As lesões na DA são caracterizadas por placas amilóides extracelulares e emaranhados neurofibrilares intracelulares. Dados genéticos e bioquímicos suportam a hipótese que o acúmulo e agregação do peptídeo beta-amiloide (A $\beta$ ) no cérebro são os eventos iniciais e centrais na patogênese da DA. Entretanto os reais mecanismos que desencadeiam a doença ainda continuam indefinidos. Os primeiros sintomas apresentados pelos pacientes com DA, são respectivamente, dificuldade de raciocínio, confundem-se facilmente e possuem esquecimentos de fatos recentes. Com a progressão da doença o indivíduo portador da doença, começa a ter dificuldade para realizar algumas atividades diárias como, se vestir, realizar sua própria higienização e alimentar-se. Já quando a doença está nos estágios terminais, o portador de DA, perde a capacidade de ser independente, e então o paciente desenvolve sintomas psicóticos e apresenta alterações comportamentais. O diagnóstico da DA se dá através de exclusão de outras causas de demência através de exames clínicos. Porém há estudos em ensaios pré-clínicos onde se buscam técnicas recentes como a neuroimagem e fluidos biomarcadores para o diagnóstico preciso da DA em estágios iniciais da doença.

Este trabalho tem como objetivo principal realizar um levantamento sobre as informações mais recentes a respeito da doença de Alzheimer, sobre os mecanismos sugeridos para o desenvolvimento da doença, sobre novos métodos de diagnóstico e outras implicações relevantes acerca da doença de Alzheimer.

**Palavras chave:** Alzheimer; Doença neurodegenerativa; Apolipoproteína E (ApoE); Tau-hiperfosforilada; Proteína beta-amiloide (A $\beta$ ); Fluidos biomarcadores; Emaranhados neurofibrilares; Placas amilóides; Demência; Neuroimagem; Portadores; Diagnóstico;

## LISTAS DE ABREVIATURAS

AchE – Acetilcolinesterase

ACT-  $\alpha$ 1- Antiquimotripsina  $\alpha$ 1

ADRDA- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

AVD- Atividade de vida diária

ApoE – Apolipoproteína E

APP – Proteína precursora amilóide

DA – Doença de Alzheimer

ENF – Emaranhados neurofibrilares

FDA – Food and drug administration

I-AChE - Inibidores da Acetilcolinesterase

LRP1 – Receptor relacionado ao receptor LDL

MCP-1 - Proteína quimiotática de monócitos 1

MEEM – Mini-exame do estado mental

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

PN – Placas neuríticas

QV - Qualidade de Vida

RM - Ressonância Magnética

RN - Reabilitação Neuropsicológica

SNC - Sistema Nervoso Central

TNF-  $\alpha$  - Fator de necrose tumoral  $\alpha$



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01:</b> Comparação entre cérebro afetado e sadio .....	14
<b>Figura 02:</b> Comparação entre neurônios sadios e com Doença de Alzheimer.....	15
<b>Figura 03:</b> Esquema da atrofia cerebral aliada à presença de placas neuríticas .....	17
<b>Figura 04:</b> Marcadores da Doença de Alzheimer .....	24

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01:</b> Critérios para diagnósticos da Doença de Alzheimer .....	21
<b>Tabela 02:</b> Novos medicamentos em desenvolvimento para tratamento da Doença de Alzheimer, seus respectivos mecanismos de ação e fase clínica da pesquisa .....	27

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>2 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Doença de alzheimer .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1.1 <i>Caracterização da doença</i> .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1.2 <i>Fisiopatologia da doença</i> .....</b>	<b>14</b>
<b>2.1.3 <i>Sintomas</i> .....</b>	<b>21</b>
<b>2.1.4 <i>Diagnóstico</i>.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1.5 <i>Tratamento</i>.....</b>	<b>27</b>
<b>2.2 O cuidador do paciente de alzheimer .....</b>	<b>31</b>
<b>3 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>37</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) tem como forma principal a demência, é uma patologia relacionada com a idade, acometendo principalmente pessoas com mais de 60 anos de idade. A DA é uma doença neurodegenerativa crônica e progressiva, levando a uma perda significativa das funções cognitivas, o que resulta em prejuízo de aprendizado e memória, além de alterações de comportamento.

Neuropatologicamente, a DA é caracterizada por placas amilóides extracelulares e emaranhados neurofibrilares intracelulares. As placas amilóides extracelulares consistem em um depósito de pequenos filamentos denominados peptídeo beta amilóide (A $\beta$ ). Neste contexto, dados genéticos e bioquímicos suportam a hipótese que o acúmulo e agregação do A $\beta$  no cérebro são os eventos iniciais e centrais na patogênese da DA.

Os primeiros sintomas apresentados pelos pacientes com DA, são respectivamente, dificuldade de raciocínio, confundem-se facilmente e possuem esquecimentos de fatos recentes. Com a progressão da doença o indivíduo portador da doença, começa a ter dificuldade para realizar algumas atividades diárias como, se vestir, realizar sua própria higienização e alimentar-se. Já quando a doença está nos estágios terminais, o portador de DA, perde a capacidade de ser independente, desenvolvendo sintomas psicóticos e apresentando alterações comportamentais.

O diagnóstico da DA se dá através de exclusão de outras causas de demência através de exames clínicos, como por exemplo, o MEEM (mini-exame do estado mental), esse exame serve para confirmar alguns sintomas decorrentes da DA, como a orientação temporal e espacial, memória, atenção, linguagens e habilidades construtivas ajudando na identificação da doença. Também é feita a avaliação neuropsicológica que identifica os distúrbios de comportamento e o senso de percepção do paciente com DA. Entretanto o diagnóstico definitivo só é dado pela análise de placas senis, e emaranhados neurofibrilares no tecido cerebral, mas esses achados são realizados apenas após a morte do paciente. Porém há estudos em estágios pré-clínicos onde se buscam técnicas recentes como a neuroimagem e fluidos biomarcadores para um diagnóstico preciso da DA em estágios iniciais da doença.

O uso de fármacos para o tratamento da doença de Alzheimer são de extrema importância para a obtenção de retardo do aparecimento dos sintomas cognitivos, mas é importante ressaltar que estes mesmos fármacos não são curativo.

Estes fármacos são os inibidores da acetilcolinesterase, onde ocorre uma lentificação na progressão dos sintomas por uma melhora na transmissão colinérgica do cérebro. Os principais medicamentos licenciados para o tratamento da DA são a tacrina, donepezila, galantamina usadas em pacientes nos estágios leves a moderado. Já a memantina é indicada para os pacientes que se encontram nos estágios moderados a grave da doença de Alzheimer.

Observa-se que o cuidador é de grande importância na vida de um paciente com DA, pois eles desempenham um papel fundamental estabelecendo cuidados diários para o bem estar físico e emocional do portador de DA. Sugerem-se dois tipos de cuidadores, os informais e os formais, onde os cuidadores informais são aqueles que não possuem formação na área da saúde, somente aprendem como são realizados os cuidados, e desempenham as suas tarefas. Geralmente são os próprios familiares de quem irá receber o cuidado. Já os cuidadores formais, são aqueles profissionais da área da saúde, que assumem todos os cuidados deste paciente. Porém, esses cuidadores começam a desenvolver algumas desordens psicológicas com o passar do tempo, especialmente devido à sua responsabilidade sobre o bem estar do paciente, acarretando uma sobrecarga na vida deste cuidador.

