

Joana Coimbra Oliveira Ramos Marinho Leite

A Perspectiva do Farmacêutico na Doença de Alzheimer

Universidade Fernando Pessoa

PORTO-2008

Joana Coimbra Oliveira Ramos Marinho Leite

A Perspectiva do Farmacêutico na Doença de Alzheimer

Universidade Fernando Pessoa

PORTO-2008

A Perspectiva do Farmacêutico na Doença de Alzheimer

Universidade Fernando Pessoa

Joana Coimbra Oliveira Ramos Marinho Leite

“Monografia apresentada à
Universidade Fernando Pessoa como
parte dos requisitos para obtenção do
grau de licenciada em ciências
Farmacêuticas”

Sumário

“**A perspectiva do Farmacêutico na Doença de Alzheimer**” é um trabalho de pesquisa e revisão bibliográfica realizado no segundo semestre de 2008.

Apesar de equacionar e relatar considerações de natureza etiopatogénica e clínica, não se pretendeu ser exaustivo nessas vertentes, apenas as abordando porque, de outro modo o trabalho ficaria incompleto, sem sequência e de compreensão menos clara.

Na “**A Perspectiva do Farmacêutico na Doença de Alzheimer**” pretendeu-se basicamente estabelecer o que foi, o que é e o que será o tratamento destes doentes, cuja patologia os conduz inexoravelmente para a morte, apesar dos meios terapêuticos disponíveis, aos quais lhes é reconhecida a capacidade de, tão somente, abrandar temporariamente a progressão dos sintomas demenciais, e também demonstrar o papel privilegiado que o farmacêutico comunitário exerce na prevenção e atraso da doença.

No capítulo I começa-se por fazer uma introdução do que é demência, no capítulo II começa-se por definir e registar a incidência da doença, para no capítulo III se abordar a etiopatogenia e os factores de risco reconhecidos. Os capítulos IV, V, VI e VII ocupam-se, respectivamente, do diagnóstico, do papel do farmacêutico comunitário, tratamento e prognóstico. No capítulo VIII, o último mas também o da esperança, aborda-se a possibilidade da profilaxia da doença no futuro, utilizando técnicas de pesquisa genética na identificação de novas moléculas específicas consideradas importantes para o desenvolvimento desta patologia, e que podem constituir novos alvos terapêuticos para a interrupção ou mesmo para a reversão da história natural da doença.

Abreviaturas

- DA- Doença de Alzheimer
- OMS- Organização Mundial de Saúde
- APFADA- Associação Portuguesa dos Familiares e Amigos dos Doentes de Alzheimer
- CDC- Centro de controlo e Prevenção
- APA- Associação Portuguesa de Alzheimer
- NIEHS- National Institute of Environmental Health Sciences
- A β - Proteína beta amilóide
- APP- Proteína precursora de amilóide
- Gene app- gene proteína precursora de amilóide
- Apo-E- apolipoproteína E
- Gene apo-e- gene apolipoproteína E
- LCR- Líquido Cefalo-raquidiano
- GDS- global deterioration scale
- SIDA- Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- ADAS-cog- Alzheimer's Disease Assessment Sub-scale
- CIBIC-plus- Clinical Global Impression of Change
- MMSE- Mini-Mental State-Examination
- RM- Ressonância Magnética Nuclear
- TAC- Tomografia Axial Computorizada
- SPECT- Tomografia Por Emissão
- PET- Emissão de Positrões
- NTP- Proteína da Trama Neuronal
- SNA- Sistema Nervoso Autónomo
- PA- Pressão Arterial
- SNC- sistema nervosa Central
- Ach- Acetilcolina
- CAT- Colina Acetiltransferase
- AchE- Acetilcolinesterase
- MMSE- Mini-Mental State Examination
- CIBIC-plus- Clinician's Interview- Based Impression of Change
- NMDA- N-metil-D-aspartato
- SSRIS- Inibidores Selectivos da Recaptação da Serotonina
- DP- Doença de Parkinson
- Gene ps-1- gene presenilina 1
- Ps-2- Presenilina 2
- BACE- β - site App Cleaving enzyme

Deixo aqui o agradecimento sincero aos Médicos Psiquiatras que cederam algumas pistas bibliográficas para esse efeito, especialmente o Director do Hospital Magalhães de Lemos, o Dr. António Leuschner e a Dr^a Sara Mariano, do Serviço de Psicogeriatria. Ao Sr. Professor João Capela pelo apoio e orientação.

Gostaria de agradecer a toda a minha família pelo esforço que fizeram para me apoiar durante estes anos, ao meu marido; às minhas filhas e ao meu filho em especial pelo tempo que disponibilizaram e abdicaram para que este meu sonho se realizasse.

Aos meus amigos, Rita Leonardo; Pedro Tinoco; Sancho Ramalho e Sofia Crujeira meus colegas de tardes e noites de estudo, que se disponibilizaram em todas as horas e em todos os momentos.

Aos meus grandes amigos, Beatriz Barbosa e Dionísio pela sua amizade incondicional.

Por último gostaria de agradecer aos meus professores da universidade Fernando Pessoa por todo o apoio, disponibilidade e compreensão ao longo destes 6 anos; em especial ao Mestre Pedro Barata; à Mestre Rita Oliveira e ao Sr. Prof. Dr. Rui Morgado.