As informações sobre a DA ainda são bastante especulativas e não se sabe ao certo sobre os eventos envolvidos na fisiopatologia da doença. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo geral realizar um levantamento bibliográfico sobre as características da doença de Alzheimer, principalmente sobre os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença, sobre os métodos de diagnóstico, novas abordagens terapêuticas que poderão ser empregados no tratamento da DA e outras implicações relevantes acerca desta patologia.

## **2 LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO**

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa crônica caracterizada por deterioração progressiva da função cognitiva (SLOANE *et al*, 2002). Atualmente é considerada a principal causa de demência nos países Ocidentais, sendo responsáveis por mais de 50% dos casos (HARTMAN *et al*, 2004).

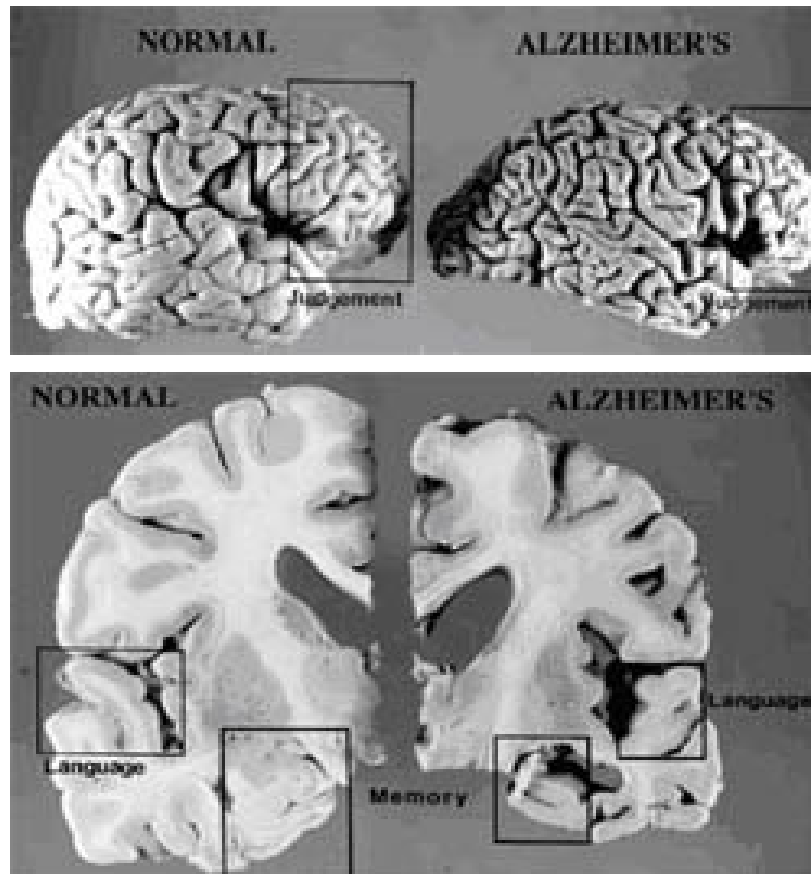
### **2.1 Doença de Alzheimer**

#### **2.1.1 Caracterização da doença**

A DA pode se manifestar a partir dos 40 anos, mas após os 60 anos de idade a incidência da doença aumenta bastante, e sua frequência aumenta consideravelmente com o envelhecimento (BRUCKI, 2006). Essa patologia é pouco elucidada, desencadeando efeitos deletérios para o paciente assim como para os familiares. Alois Alzheimer, um neuropatologista alemão que viveu entre 1864 até 1915, caracterizou essa doença através do relato de um caso, no qual um paciente, que após cinco anos de acompanhamento, passou a apresentar alucinações, amnésia, incapacidade de executar atividades motoras (apraxia), perturbação de linguagem (afasia), e impossibilidade de reconhecimento ou identificação de objetos (agnosia) (LEIBING, 1998).

#### **2.1.2 Fisiopatologia da doença**

Segundo Di Piro *et al* (2007), na DA há morte dos neurônios colinérgicos e hipocampais responsáveis pelas funções de aprendizado, memória, raciocínio, comportamento e controle emocional. Essas alterações caracterizam-se por atrofia acentuada do córtex cerebral e perda dos neurônios corticais e subcorticais. A Figura 01 apresenta um esquema representativo de dois cérebros, sendo que o cérebro da esquerda é de um paciente normal e o cérebro da direita, de um paciente com DA. Podendo assim observar a redução na massa encefálica do paciente portador de DA (GOODMAN, 2006). A presença de emaranhados neurofibrilares (ENF) e placas neuríticas (PN) é a condição necessária para caracterizar a DA.



**Figura 1:** Comparação entre cérebro afetado e sadio.  
**Fonte:** ALZHEIMERMED, Disponível em 01/06/2011.

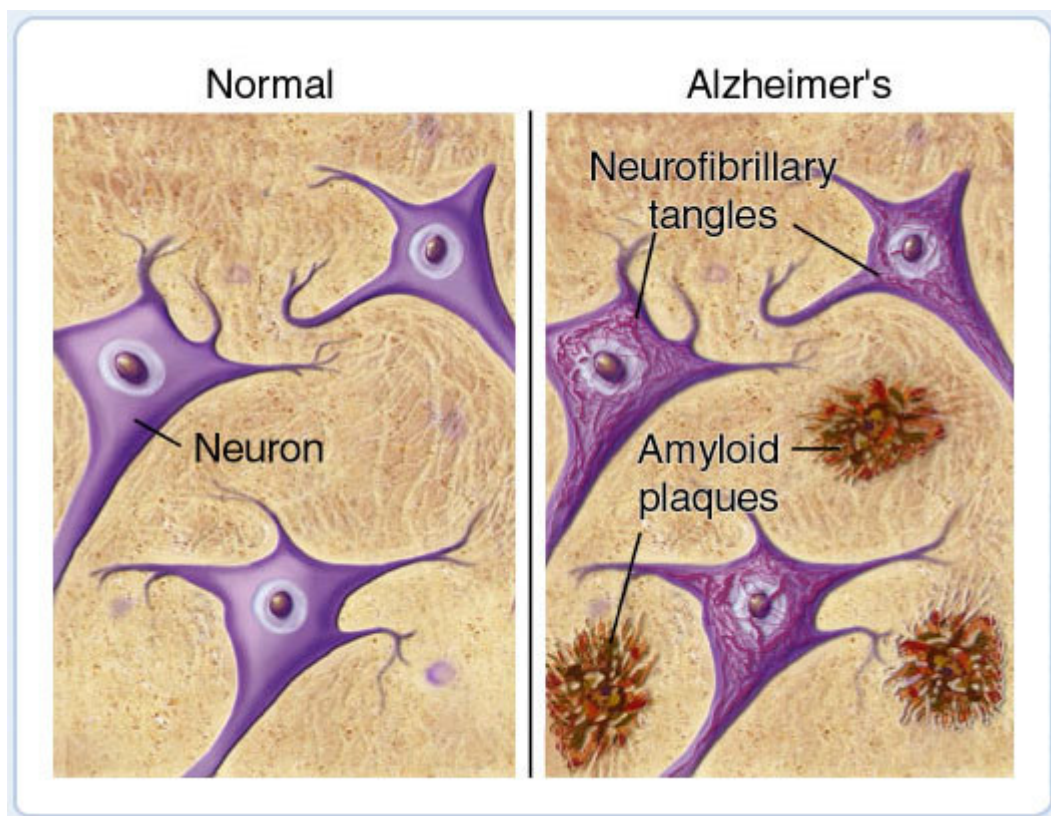
Os ENF intracelulares consistem em filamentos helicoidais pareados, formados a partir da proteína tau, que é uma proteína citosólica, encontrada predominantemente em neurônios, onde a sua função principal é manter a estabilidade e montagem dos microtúbulos presentes nos esqueletos dos axônios, sendo que a hiperfosforilação da tau leva a perda da estabilidade e rompimento desses microtúbulos, além de resultar na formação dos emaranhados neurofibrilares (PERRIN *et al*, 2009).

As PN, também chamadas de placas amilóides ou senis, localizada no espaço extracelular, consistem de um agregado de pequenos filamentos denominados de peptídeos  $\beta$ -amilóide. A deposição de  $A\beta$  interneuronal pode iniciar o processo de formação das placas amilóides (Di PIRO *et al*, 2007).

O  $A\beta$  é originado do metabolismo da proteína precursora amilóide (APP), pela atividade das enzimas  $\alpha$ -secretase,  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase. Essas proteínas  $A\beta$  podem ser originadas no cérebro, líquido cefalorraquidiano e no plasma, estando presentes em baixas concentrações. Ele pode apresentar estruturas que variam de

38 a 43 aminoácidos, dependendo de qual enzima secretase realizou a proteólise. Entre essas formas, se encontram a A $\beta$ 40 que normalmente aparece em grande quantidade no cérebro e parece ter atividade microbicida; porém, a A $\beta$ 42 é a mais importante no contexto da DA, pois é responsável pela formação das placas neuríticas. Ela é fundamental para a hipótese de Doença de Alzheimer, ou seja, a proteína A $\beta$  pode ser um marcador químico muito útil para a detecção da DA, já que as concentrações da A $\beta$ 42 no fluido cerebrospinal são reduzidas em pacientes portadores da DA (PERRIN *et al* 2009).

Em termos neuropatológicos, os principais achados histopatológicos da DA são perdas neuronais, presença de placas neuríticas (constituídas por depósitos extracelulares de proteínas beta-amilóide), e emaranhados neurofibrilares intraneuronais (compostos por filamentos de uma forma fosforilada da proteína tau) (Figura 02). Portanto, existem alguns marcadores fisiopatológicos que possuem uma importância relevante para o desenvolvimento da DA. No entanto são crescentes as evidências de outros mecanismos relevantes, que incluem o estresse oxidativo, a neuroinflamação e a disfunção mitocondrial (MATTSSON *et al*, 2009).



**Figura 02:** Comparação entre neurônio sadio e com DA  
**Fonte:** Alzheimer's Disease Research, Acesso em 01/06/2011.

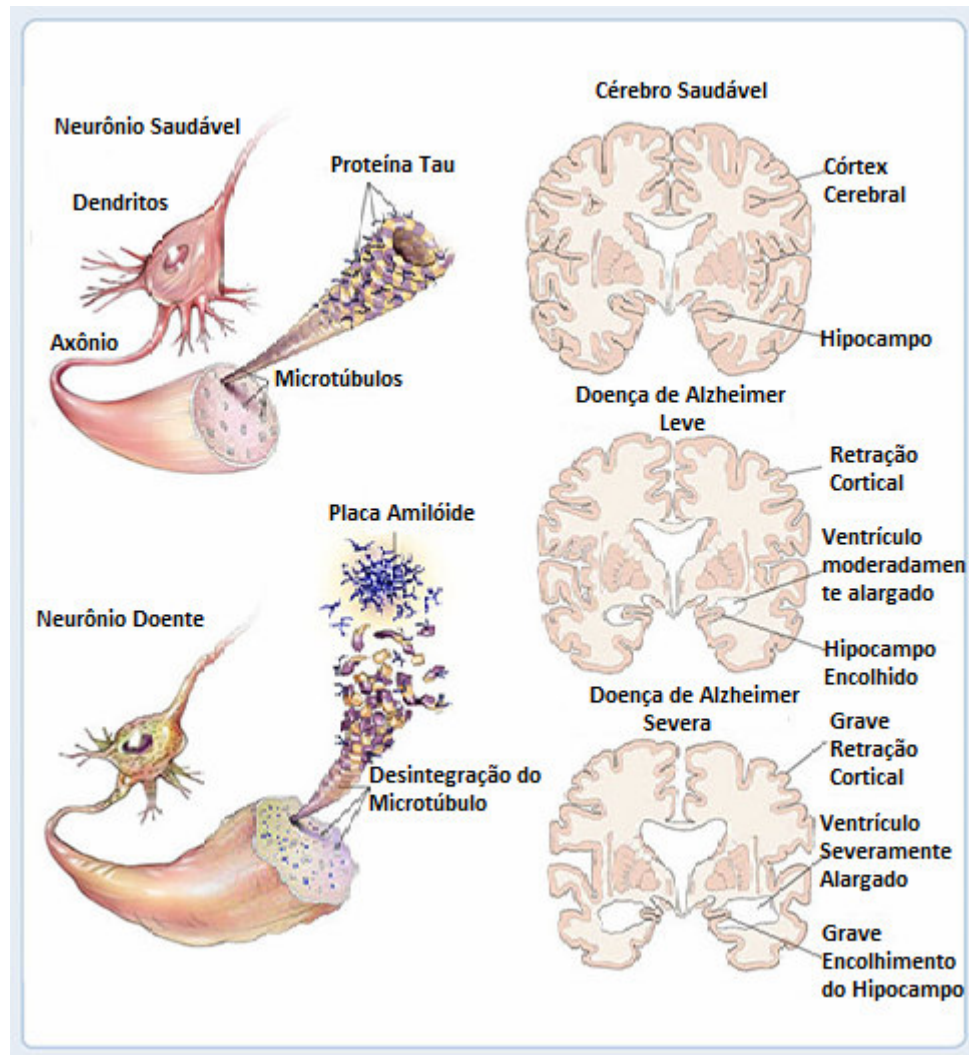


Existem evidências do componente genético no desenvolvimento da doença de Alzheimer. Um dos fatores ditos como predisponentes para o desenvolvimento da doença é a existência de um tipo específico de apolipoproteína E (ApoE), que é a principal apolipoproteína carregadora de colesterol para o cérebro. Nos seres humanos a ApoE se encontram em alelos diferentes, onde são representados por alelos polimórficos ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  e  $\epsilon 4$ ) que geram seis genótipos diferentes, que são eles ( $\epsilon 2/\epsilon 2$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 3$ ,  $\epsilon 3/\epsilon 4$  e  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ). O alelo  $\epsilon 4$  aparece aproximadamente em 40% dos portadores com DA. Os pacientes que possuem esse alelo apresentam maiores chances de possuir a DA, do que aqueles pacientes que não apresentam o alelo. No entanto, esses alelos  $\epsilon 4$  geralmente influenciam a doença em pacientes entre 60 à 70 anos de idade, período com maior risco da doença de Alzheimer (BU G, 2009).