Índice

• Sumário-----	4
• Abreviaturas-----	5
• Introdução-----	10
• Definição e Incidência -----	13
• Etiopatogenia e Factores de Risco -----	19
• Diagnóstico -----	26
• Tratamento -----	35
• Prognóstico -----	49
• Papel do Farmacêutico Comunitário-----	51
• Que Futuro para os doentes com Alzheimer? -----	55
• Conclusão-----	59
• Bibliografia -----	62
Anexos -----	66

Índice de Gráficos

- Gráfico1----- 15
- Gráfico 2----- 16

Índice de Figuras

- Figura 1----- 22
- Figura 2----- 36

CAPÍTULO I

Introdução

I. Introdução

A palavra **Demência** deriva do latim *de* (privado) e *mens* (inteligência), sendo que desde muito cedo se tem entendido o processo demencial como uma "privação da inteligência". No entanto, este termo encontrava-se, desde os primórdios da nossa era, associado tanto à terminologia médica como à linguagem popular e indicando umas vezes uma forma de loucura e outras uma forma de senilidade. Curiosamente, ambas as acepções da palavra permanecem relativamente vivas na linguagem popular dos nossos dias (Vallejo, 2003).

Só nos finais do século XIX, com o trabalho pioneiro de alguns neuropatologistas como Alzheimer, Pick, Nissl e Brodmann que associavam algumas alterações da estrutura e histologia do cérebro ao processo demencial, ficou definitivamente a concepção de demência ligado à senilidade (Vallejo, 2003).

Como todos os conceitos psicopatológicos, também este terá passado por várias etapas de evolução. No entanto, parece nos nossos dias consensual entender o termo de *Demência* como uma "*síndrome de alteração da memória e da cognição acompanhada de declínio no funcionamento social e ocupacional, estando, no entanto, conservados tanto o nível de consciência como o do alerta*" (i.e., sensorium) (Andersen N. *et al* 2001). O défice cognitivo parece envolver os chamados "4A": Afasia, Amnésia, Apraxia e Agnosia.

Nos últimos anos, a Síndrome Demencial tem adquirido um interesse progressivo, não apenas entre a comunidade médica como também a nível da sociedade em geral. Para esta situação parecem contribuir fundamentalmente dois factores: tanto a prevalência como a incidência das demências aumentam a partir dos 65 anos de idade (a partir dessa idade a prevalência das demências aumenta exponencialmente, duplicando a cada 5 anos), assim como, tem havido um aumento inexorável da população idosa, tanto em países desenvolvidos como naqueles em via de desenvolvimento (Vallejo, 2003). Sendo assim, não é difícil antever um aumento na população de indivíduos com demência nos próximos anos com conseqüente aumento dos gastos assistenciais e sobrecarga dos cuidadores.

Deste modo, têm sido elaborados diferentes estudos no sentido de serem disponibilizados fármacos para o seu tratamento, sem que se tenha ainda encontrado o busílis da questão. No entanto, sendo a demência uma síndrome adquirida, de natureza organopatológica, tem-se constatado que pode adquirir diferentes expressões de acordo com as estruturas cerebrais mais afectadas e, principalmente, com as diferentes origens etiológicas, tornando deste modo a sua compreensão ainda mais difícil.

Sendo a DA a causa mais comum de demência e dado o aumento significativo da incidência, não será difícil entender o crescente interesse da indústria farmacêutica na sua investigação, estando a maioria dos estudos centrados na descoberta e avaliação de novos fármacos para o seu tratamento.

Não deixando de salientar a importância da prevenção neste tipo de doença, da qual não se conhece ainda totalmente a causa, e cujo diagnóstico precoce condiciona a qualidade de vida dos doentes e daqueles que o rodeiam e com ele privam. O farmacêutico comunitário tem e pode exercer um papel de excelência no aconselhamento e reconhecimento da doença numa fase precoce.

Nesta monografia foi objectivo efectuar uma revisão sobre o que é a doença de Alzheimer, como se diagnostica, a sua incidência, prevalência, o seu tratamento, qual o papel do farmacêutico comunitário e ainda qual a perspectiva futura.

CAPÍTULO II

Definição e Incidência

II. Defenição e Incidência

Alzheimer é o nome de um médico alemão, Alois Alzheimer (1864-1915).

Em 1906, na Alemanha, o Dr. Alois Alzheimer, ao estudar o caso clínico da Sr^a August D., definindo-o como uma patologia neurológica que cursa com demência, onde havia sintomas de perda de memória, problemas de comportamento e perda de habilidades motoras. Nessa altura, não fazia a mínima ideia que esta doença, que mais tarde levaria o seu nome, seria um dos grandes problemas de saúde pública e um dos grandes desafios da Geriatria neste início de novo milénio (www.alzheimerportugal.org 2008).

Ao realizar a autópsia, o Dr. Alois Alzheimer, descobriu que no cérebro da paciente existiam lesões nunca antes observadas. Os neurónios encontravam-se atrofiados por zonas e formavam um tipo de placas de morfologia diferente do normal, estando as fibras nervosas “enroscadas” e “retorcidas” umas nas outras. A esta característica histopatológica de neurodegeneração deu-se o nome de placas senis, característica fundamental da Doença de Alzheimer (www.alzheimerportugal.org 2008).

A doença de Alzheimer, sendo uma degenerescência cerebral evolutiva, afecta inicialmente a memória, o raciocínio e a comunicação, sendo a causa mais comum de demência. Já considerada como fazendo parte do processo natural de envelhecimento, sabe-se hoje que Alzheimer e outras formas de demência não fazem parte deste envelhecimento natural (senescência) (www.alzheimerportugal.org 2008).