As ApoE humana são constituídas de 299 resíduos de aminoácidos, sendo que elas possuem um domínio amino terminal e carboxil terminal independentes, no qual unem-se a uma região flexível. A interação com os receptores da ApoE ocorre na região do domínio N-terminal, enquanto a região que faz a ligação dos peptídeos estão no domínio C-terminal. As apolipoproteínas possuem três isoformas, que são as seguintes: ApoE2, ApoE3 e ApoE4. Essas três isoformas alteram a estrutura da proteína em apenas dois aminoácidos, e isso gera uma influência entre a capacidade de carrear lipídios e na interação com os seus receptores. A ApoE2 faz o transporte de lipídios de maneira menos eficiente e sua presença está em associação com a hiperlipoproteinemia do tipo III. Já a ApoE4 está em associação com o risco de doenças cardiovasculares, por ter uma maior afinidade de se ligar a lipoproteínas de alta densidade (BU G, 2009)

As ApoE ligam-se ao um grupo de receptores conhecidos como receptores da família LDLr, sendo que o protótipo desta família é o receptor LDL, o qual é o principal receptor da homeostase do colesterol. O mau funcionamento desses receptores causa aumento na quantidade de LDL no plasma o que pode ocasionar hipercolesterolemia e aterosclerose (BU G, 2009). Além dos receptores LDLr, outros receptores, como o LRP1, também são responsáveis por ligar a ApoE. Especificamente, os receptores LRP1 apresentam um papel importante na transmissão sináptica e função motora no SNC. Existem fortes indícios que há um

envolvimento da hipercolesterolemia, da presença da ApoE4 e de receptores de LDL e LRP1 alterados no desenvolvimento da DA.



**Figura 3:** Esquema da atrofia cerebral aliada à presença de placas neuríticas.

**Fonte:** Alzheimer's Disease Research, acesso em 01/06/2011.

Estima-se que os principais receptores metabólicos da ApoE no cérebro são o LDLr e LRP1, onde com a deleção do gene desses receptores no cérebro causam um aumento significativo dos níveis de ApoE no parênquima cerebral e no líquido cefalorraquidiano, causando assim uma deficiência no metabolismo da ApoE. Apesar desses receptores, LDLr e LRP1, apresentam papéis igualmente importantes no metabolismo cerebral da ApoE, há uma diferença relevante nos seus

papeis: 1) O LRP1 é expresso em grandes quantidades nos neurônios e expresso em pequenas quantidades na glia. Já o LDLr é mais proeminente nas células da glia do que nos neurônios. 2) A deleção do receptor LRP1 no cérebro de camundongos parece reduzir os níveis de colesterol no cérebro, enquanto que o mesmo não é verdade para o LDLr. 3) As partículas de ApoE que são secretadas por astrócitos possuem uma maior afinidade com o receptor LDLr do que pelos receptores LRP1, e partículas de ApoE enriquecidas com lipídios se ligam mais facilmente em receptores LRP1 (BU G, 2009).

Os eventos centrais na patogênese da DA são a oligomerização, o acúmulo e deposição de A $\beta$  em determinadas regiões cerebrais. Os níveis de proteína A $\beta$  estão relacionados ao aumento da sua produção ou diminuição na sua eliminação ou ambos os processos. Existem evidências de que a ApoE participa de todos esses processos. Os receptores da ApoE (LDLr e LRP1) ligam-se com a APP e modulam o seu tráfego para o interior do neurônio e para que aconteça a clivagem em proteína A $\beta$ . O aceleração da endocitose da APP e o processamento para A $\beta$ , esta relacionada com a alta taxa de endocitose promovida pelo receptor LRP1 (BU G, 2009).

Existem duas vias por onde ocorre a eliminação de proteína A $\beta$  no cérebro. Uma desta via é a depuração mediadas por receptores presentes nas células no parênquima cerebral (micróglia, astrócitos e neurônios), que ao longo da via de drenagem do fluído intersticial, retiram as proteínas A $\beta$  através da barreira hematoencefálica. A outra via de eliminação ocorre através da degradação proteolítica mediada por endopeptidases. A depuração do A $\beta$  no cérebro é mediada pelos seguintes receptores: ApoE, LRP1, LDLr e VLDLr, onde os quais são amplamente expressos nos neurônios, astrócitos e micróglia do parênquima cerebral, e também nas células endoteliais, músculo liso da barreira hematoencefálica e nas artérias cerebrais. Porém, a ApoE, assim como o receptor LRP1, são encontradas nas placas amilóides (BU G, 2009). Além disso, as proteínas A $\beta$  modulam a ligação da APOE nos seus receptores. Então, a proteína A $\beta$  podem interferir na função normal do metabolismo lipídico da ApoE no cérebro, contribuindo assim para a patogênese da doença de Alzheimer (BU G, 2009).

Os distúrbios neuroquímicos associados a DA tem sido estudados significativamente. A análise direta das concentrações dos neurotransmissores no córtex cerebral demonstra redução dos mesmos correspondendo à perda neuronal.

A base anatômica da deficiência colinérgica é a atrofia e a degeneração dos neurônios colinérgicos subcorticais que fornecem inervação colinérgica para todo o córtex cerebral. Este neurotransmissor é especialmente importante, pois é o maior responsável pela formação da memória e do aprendizado. Além disso, nesta patologia há destruição não apenas dos neurônios colinérgicos, mas também das células corticais e hipocâmpais que recebem estímulos colinérgicos. Entretanto, a DA promove a degeneração de vários outros sistemas de neurotransmissores, como serotonina, glutamato e neuropeptídeos. (GOODMAN *et al*, 2006).

### 2.1.3 Sintomas

Os primeiros sintomas da DA aparecem usualmente após os 65 anos de idade. Nos estágios iniciais o paciente demonstra dificuldade em pensar com clareza, tende a cometer lapsos e se confundir facilmente, observa-se tendência ao esquecimento de fatos recentes e dificuldade para registrar novas informações. À medida que a doença progride o paciente passa a ter dificuldades para desempenhar tarefas mais simples, como se vestir, cuidar da sua própria higiene, e alimentar-se. Na doença mais avançada, o paciente acaba de perder a capacidade de viver de modo independente, e o quadro se agrava quando o paciente desenvolve sintomas psicóticos ou alterações comportamentais (FORLENZA *et al*, 2005).

Caramelli *et al* (2002) afirmam que os primeiros sintomas da DA é usualmente o declínio da memória, sobretudo para fatos recentes (memória episódica), desorientação espacial (sintomas esses que se instalam de forma insidiosa), alterações de linguagem, distúrbios de planejamentos (função executivas) e de habilidades visuoespaciais que surgem com a piora do quadro. A sintomatologia psicótica (como idéias delirantes e alucinações) é habitualmente mais comum nos pacientes mais idosos.

Os primeiros sintomas da DA, são os que causam maior frustração ao portador da doença, devido aos déficits de memória, incapacidade de realização de tarefas, afetando de certo modo a atividade de vida diária (AVD) e conseqüentemente causando prejuízos na qualidade de vida (QV) deste paciente (AVILA R, 2003).