Na Doença de Alzheimer há uma deterioração progressiva e degenerativa que ataca o cérebro. Inicia-se com alterações da memória para factos recentes e incapacidade para realizar tarefas habituais. Avança para uma total deterioração das funções mentais, com desintegração da personalidade, problemas do comportamento e incapacidade para viver pelos seus próprios meios. Os doentes morrem desorientados, não reconhecendo até os seus familiares mais chegados (Larson, 1998; www.alzheimerportugal.org 2008)

O síndrome demencial apenas é reconhecido quando o doente apresenta perda de memória e duas de entre as seguintes características clínicas: afaxia, apraxia, agnosia, incapacidade de julgamento, e desde que estas apresentem declínio relativamente às capacidades anteriores e interfiram com o desempenho pessoal e social do doente (Callahan et al , 1995; Larson, 1998).

Desde o início do século é conhecido que a DA está ligada a duas características histopatológicas de lesões cerebrais: placas senis e tranças neurofibrilares, ambos os processos causam danos irreversíveis a nível neuronal. Os neurónios degeneram progressivamente com o tempo, perdendo gradualmente os doentes a capacidade para pensar, compreender, falar e funcionar de forma independente. A duração média da doença é de cerca de 10 anos, com uma variação entre 3 e 20 anos. A Doença de Alzheimer é a terceira causa de morte nos países desenvolvidos, apenas sendo precedida pelas doenças cardiovasculares e pelo cancro (APA, 1994; www.alzheimerportugal.org, 2008).

A população mundial está a envelhecer sendo que actualmente existem cerca de 600 milhões de pessoas com idade superior a 60 anos. De acordo com as previsões estatísticas da Organização Mundial de Saúde (O.M.S.) em 2020 existirão mais de 1.000 milhões de idosos, dos quais mais de metade (700 milhões) em países em vias de desenvolvimento. – Gráfico 1 (www.who.int 2008).

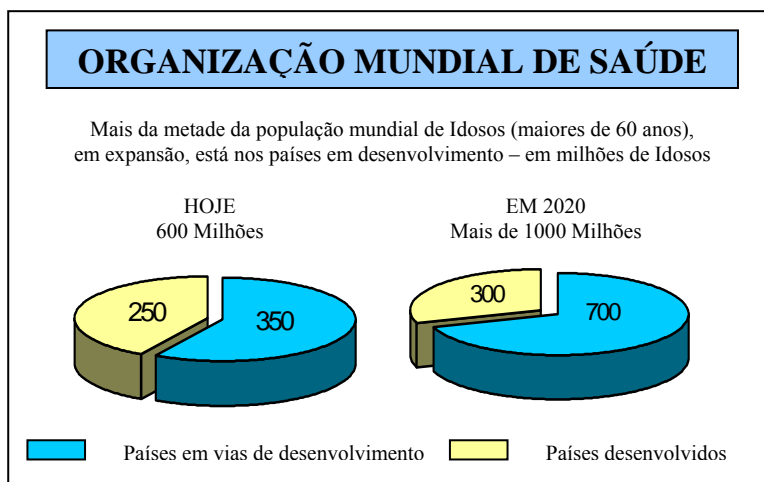


GRÁFICO 1- Percentagem de idosos face à população mundial

Tendo em conta estes dados, facilmente se prevê que com uma frequência cada vez maior, surgirão doenças próprias da velhice, como as patologias cardiovasculares, as artrites e as artroses, a osteoporose e as doenças neurológicas degenerativas, com especial relevo para as demências.

Actualmente existem cerca de 25 milhões de idosos com demência, o que constitui um sério problema de saúde pública. Em 2025 teremos cerca de 43 milhões de idosos nesta situação e a grande maioria (70%) nos países em vias de desenvolvimento (Organização Mundial de Saúde). – Gráfico B (www.who.int, 2008; www.alzheimerportugal.org, 2008).

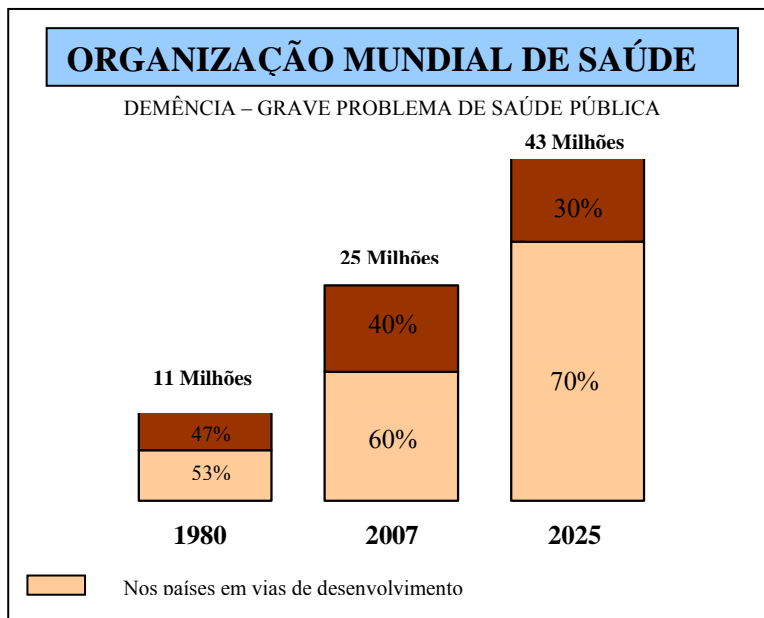


Gráfico 2- Número de indivíduos com demência

Aproximadamente 70% de todas as pessoas com demência têm a DA, a qual atinge pelo menos 17 milhões de pessoas em todo o mundo, e representa 70% do conjunto das patologias da população geriátrica. Estima-se que a doença afecte cerca de 5% da população mundial com idade compreendida entre 60 e 65 anos, 15% dos 65 aos 70 anos, uma em cada três pessoas entre os 80 e 85 anos e 50% acima dos 85 anos (Kaplan e Sadock, 2007). Calcula-se que hajam 4 milhões de casos nos Estados Unidos da América, 700 mil na Alemanha, 600 mil no Reino Unido, 500 mil em Espanha e 500 mil a 1 milhão no Brasil (APFADA- Associação Portuguesa dos Familiares e Amigos dos Doentes de Alzheimer, 1994) (www.alzheimerportugal.org 2008).