Já para Di Piro *et al*, (2007) os sintomas são classificados em três classes: cognitivos, Não-cognitivos e funcionais. Cognitivo significa a perda de memória, afasia, apraxia, agnosia, desorientação (déficit na percepção de tempo,

incapacidade de reconhecer pessoas conhecidas) e déficit na função executiva. Os não-cognitivos têm como sintomas a depressão, sintomas psicóticos (alucinações), distúrbios comportamentais (agressão verbal e física, hiperatividade motora, atividades repetitivas). Os funcionais, por sua vez, estão relacionados com a incapacidade de cuidar de si mesmo.

#### **2.1.4 Diagnóstico**

O diagnóstico da DA é caracterizada por um processo de exclusão, o diagnóstico definitivo só é possível pelo exame neuropatológico, pela observação das placas senis e os emaranhados neurofibrilares no tecido cerebral *post-mortem* (HARTMANN *et al*, 2004), ou seja, com o paciente ainda vivo, é impossível realizar o diagnóstico preciso, especialmente nos períodos iniciais da doença. As alterações histopatológicas observadas *pós-mortem* incluem perda neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e degenerações sinápticas intensas (FORLENZA, *et al*, 2005). Os critérios de McKhan *et al* (NINCDS-ADRDA), estabelecem que o diagnóstico de demência deve ser estabelecido por exame clínico, documentado pelo Mini-Exame do Estado Mental ou exames similares e confirmado por avaliação neuropsicológica, havendo necessidade de déficit progressivo de memória e de pelo menos uma outra função cognitiva. A presença de comprometimento da memória é essencial para o diagnóstico de DA provável (NITRINI *et al*, 2005). Alguns critérios são essenciais para que se obtenha um diagnóstico aceitável de doença de Alzheimer, como mostra a Tabela 1

**Tabela 1:** Critérios para diagnóstico para Doença de Alzheimer.

Demência de Alzheimer provável
<p>I. Critérios</p> <p>I. Demência estabelecida por exame clínico.</p> <p>a) Documentado pelo Mini-Exame do Estado Mental ou similar;  b) Confirmado por avaliação neuropsicológica.</p> <p>2. Déficit em duas ou mais áreas da cognição.  3. Piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas.  4. Sem distúrbio da consciência.  5. Início entre 40 e 90 anos de idade.  6. Ausência de doenças sistemáticas ou cerebrais que poderiam provocar déficit progressivo da memória e cognição.</p> <p>II. Dados de Suporte</p> <p>1. Deterioração progressiva de funções cognitivas específicas como linguagem, habilidades motoras e perceptuais;  2. Atividades de vida diária comprometida;  3. História familiar de desordem semelhante;  4. Análise de LCR normal, alterações não-específicas no EEG e evidência de atrofia cerebral na tomografia computadorizada.</p> <p>III. Compatível com:</p> <p>1. Ocorrência de platôs no curso da doença;  2. Sintomas associados como alteração do comportamento, distúrbio do sono e perda de peso;  3. Outras anormalidades neurológicas em alguns como sinais motores (hipertonia, mioclonias, alteração da marcha na fase avançada da doença);  4. Crises convulsivas na fase avançada da doença;  5. Tomografia computadorizada normal para a idade.</p> <p>IV. Quadros que tornam o diagnóstico improvável</p> <p>1. Início súbito, apoplético;  2. Sinais neurológicos focais;  3. Distúrbio de marcha ou crises convulsivas no início ou precocemente no curso da doença.</p> <p>Demência de Alzheimer possível</p> <p>V. Critérios</p>

Fonte: APRAHAMIAN *et al*, 2009

Para MUCKE (2009), o diagnóstico da DA implica em imagens de ressonância magnética do encolhimento do cérebro em regiões específicas, tais como as regiões envolvidas na aprendizagem e memória, e também com a diminuição de absorção de glicose e o aumento da absorção radioligantes que detectam anomalias nos depósitos de proteínas amilóides. Entretanto, entre as anormalidades que

observamos no líquido cefalorraquidiano, encontramos baixas concentrações de A $\beta$  e com um aumento significativo de proteína tau.

Técnicas avançadas para o diagnóstico da doença de Alzheimer utilizam fluídos biomarcadores que apontam a detecção da DA em estágios iniciais. Estes testes estão em fase de ensaios pré-clínicos. Nos estágios iniciais da doença, ocorre o acúmulo de A $\beta$ 42 que forma placas de amilóides em indivíduos não demenciado, sendo que com exames de neuroimagem pode-se medir as alterações das funções cerebrais, tais como: atrofia no cérebro, formação de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares, que podem ser fundamentais para um diagnóstico ou prognóstico durante essa fase da doença. Essas alterações podem ser facilmente diagnosticadas por ressonância magnética (RM), ou seja, por imagens radiológicas (PERRIN *et al*, 2009). Então a utilização de RM com alta resolução facilita a visualização das regiões lesionadas pela DA, onde se evidencia o aparecimento dessas lesões principalmente da região hipocampal, córtex entorrial, onde são apresentadas as alterações neuropatológicas mais recentes no processo evolutivo da DA (APRAHAMIAN *et al*, 2009). No entanto os exames bioquímicos do líquido-cefalorrádiano também podem ser usados para detectar a DA, onde se encontram uma concentração reduzida A $\beta$ 42 no líquido, fornecendo assim evidências concretas para a tal patologia. Esses marcadores são de extrema importância, pois eles permitem identificar e monitorar a doença de Alzheimer antes mesmo do início das disfunções cognitivas no cérebro, sugerindo assim um prognóstico desta patologia (PERRIN *et al*, 2009).

Porém, a utilização desses biomarcadores como método diagnóstico único da doença são os menos fidedignos, pois em alguns casos eles não se encontram em concentrações elevadas para detecção consistente em indivíduos com Alzheimer (PERRIN *et al*, 2009) .

Como biomarcadores no líquido cefalorraquidiano a A $\beta$ 42 em conjunto com a Tau fosforilada podem ser de grande utilidade para avaliar o prognóstico da doença e também os prejuízos cognitivos leve da demência caracterizada pela doença de Alzheimer. Esses biomarcadores permitem monitorar a evolução clínica e até mesmo prever a progressão da doença durante todo o seu tratamento, sendo que a fisiopatologia desta doença requer o envolvimento de alguns processos como: a deposição de A $\beta$  e formação dos emaranhados neurofibrilares, onde a A $\beta$  pode formar oligômeros, devido à liberação de monômeros, que são citotóxicos, sendo

que a formação desses oligômeros e de depósitos de amiloide ativam as células micróglias e migram para as placas neuríticas. No entanto, o metabolismo do cérebro sofre uma modificação, A $\beta$  depositam-se nas paredes dos vasos, sendo que essas mudanças podem representar possíveis alvos terapêuticos causando assim, uma alteração na composição do líquido cefalorraquidiano e no plasma (PERRIN *et al*, 2009).

Existem novos marcadores sendo descobertos que podem ser possíveis mecanismos de diagnóstico para a doença. Entre estes marcadores encontramos:

**a)** Tau hiperfosforilada: como dito anteriormente, a proteína Tau hiperfosforilada forma os emaranhados neurofibrilares causando assim a despolimerização dos microtúbulos, conseqüentemente, causando uma inibição do transporte pelos axônios e promovendo danos nas funções dos neurônios (PERRIN *et al*, 2009).