Estima-se que, em Portugal, mais de 70.000 pessoas sofrem de Doença de Alzheimer, embora não exista nenhum estudo epidemiológico, segundo a Associação Portuguesa das Famílias e Amigos dos Doentes de Alzheimer (APFADA). Estes doentes constituem a maior parte dos 103.000 Portugueses com demências (www.Alzheimerportugal.org, 2008).

De acordo com o Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC), na América do Norte, as mortes por Alzheimer aumentaram 33% entre 2002 e 2004, ao mesmo tempo que diminuíram as das outras principais doenças (www.cdc.gov/, 2008).

Sendo a idade o maior factor de risco desta degenerescência cerebral evolutiva, a Associação de Alzheimer dos Estados Unidos receia que com o envelhecimento da geração “Baby Boom”, nascida a seguir à segunda guerra mundial, provoque um aumento significativo do número de casos nos próximos anos. Os primeiros membros dessa numerosa geração deverão completar 65 anos em 2011 (www.alz.org/index.asp, 2008).

Foram identificados vários factores que predis põem o desenvolvimento da doença de Alzheimer como: a idade, a história familiar, factores genéticos, o sexo, ocorrência anterior de traumatismo craniano, indivíduos com síndrome de Down, existência de hipertensão arterial mantida, existência de níveis elevados de homocistina e outros factores de entre os quais a existência de diabetes, baixo nível de escolaridade e o consumo de tabaco e álcool em demasia. As patologias características da idade avançada (como a arterioesclerose) são factores de risco para o desenvolvimento da DA (www. Alzheimerportugal.org, 2008). Pode atingir ambos os sexos e a maioria das pessoas afectadas tem mais de 60 anos de idade, embora possa também manifestar-se aos 40 ou 50 anos (Larson, 1998). Alguns estudos sugerem que as mulheres são mais afectadas pela DA. Observa-se uma diferença significativa entre os dois sexos a partir dos 90 anos de idade, embora se acredite que esta diferença está relacionada com a maior esperança de vida das mulheres (Larson, 1998).

Acredita-se, até agora, que a causa da DA se deva uma complexa combinação de factores genéticos e pessoais. Na sua forma familiar, a DA será transmitida de forma autossómica dominante mas, segundo as estatísticas, a forma familiar representará apenas 5% dos casos. É importante salientar que indivíduos com história familiar de DA podem não desenvolver a doença (www.pfeizer.pt, 2008).

Existem dois tipos de DA a de início precoce e a de início tardio.

A de início precoce é menos comum e representa cerca de 5 a 10% dos casos de DA. Os principais sintomas surgem antes dos 60/65 anos e por vezes tão precocemente como os 30 anos. Este tipo geralmente é familiar e os genes que se pensa estarem envolvidos e serem responsáveis pela doença são, como já referido, do tipo autossómico dominantes. Este tipo de demência de Alzheimer é geralmente rapidamente progressiva, desencadeando precocemente uma deterioração cognitiva (Callahan *et al*, 1995; Larson, 1998).

Por outro lado, a de início tardio é a forma mais comum da doença. A sintomatologia surge geralmente após os 60/65 anos de idade, frequentemente após os 80 anos. Pensa-se que além dos genes e suas mutações, existem outros mecanismos responsáveis pela doença uma vez que esta não surge tão frequentemente em famílias. Estudos revelam que os genes agravam a sintomatologia e aumentam as placas senis e tranças neurofibrilares. Esta demência apresenta uma evolução mais lenta e a sua principal sintomatologia é a perda de memória (Callahan *et al* 1995; Larson, 1998).

CAPÍTULO III

Etiopatogenia e Factores de Risco

III. Etiopatogenia e Factores de Risco

Na DA, são principalmente os neurónios que controlam os processos de memória que sofrem neurodegeneração. Estas células, como já foi referido, desenvolvem alterações histopatológicas específicas, chamadas **placas senis** e **novelos neurofibrilhares**, que acarretam degenerescência progressiva do tecido cerebral. O cortex cerebral, sede principal das funções cognitivas, atrofia-se, reduz-se e os espaços intercerebrais aumentam (APA, 1994; Callahan *et al*, 1995).

Embora a etiologia da DA continue incerta, a presença de placas senis amilóides extraneuronais e de feixes neurofibrilhares intraneuronais são achados característicos na autópsia de um doente de DA (APA, 1994; Larson, 1998).

Num estudo publicado no Journal of Neuroscience, investigadores do National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) dos Estados Unidos da América conseguiram demonstrar que uma proteína presente nas placas senis dos pacientes com Alzheimer interrompe certos sinais neuronais, causando os problemas de memória característicos da doença. Jerrel, Yerkel e colegas do NIEHS foram os primeiros a demonstrar, em ratinhos, que a proteína beta amilóide (A β) bloqueia o contacto entre uma substância neurotransmissora - a acetilcolina - e os seus receptores nicotínicos neuronais, interferindo com um dos mecanismos de transmissão de sinais neuronais envolvido na aprendizagem e na memória. Para Yerkel, a pesquisa de fármacos que impeçam que esta proteína ocupe nos receptores o lugar reservado à acetilcolina, evitando-se assim a perda da memória, abriu um novo caminho para a procura de terapêuticas melhores para o tratamento desta doença neurodegenerativa (Jerrel *et al* , 2001).

A proteína A β que se acumula nas placas senis dos pacientes com Alzheimer é um produto do processamento anormal de uma outra proteína denominada, proteína precursora de amiloide (APP). Sabia-se que era neurotóxica, mas foi a primeira vez que se demonstrou que actua sobre os receptores neuronais relacionados com a memória. Estes receptores, receptores nicotínicos, encontram-se numa região do cérebro chamada hipocampo e, além de estarem envolvidos com a memória, relacionam-se também com a emoção, a motivação e a atenção. Este estudo do NIEHS confirma a teoria que

sustenta que há uma diminuição da actividade da acetilcolina nos doentes com Alzheimer e, por outro lado, vem revelar pela primeira vez que é a proteína A β que bloqueia a adesão da acetilcolina com um dos seus receptores, os receptores nicotínicos. Esta descoberta serve também para avaliar a utilidade de muitos dos fármacos que se utilizam ainda actualmente no seu tratamento, realçando aqueles que inibem a degradação da acetilcolina e, ainda mais, aquele que estimula os receptores nicotínicos. Será também importante para o futuro, uma vez que servirá para o eventual desenvolvimento de novos fármacos que protejam a união da acetilcolina com o receptor nicotínico e contrariem a adesão da proteína beta amiloide (Becker 1991; Burns, 2003; Jerrel *et al*, 2001).

Embora esta descoberta faça muita luz sobre a natureza da DA, esta é tão complexa que a sua explicação não poderá ser totalmente explicada por esta descoberta. Este trabalho nada diz sobre a etiologia da outra característica do Alzheimer: a formação dos novos neurofibrilares no interior dos neurónios, retorcendo-os e emaranhando-os, prejudicando as suas funções (APA, 1994; Callahan *et al*, 1995).

Acredita-se portanto, actualmente, que a etiologia da DA seja multifactorial, devido a uma complexa combinação de factores genéticos, pessoais e ambientais. Na sua forma familiar, a DA parece ser devida a alterações nos cromossomas 21, 14 e 1, e seria transmitida da forma autossómica dominante mas, estatisticamente, a forma familiar representa apenas 5% dos casos. Aproximadamente 50% das pessoas com história familiar de Alzheimer acaba por desenvolver a doença; os casos hereditários têm tendência para se manifestarem particularmente cedo, na meia-idade, e não na velhice. Contudo, a patologia é indistinguível da dos casos esporádicos. Apesar dos casos hereditários e dos casos esporádicos terem origem nos mesmos processos biológicos, a ocorrência de mutações pode provocar acelerações na patogénese (Monte *et al*, 1997; whqlibdoc.who.int 2002; www.alzheimerportugal.org. 2008).

As alterações mais frequentes localizam-se num gene denominado *ps-1* (presenilina 1) no cromossoma 14, menos frequentemente no gene *ps-2* no cromossoma 1 e, ainda mais raramente, no gene *app* (proteína precursora de amiloide) no cromossoma 21. As mutações destes 3 genes que estão associadas à doença, apresentam, de facto, uma transmissão autossómica dominante, que se traduz num risco de doença durante a vida

que se aproxima de 50% para cada um dos filhos do doente. O gene *app* é aquele que é mais directamente revelador da doença; codifica um polipeptídeo, a proteína precursora do amiloide, da qual se pensa que um dos fragmentos A β seja neurotóxico (Jerrel *et al*, 2001; Mayeux *et al*, 1998; Schenk *et al*, 1999).

A proteína beta amiloide é de facto, o principal constituinte das placas extraneuronais que se observam postmortem, juntamente com os novos intraneuronais, no tecido cerebral dos doentes com Alzheimer (Vassar *et al*, 1999).

A proteína APP é sintetizada no retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi dos neurónios, e é metabolizada através de uma série de clivagens alternativas α , β e γ . Um dos produtos é a A β , que é segregado pelas células cerebrais. Esta proteína pode ser pesquisada no líquido cefalorraquidiano como biomarcador da doença. – Figura 1 (Jerrel *et al*, 2001; Mayeux *et al*, 1998; Vassar *et al*, 1999).

Figura 1

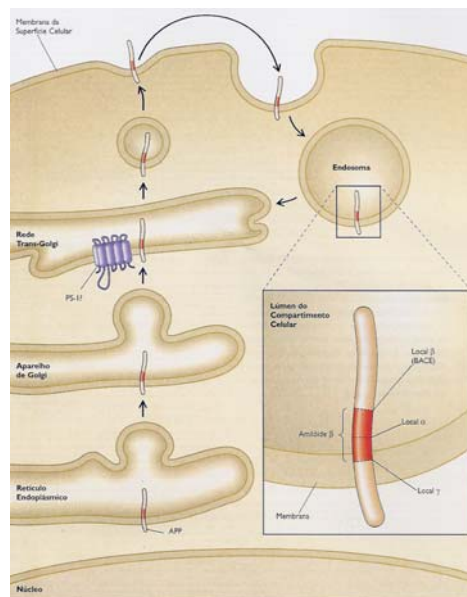


Figura 1: A via intracelular implicada na patogénese da doença de Alzheimer envolve o metabolismo da proteína precursora de amilóide (APP – *amyloid precursor protein*). Sintetizada no retículo endoplasmático e no aparelho de Golgi, a molécula associada à membrana dirige-se para a superfície celular, a partir da qual entra novamente na célula através de um processo de endocitose. Numa determinada fase, a molécula co-localiza-se com presenilinas (como a PS-1), que se suspeita que guiem o trajecto da molécula ou a sua associação a proteases. A APP sofre clivagens alternativas (desenho inserido), entre as quais a clivagem α gera fragmentos inofensivos, enquanto que as clivagens β e γ libertam amilóide- β , o principal constituinte das placas extracelulares que se observam na doença de Alzheimer. Os pormenores permanecem obscuros, incluindo os que se relacionam com a função normal da via da APP. No entanto, sabe-se que a ocorrência de mutações em APP, PS-1 ou PS-2 provoca doença de Alzheimer familiar. Identificou-se, recentemente, uma enzima de clivagem do local β da APP (BACE – β -site APP cleaving enzyme).