**b)** Tau fosforilada: descrita anteriormente, a tau fosforilada é uma proteína citosólica, que encontra-se nos neurônios, cuja função é regular a estabilidade dos microtúbulos nos esqueletos dos axônios (PERRIN *et al*, 2009).

**c)** Neurofilamentos proteína luz: Os neurofilamentos da proteína luz, são devidamente encontrados em axônios amielizados, onde estendem-se subcorticalmente, aumentando assim os danos corticais e a degeneração, como ocorre na doença de Alzheimer (MATTSSON *et al*, 2009)

**d)** ACT-  $\alpha$ 1: Antiquimotripsina  $\alpha$ 1 (MATTSSON *et al*, 2009).

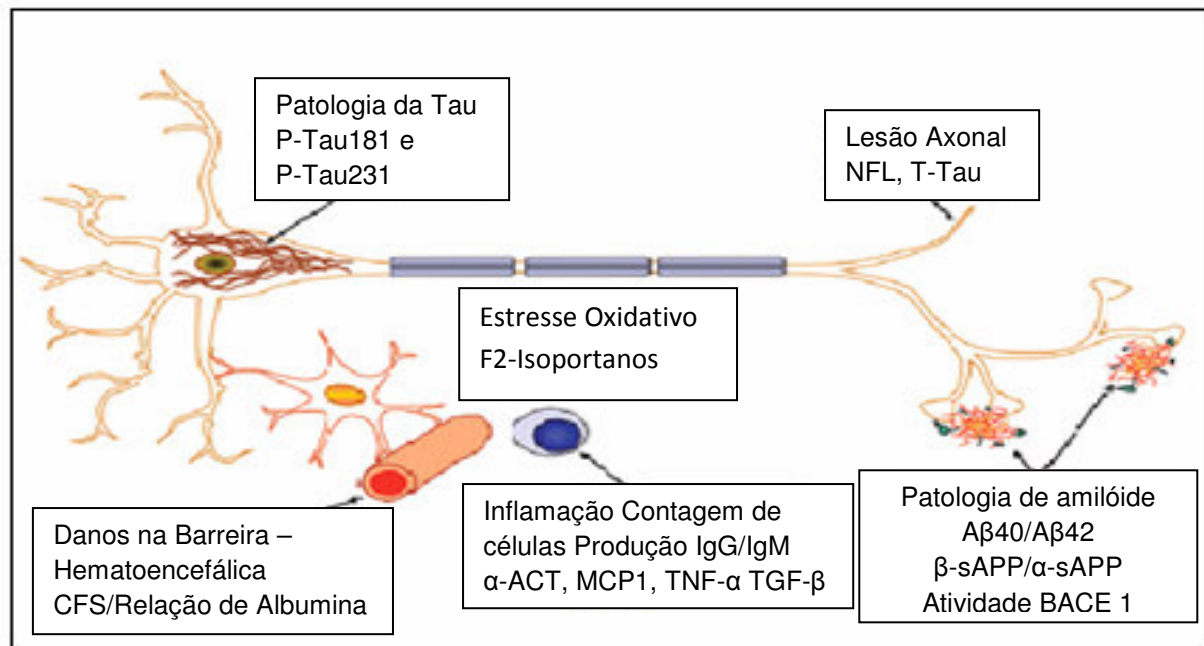
**e)** MCP-1: Proteína quimiotática de monócitos 1, é um marcador inflamatório preditivo, ou seja, é um marcador inespecífico para a detecção da DA (MATTSSON *et al*, 2009).

**f)** TNF-  $\alpha$ : Fator de necrose tumoral  $\alpha$ ; é um marcador inflamatório preditivo, ou seja, é um marcador inespecífico para a detecção da DA (MATTSSON, *et al*, 2009).

**g)**  $\beta$ -amilóide: As beta-amilóides são peptídios oriúndos da proteína percussora amilóide (APP), que possuem sua origem no cérebro, líquido cefalorraquidiano e no plasma, sendo este um marcador útil para a detecção da doença, facilitando o diagnóstico (PERRIN *et al*, 2009).

Todos estes marcadores também são encontrados no neurônio acometido pela doença (Figura 4)





**Figura 4:** Marcadores da DA  
**Fonte:** MATTSSON *et al* (2009)

### 2.1.5 Tratamento

Estudos afirmam que não existe um tratamento curativo ou que reverterá deterioração causada pela doença de Alzheimer, mas existem as opções disponíveis que visam retardar ou estabilizar a evolução dos sintomas cognitivos da doença, utilizando fármacos específicos, sendo que muitos pacientes não se enquadram neste processo, pois pode ocorrer a piora do quadro clínico da doença, mesmo utilizando esses fármacos (BRUCKI, 2006).

Antigamente o tratamento da DA era apenas de apoio, fornecendo condições de segurança em um ambiente propício ao portador da doença, educação e apoio familiar. Embora estas estratégias auxiliem no tratamento da DA, atualmente os fármacos são necessários, não apenas devido aos problemas comportamentais, mas também para retardar os sintomas apresentados na doença (SLOANE *et al*, 2002).

Algumas intervenções não medicamentosas têm sido apresentadas em estudos, onde se obtêm resultados positivos quando se trata de uma doença como a DA, que consiste em reabilitação neuropsicológica (RN), onde essa reabilitação é um processo que tem como objetivo minimizar os problemas cognitivos ocasionados pelas lesões da DA. Desta forma a RN é um processo realizado por meios de bem

estar psicológico, habilidades em atividade de vida diária (AVD) e do relacionamento social, ou seja, a RN é tratamento biopsicossocial que envolve pacientes com DA, ajudando-os na melhora significativa das funções cognitivas e nas alterações físicas. Dados indicam que pacientes que foram submetidos a RN associada aos medicamentos anticolinesterásicos conquistam uma melhora significativa nos sintomas cognitivos, tendo uma melhora na sua independência e conseqüentemente na sua qualidade de vida (QV) (AVILA R, 2003).

Goodman *et al* (2006) afirmaram que a abordagem principal do tratamento da DA tem envolvido tentativas de melhorar a função colinérgica do cérebro, com o uso de inibidores da acetilcolinesterase (AChE), que é a enzima catabólica da acetilcolina. Exemplo disso, a fisostigmina que é um inibidor reversível da AChE de ação rápida, que produz respostas mais favoráveis, e demonstram melhoras suaves na memória depois dos tratamentos dos pacientes com DA, no entanto, o uso desse fármaco tem sido limitado, devido a sua tendência de causar hiperatividade colinérgica sistêmica com suas doses terapêuticas. Estudos afirmam que os anticolinesterásicos diminuem o avanço dos sintomas cognitivos, visando melhorar a deficiência cognitiva. Os acetilcolinesterásicos são inibidores da acetilcolinesterase (I-AChE), que são as principais drogas licenciadas para o tratamento específico da DA. Os I-AChE podem ser classificados com base na duração da inibição da colinesterase. Os exemplos de anticolinesterásicos mais utilizados atualmente são:

**a)** Tacrina: foi o primeiro inibidor da colinesterase aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da DA, demonstra efeitos moderados, que são mais significativos nos efeitos dos sintomas de intensidade leve a moderada, porém o seu uso tem sido limitado, pois como efeito colateral causa hepatotoxicidade forçando assim os pacientes abandonar o tratamento. Este fármaco também inibe a butirilcolinesterase, que este envolvida na maturação das placas neuríticas, e essa inibição podem causar alguns benefícios adicionais para o tratamento da doença de Alzheimer (BRASIL, 2006).