As suspeitas relativas à importância da APP na patogénese da DA foram fortalecidas pela identificação de uma estratificação do risco relacionada com um outro gene, o *apo-e*, localizado no cromossoma 19, que codifica a apolipoproteína E (APO-E), cuja função principal é o transporte de lípidos na circulação periférica (Mayeux *et al*, 1998).

A nível cerebral a apolipoproteína E parece ser sintetizada na astrogliã, de onde passa para os neurónios. Existem 3 formas variantes deste gene: *apo-e2*, *apo-e3* e *apo-e4*. A *apo-e2* está associada a um menor risco durante a vida e a *apo-e4* com um maior risco. Uma pessoa pode ter qualquer uma das 3 variantes da *apo-e*, cada uma em quantidade diferente, e herda uma cópia do pai e outra da mãe, que nem sempre são idênticas. Pode ser determinada a quantidade exacta de cada variante de *apo-e*, por análise sanguínea, e descobrir o risco de desenvolver DA. Presentemente sabe-se que um indivíduo que possua as 2 cópias da variante *apo-e4* tem um risco muito elevado, de 50%, ou seja, metade das pessoas com dois alelos E4 apresentam sintomas antes dos 70 anos de idade (Mayeux *et al* 1998).

Um alelo E4 da APO-E é encontrado em 46% a 64% dos doentes com Alzheimer, em comparação com 24% a 31% da população adulta não afectada. A presença de um alelo E4 de APO-E é considerado ter um valor preditivo positivo de 97% para a DA, usada em combinação com os critérios clínicos; a genotipagem da APO-E tem uma sensibilidade e uma especificidade elevadas, nomeadamente nos casos da DA que surgiram antes dos 70 anos de idade (Mayeux *et al* 1998).

Verificou-se também que existe uma proteína da trama neural (NTP), que é codificada por um gene designado como AD7c-NTP, que está elevada no LCR dos doentes com DA, assim como na urina (Ghanbari *et al*, 1998; Monte *et al*, 1997).

Com base na comparação de grandes grupos de pessoas com doença de Alzheimer com outros livres da doença. Estabeleceram-se alguns factores de risco:

1 -Idade: O risco aumenta com a idade, estimando-se que afecta cerca de 5% da população mundial com idade compreendida entre os 60 e 65 anos, 15% dos 65 aos 70 anos, 30 a 35% dos 80 aos 85 anos e 50% acima dos 85 anos (www.alz.org/index.asp, 2008).

2 -Idade materna: Filhos que nasceram de mães com idade superior a 40 anos, podem ter maior risco de sofrer de demência na terceira idade (www.alz.org/index.asp, 2008).

3 -Sexo: Vários estudos registam que a doença afecta mais as mulheres do que os homens, provavelmente pela maior longevidade do sexo feminino (www.alz.org/index.asp, 2008).

4 -Hereditariedade e Determinismo genético: Parece incontestável que nos casos familiares da doença (5%) existam mutações genéticas nos genes PS-1 no cromossoma 14, PS-2 no cromossoma 1 e APP no cromossoma 21 ou esteja presente o gene específico APO-E4 (Mayeux *et al*, 1998). Foi também identificado um gene designado como AD7c-NTP que codifica uma proteína da trama neural (NTP) (Monte *et al*, 1997).

5 -Atraso Mental ligeiro e síndrome de Down: Existem também estudos que indicam que indivíduos com atraso mental ligeiro possuem um maior risco de desenvolver a doença. Estudos demonstram que os indivíduos com a síndrome de Down apresentam, já pelos 50 anos, placas senis e agregados neurofibrilares, no entanto nem todos os indivíduos que apresentam placas e agregados desenvolvem demência (APA, 1994; Larson, 1998).

6 -Traumatismos cranianos: Continua registado por muitos autores que um traumatismo craniano severo com perda de conhecimento, numa pessoa com mais de 50 anos e que tenha o gene específico *apo-e4*, aumentará o risco de desenvolver a doença (Mayeux *et al*, 1998; Larson, 1998).

7 -Escolaridade: Baixo nível de escolaridade parece aumentar o risco, o que explicaria a maior incidência nos países em vias de desenvolvimento (www.who.int 2008).

8 -Toxicidade: Continua referido na literatura que a intoxicação pelo alumínio incrementará o risco da doença, embora sem confirmação (Mayeux *et al* 1998; www.who.int 2008).

9 -Níveis superiores ao normal de homocisteína: A homocisteína é um aminoácido e níveis superiores ao normal deste aminoácido parecem aumentar fortemente o risco de desenvolver Alzheimer ou demência vascular (www.alzheimerportugal.org, 2008).

10 -Diabetes, níveis elevados de colesterol e arterioesclerose: A diabetes é também considerado factor de risco assim como níveis elevados de colesterol e a arterioesclerose (frequentemente associados) (www.alzheimerportugal.org, 2008).

11 -Consumo em demasia de álcool e tabaco: O consumo em demasia de álcool e tabaco aumentam o risco para desenvolver DA. Alguns estudos referem que os indivíduos que ingerem pequenas quantidades de álcool apresentam um risco inferior aos que não ingerem álcool ou bebem em demasia (www.alzheimerportugal.org, 2008).

CAPÍTULO IV

Diagnóstico

IV. Diagnóstico

O diagnóstico precoce é importante para a qualidade de vida futura dos pacientes e dos seus familiares. É inquestionável a importância dos sintomas clínicos para o diagnóstico precoce, uma vez que não existe um exame analítico ou biomarcador que diagnostique a doença de uma forma rápida e inequívoca. Por outro lado, quando um doente tem sintomas suficientes que permitem estabelecer um diagnóstico seguro, a doença terá tido início 3 a 5 anos antes (APA, 1994; www.alzheimerportugal.org, 2008).

De facto, a não identificação de uma situação de demência num idoso pode ter consequências irreparáveis. Os resultados de vários estudos revelam que muitos dos casos de demência não são reconhecidos pelos doentes, familiares ou médicos. A maioria dos doentes não tem consciência do declínio da função cognitiva e as famílias têm tendência para o não valorizar, considerando-o uma parte do processo normal do envelhecimento. Cabe assim, aos médicos o ónus do reconhecimento atempado desta situação (APA, 1994; www.alzheimerportugal.org, 2008).

Quanto mais cedo se detectar a doença, maior será o sucesso terapêutico. Para isso, é muitas vezes crucial valorizar as informações de familiares, referindo que o doente se esquece de factos recentes, de nomes pessoais e de palavras correntes, se perde num lugar conhecido e não tem consciência de tudo isto, porque é possível que sejam características do início da doença (APA 1994; www.alzheimerportugal.org 2008).

As fases da doença de Alzheimer podem ser caracterizadas segundo duas principais escalas. A primeira designa-se de critérios de classificação do nível de gravidade da demência, segundo *Folstein (cit.in Andersen et al, 2001)*, divide a doença em três fases, inicial, moderada e severa.

A segunda escala é designada de *Global Deterioration Scale (GDS)* ou mais frequentemente de Reisberg Scale e caracteriza a demência em sete estádios diferentes consoante a sua gravidade e sintomatologia apresentada (Andersen *et al*, 2001; Reisberg, 1982).

Embora esta patologia possa progredir de forma diferente em cada pessoa, a maioria dos pacientes com Alzheimer passam por diferentes fases.

Sendo assim, segundo Folstein a **Fase inicial** (DA ligeira) quase sempre passa despercebida a familiares, amigos e até profissionais, os quais consideram os sintomas como próprios do envelhecimento natural, da ansiedade ou da solidão. A idade de início é geralmente após os 60 anos. Inicialmente apenas as funções cognitivas são afectadas. Esta fase caracteriza-se por apresentar no mínimo dois dos seguintes sintomas: défice de linguagem que se manifesta essencialmente por dificuldade em lembrar o nome de um objecto, pessoa ou acontecimentos, perda de memória, a repetição de frases pode ficar ligeiramente comprometida, esquecer onde se colocou determinado objecto, dificuldade em lembrar locais eventos, actividades, nomes de objectos e familiares, desorientação no tempo, alterações subtis de personalidade, dificuldade em realizar contas matemáticas, mesmo as mais simples, perder-se em locais conhecidos, dificuldade de tomar decisões, ansiedade e depressão (Andersen *et al*, 2001).

Nesta fase a aprendizagem e a memória (a curto prazo) são afectadas precocemente, pois é afectado o citoesqueleto do neurónio, o que o impede de realizar de realizar as suas funções. Nesta fase o doente consegue ainda cuidar de si e realizar as suas funções mas apresenta dificuldade. Os sintomas são por isso muito leves e pelo que não actuam ainda como sinal de alarme para o indivíduo. Por parte dos familiares e cuidadores é necessário apenas uma ligeira supervisão. Esta fase dura de entre 2 a 4 anos (Andersen *et al*, 2001; www.portaldasaude.pt 2008).

Na **Fase intermédia** (DA moderada) aparecem dificuldades na actividade quotidiana, Os défices começam a interferir com as actividades da vida diária, nomeadamente na alimentação e higiene; agrava-se a falta de memória, dificuldades crescentes linguagem, leitura e escrita com impossibilidade em completar frase, esquecimento de factos recentes e de nomes de pessoas, perder-se na rua onde moram e episódios de alucinações, pensando que alguém lhe está a esconder alguma coisa, a enganar, a trair ou roubar, face a estas ilusões pode apresentar: irritabilidade, hostilidade e agressividade. Surge, também, nesta fase desorientação quanto ao tempo e espaço, verifica-se uma incapacidade crescente em desenvolver pensamentos lógicos e coerentes, sendo por isso mais difícil a comunicação. Surgem as primeiras alterações na marcha e mobilidade, o conceito do “eu” deteriora-se, tornando-se muitas vezes

dependentes de quem os trata. Esta fase tem a duração de cerca de 10 anos (Andersen *et al*, 2001; www.portaldasaude.pt, 2008).