**b)** Donepezila: é um derivado da piperidina que inibe seletivamente a acetilcolinesterase, acredita-se que causa menos efeitos colaterais periféricos (náusea, vômitos, diarreia). Foi aprovada para o tratamento de déficits cognitivos na DA leve a moderada (DiPIRO *et al*, 2007). Este fármaco possui excreção renal e metabolismo hepático, porém não apresentam efeitos hepatotóxicos. A donepezila não altera o mecanismo de ação de outros fármacos, mas podem ter seu

mecanismo de ação influenciado se utilizado com outros fármacos que utilizam o sistema enzimático de degradação, como por exemplo, a teofilina e a cimetidina (BRUCKI, 2006).

**c)** Galantamina: é um inibidor da colinesterase que age também como agonista do receptor nicotínico, o fármaco produz ligeira melhora cognitiva. Os efeitos colaterais são náuseas, vômitos, diarreia, dor de cabeça e tontura (DIPIRO *et al*, 2007).

**d)** Uma estratégia alternativa para o tratamento da DA é o uso de memantina, um antagonista dos receptores de NMDA-glutamato, que apresentam alterados nesta patologia. Ela produz bloqueio da utilização dos receptores do NMDA. Nos pacientes com DA moderada a grave, o uso de memantina esta associada à redução da taxa de deterioração clínica (GOODMAN *et al*, 2006). Também é capaz de realizar o bloqueio dos efeitos do glutamato, regularizando assim a atividade neuronal excessiva (BRUCKI, 2006). Este fármaco também possui uma ação neuroprotetora contra a ativação excitotóxica dos receptores glutaminérgicos, sendo que o glutamato é um neurotransmissor excitatório cerebral em regiões ligadas às funções cognitivas e a memória, tais como na região do hipocampo e córtex temporal. Portanto, o glutamato age como excitotoxina promovendo a morte neuronal, e então as regiões corticais e subcorticais do cérebro que possuem neurônios e seus respectivos neurotransmissores de glutamato sofrem perdas funcionais e estruturais para a evolução desta patologia (FORLENZA, 2005).

Em contrapartida sugere-se que uma boa qualidade de vida, mediada por uma alimentação saudável e equilibrada seguida por atividades físicas podem contribuir no tratamento da DA, pois diminuem as chances do indivíduo portador da doença vir a ter altos níveis de colesterol e conseqüentemente, obter aumento na pressão arterial. Já os pacientes que fazem atividade física regularmente conseguem ter um aumento nos fatores de crescimento nos centros de memória no cérebro, podendo retardar o aparecimento da doença de Alzheimer (MUCKE, 2009).

Estudos afirmam que existem possíveis alvos terapêuticos para o tratamento da doença de Alzheimer. A ApoE possui uma grande importância para que se obtenha esses efeitos terapêuticos, estima-se que a isoforma ApoE4 é um forte risco para a DA. No entanto, o envolvimento da ApoE na patogenicidade desta doença depende de isoformas da ApoE, do estágio da doença e da presença de outras formas fisiológicas da doença (MUCKE, 2009).

Além disso, pesquisas estão sendo feitas para descobrir novos medicamentos para tratar a doença. Estes novos medicamentos foram desenvolvidos com base nas descobertas sobre a fisiopatologia da doença e já está em fase de pesquisa clínica em humanos, o que é muito importante. É claro que muitos deles podem não alcançar a aprovação, mas podem ser importantes para servir de estrutura para a descoberta de outros medicamentos. Alguns destes novos medicamentos estão listados na tabela 02.

**Tabela 02:** Novos medicamentos em desenvolvimento para o tratamento da DA, seus respectivos mecanismos de ação e fase de pesquisa clínica.

<b>Ensaio clínico em andamento para tratar a doença de ALZHEIMER</b>		
<b>Abordagem ou droga</b>	<b>Mecanismo de ação proposto</b>	<b>Fase</b>
Inibição da $\beta$ -secretase	Diminui a formação de A $\beta$ da proteína precursora de amilóide	II
Inibição da $\gamma$ -secretase	Diminui a formação de A $\beta$ da proteína precursora de amilóide	II/III
A imunização ativa com peptídeos A $\beta$	Gera anticorpos anti-A $\beta$ que interagem com A $\beta$ e removê-lo do cérebro por mecanismos de limpeza (ainda incompreendidos).	II
A imunização passiva com anticorpos anti-A $\beta$	Os anticorpos interagem com A $\beta$ e removê-lo do cérebro incerto mecanismos de limpeza	III
Imunoglobulinas endovenosas <i>in bolus</i>	Pode aumentar a depuração de A $\beta$ e outras proteínas prejudiciais do cérebro, pode diminuir processos inflamatórios prejudiciais.	III
Scyllo-inositol	Diminui a formação e estabilidade dos patogênicos agregados de proteínas A $\beta$	II
Latrepirdina	Impede a disfunção mitocondrial	III
Estimulação da sinalização da insulina	Impede a hiperglicemia; pode superar a resistência à insulina no cérebro	II
Modulador seletivo do Receptor de estrogênio	Promove efeitos neuroprotetores do estrogênio sem suscitar seus efeitos nocivos	II
Neurotróficos e neuroproteção	Estimular fatores neurotróficos e vias antioxidante ou vias metabólicas que protegem	II

	contra a excitotoxicidade.	
--	----------------------------	--

Fonte: adaptado de MUCKE L. (2009).

## 2.2 O Cuidador do Paciente de Alzheimer

A DA está inserida como forma de demência que afeta o idoso e compromete sua integridade física, mental e social. Diante desse cenário surge o papel do cuidador, que na medida em que aparecem as dificuldades cotidianas de uma nova realidade, passam a ter um papel essencial quando é exigida a tomada de decisões e a incorporação de atividades que passam a ser de sua inteira responsabilidade (LUZARDO *et al*, 2006). Neste sentido, segundo Grandi (1998), o cuidador de um paciente com DA necessita de uma orientação profissional adequada sobre a doença e as alterações que ocorrem na vida do mesmo.

Para Scazufca (2000), o cuidador desempenha não apenas atividades relacionadas ao bem-estar físico e pessoal do idoso, mas também passa a ter restrições em relação a sua própria vida. Sendo assim, o cuidador acaba tendo que lidar com um maior isolamento social, falta de tempo para si próprio e para o contato com amigos e outros familiares, com possíveis interrupções profissionais, e falta de tempo para o lazer. Os cuidadores se deparam com numerosos fatores, que incluem a aceitação do diagnóstico, lidar com um stress cada vez maior desencadeado pelos cuidados com o paciente portador da DA, com isso, o cuidador fica vulnerável a doenças físicas, depressão, perda de peso, insônia, e com isso acabam abusando de medicamentos psicotrópicos (CALDEIRA *et al*, 2004).

Grandi (1998) define o cuidador como formal e informal. O cuidador formal é aquele que assume a principal responsabilidade, quanto aos cuidados e que tem formação profissional para tanto. O cuidador informal é aquela pessoa sem formação na área da saúde que apreende e desempenha cuidados, é alguém da família, que esta cuidando de um ente familiar e que assume tal compromisso.

Os estudos afirmam que o cuidado com o paciente de DA pode ser uma experiência devastadora levando a piora da qualidade de vida do cuidador. Pode-se observar a avaliação da qualidade de vida negativa em cuidadores de portadores de DA. A importância dos profissionais de saúde esclarecendo os aspectos da

qualidade de vida desses cuidadores ajuda a direcionar estratégias para a melhora e a manutenção da qualidade de vida desses indivíduos (ARAÚJO *et al*, 2008).

Diante deste contexto, percebe-se a importância do tratamento, não só para os portadores de Alzheimer, mas também para os cuidadores, tendo assim uma melhora na qualidade de vida do cuidador, conseqüentemente, um melhor cuidado para o paciente da DA.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento de dados sobre a doença de Alzheimer. Foi realizado pesquisas em bancos de dados para obter uma percepção geral desta patologia.

Estabelece-se que a Doença de Alzheimer é consideravelmente grave, que acomete principalmente idoso, na forma de demência, afetando assim a perspectiva de vida do paciente e juntamente atingindo a qualidade de vida de seus familiares e cuidadores.

Ainda é obscura a causa e a profilaxia da doença, mas estudos e pesquisas estão sendo desenvolvidas para que haja uma resposta concreta sobre esses determinados fatores. Já podemos salientar que o prognóstico e diagnóstico da DA estão em evidências para novos estudos, pois estima-se que há possibilidade da realização de um prognóstico com o uso de marcadores bioquímicos para a detecção da DA e possivelmente um diagnóstico concreto.

É essencial ressaltar a importância dos cuidadores na vida destes idosos, no qual se responsabilizam pelo total cuidado deste paciente. Esses cuidadores limitam a sua vida social e até profissional para dedicar-se integralmente aos cuidados do doente, tendo sua saúde física e mental prejudicada devido à intensa carga horária de dedicação prestada ao mesmo. É necessário que esses cuidadores recebam orientações de profissionais da área da saúde com conhecimentos relacionados à doença e orientações de como se relacionar com esses portadores, resultando na melhora de sua qualidade de vida.

Conclui-se que este trabalho representa uma forma de estudo e conhecimento sobre a doença de Alzheimer e a responsabilidade dos cuidadores com os pacientes afetados por tal patologia, mostrando evidências fisiopatológicas, diagnóstico, prognóstico e seus possíveis tratamentos. Porém essas evidências ainda estão sendo elucidadas para proporcionar informações sobre a patogenicidade desta doença. Vale ressaltar que as pesquisas estão sendo desenvolvidas para que se obtenha um avanço significativo em relação a Doença de Alzheimer.

## REFERÊNCIAS

Alzheimer's Disease Research. Disponível em:

<http://www.ahaf.org/alzheimers/about/understanding/plaques-and-tangles.html>

Acesso em 24/04/2011.

Alzheimermed. Disponível em:

[http://www.alzheimermed.com.br/m3.asp?cod\\_pagina=1014](http://www.alzheimermed.com.br/m3.asp?cod_pagina=1014) Acesso em 24/04/2011.

APRAHAMIAN I.; MARTINELLI J. E.; YASSUDA, M. S. **Doença de Alzheimer: Revisão de epidemiologia e diagnóstico.** Rev. Bras. Clin. Med., 2009 7:27-35

ARAÚJO, F. S.; ROQUE, F. P.; PAULA, J. A. **Qualidade de vida em cuidadores de idosos portadores de demência de Alzheimer.** Maceió, 2008.

AVILA, R. **Resultados de Reabilitação neuropsicológicas em pacientes com doença de Alzheimer leve.** Rev. Psiq. Clin. 30(4):139-143,2003

BRASIL, W. D. **Atuação farmacêutica na doença de Alzheimer.** Revista Racine, ano 16, n.95, nov./dez. 2006.

BRUCKI, S. M. D. **Doenças de Alzheimer: Diagnóstico, características e estratégias de tratamento.** Revista Racine, ano 16, n.95, nov./dez. 2006.

BU G. **Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways pathogenesis and therapy.** Neuroscience Nature. Vol 10, may, 2009.

CALDEIRA, A. P. S.; RIBEIRO, R. C. H. M.; **O enfrentamento do cuidador do idoso com Alzheimer.** Arq. Cienc. Saude, abr./jun. 11(2):XX, 2004.

CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. **Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência?** Revista Brasileira psiquiatria clínica.vol.24, São Paulo, abril 2002.

Di PIRO, T. J.; WELLS, G. B.; SCHWINGHAMMER, L. T.; HAMILTON, C. W. **Manual de farmacoterapia.** 6ed.Rio de Janeiro. Mc Graw Hill, 2007.

FORLENZA, O. V.; TAMELINI, M. G.; NETO, J. G. **Diagnóstico diferencial das demências.** Revista Brasileira psiquiatria clínica. vol. 32, n 3, São Paulo mai./jun. 2005.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 11 ed. Rio de Janeiro. McGraw Hill, 2006.

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

HARTMANN, A. P. B. J.; ALMEIDA DE, S.; LIVRAMENTO, J. A.; NITRINI, R.; TAKAHASHI, D.; CARAMELLI, P. **Hyperphosphorylated tau protein in the**



**cerebrospinal fluido of patients with alzheimer's disease and other dementias.** Arquivos de Neuropsiquiatria, 62 (3-B): 751-755, 2004.

LEIBING, A. **Doença de Alzheimer- uma historia.** Informativo Psiquiátrico.,v. 17 supl. 1, p.S4-S9, p.1998.

LUZARDO, A. R.; GORINI, M. I. P. C.; SILVA, A.P.S.S. **Características de idosos com doença de alzheimer e seus cuidadores: Uma série de casos em um serviço de neurogeriatria,** 2006.

MATTSSON N.; BLENNOW K.; ZETTERBERG H.; **Csf biomarkes pinpointing alzheimer pathogenesis. biomarkes in brain disease: ann. N.Y. ACAD** 1180:28-35, 2009.

MUCKE L. **Alzheimer's disease; Nature neuroscience.** 461:15, 2009.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BOTTINO, C. M. C.; DAMASCENO, B. P.; BRUCKI, S. M. D.; ANGHINAH, R. **Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: avaliação cognitiva e funcional.** Arquivos de Neuropsiquiatria, 63 (3-A): 720-727, 2005.

PERRIN R. J.; Fagan A. M.; HOLTZMAN D. M. **Multimodal techniques for diagnosis and prognosis oh Alzheimer's disease.** Nature Neuroscience. 461:15, 2009.

SCAZUFCA, M. **Impacto nos cuidadores de idosos com demência e suas implicacoes para os serviços de saude.**In: FLORENZA, O. V.; CARAMELLI, P. neuropsiquiatria gereatrica. Sao Paulo: Editora Ateneu, 2000. cap. 52, p. 577-586.

SLOANE, P. D.; et al. **The public health impact of Alzheimer's disease, 200-2050: potential implication of treatment advances.** Annu.Revista Public Health, v. 23, p. 213 – 23, 2002.