A **Fase final** (DA severa) é nesta fase que o doente já é totalmente dependente nas actividades da vida diária. É a fase de total inactividade e dependência, com perda completa das funções cognitivas, não reconhecendo familiares e amigos e por vezes mesmo a si próprio, nem objectos conhecidos anteriormente. Surge afasia, não compreendem a linguagem e não comunicam tornando-se apáticos, apresentam variações de humor e comportamento mais acentuadas, ocorre incontinência urinária e fecal, surge disfagia e diminuição de peso, a depressão geralmente agrava-se, irritabilidade extrema e desorientação completa, o doente perde progressivamente a capacidade de realizar funções motoras e pode mesmo ter mioclonias e espasticidade, surgem alterações do ciclo vigília-sono, com insónias. Os doentes necessitam de cuidados permanentes e atenção contínua, sendo completamente dependentes de terceiros. Há uma deterioração geral da saúde e mau estado geral com grande compromisso do sistema imunitário, aumentando o risco de infecções; sendo a pneumonia a causa de morte mais frequente. Esta fase dura cerca de 1 a 3 anos (Andersen *et al*, 2001; www.portaldasaude.pt, 2008).

Segundo a classificação de Reisberg Scale, que divide a doença em VII estádios, o I estádio caracteriza-se por não existirem alterações de memória, o indivíduo apresenta uma função cognitiva normal, sem dificuldade nem limitações nas actividades diárias (Larson, 1998; Andersen *et al*, 2001; www.portaldasaude.pt, 2008; Reisberg, 1982).

No II estádio existe um declínio cognitivo muito ligeiro, os indivíduos esquecem-se de onde guardam objectos e de nomes, apresentam dificuldade em nomear objectos. Este estádio pode ser confundido com alterações consideradas normais para a idade ou ser realmente interpretado como os primeiros ligeiros sintomas da DA. As dificuldades não são ainda relevantes nem evidentes durante uma consulta médica e os indivíduos com quem o doente convive não notam alterações significativas (Larson, 1998; Andersen *et al*, 2001; www.portaldasaude.pt, 2008; Reisberg, 1982).

No III estádio o doente apresenta já um declínio cognitivo ligeiro e nesta fase é já possível o diagnóstico da DA. As pessoas com quem o doente convive e se relaciona

notam limitações nomeadamente a nível da capacidade de concentração, memória, planeamento e organização. O doente tem dificuldade em lembrar nomes de pessoas, especialmente das conhecidas recentemente. A dificuldade de nomeação agrava-se e é já perceptível às outras pessoas. Uma entrevista médica e testes clínicos permitem avaliar os défices na memória e concentração, a aquisição de novas competências está também comprometida (Larson, 1998; Andersen *et al*, 2001; www.portaldasaude.pt, 2008; Reisberg, 1982).

O IV estágio corresponde a um deterioração cognitiva moderada, a memória para acontecimentos recentes encontra-se visivelmente comprometida, o doente apresenta dificuldade em executar tarefas complexas e apresenta dificuldades em efectuar operações matemáticas “de cabeça” e tem dificuldades em lembrar acontecimentos da própria vida (Larson, 1998; Andersen *et al*, 2001; www.portaldasaude.pt, 2008; Reisberg B., 1982).

No V estágio existe uma deterioração cognitiva moderadamente severa. A perda de memória é agora severa e o doente pode mesmo não se lembrar dos seus dados pessoais (morada, telefone, morada e nomes de familiares, medicação que toma, ...) assim como do local onde se encontra, piso, dia da semana, entre outros. Neste estágio os doentes ainda possuem o conceito do “eu” e é neste estágio que começa a necessitar de ajuda para algumas actividades da vida diária (mantém-se geralmente autónomo na alimentação e higiene e deslocação). Exercícios mentais simples de matemática são agora de difícil execução (Larson, 1998; Andersen *et al*, 2001; www.portaldasaude.pt, 2008; Reisberg B., 1982).

O VI estágio corresponde a um deterioração cognitiva severa. A perda de memória agrava-se novamente. Os doentes necessitam de supervisão e ajuda quase continua para as actividades da vida diária. Surgem alterações de humor, comportamento e pode surgir agressividade, ilusões, alucinações e actividades repetitivas. O doente começa a perder a noção do presente e de que o rodeia, pode perder-se e deambular longe de casa, o conceito do “eu” deteriora-se mas geralmente sabe ainda o seu nome, pode esquecer o nome dos familiares, mesmo os mais próximos, mas consegue distinguir desconhecidos de familiares, embora possa confundir o nome dos últimos. Surge incontinência urinária

e fecal e alteração do ciclo vigília-sono (Larson, 1998; Andersen *et al*, 2001; www.portaldasaude.pt, 2008; Reisberg, 1982).

O VII estágio corresponde a uma deterioração cognitiva muito severa. É o último estágio, no qual o doente depende totalmente da ajuda de terceiros. Surge perda grave das capacidades motoras e de marcha, apresenta em realizar movimentos coordenados, a linguagem foi afectada e como tal perdeu a capacidade de comunicar, podendo mesmo não compreender frases simples. Mantém-se a incontinência urinária e fecal, surge aumento do tónus muscular (espasticidade) e os reflexos são também anormais. Os doentes deixam de sorrir, não seguram a cabeça, necessitam de assistência para a marcha e para se sentarem. A interacção com o meio que os rodeia é mínima (Larson, 1998; Andersen *et al*, 2001; www.portaldasaude.pt, 2008; Reisberg, 1982).

É indubitável que o diagnóstico é baseado em critérios de natureza clínica e completado por diversos exames complementares de diagnóstico, porque não existem marcadores biológicos genericamente aceites para o diagnóstico, não sendo praticável a biopsia/necropsia de tecido cerebral quando o paciente está vivo. Deste modo, o **diagnóstico provável** de demência tipo Alzheimer não é efectuado através de um único teste, mas sim de uma cuidadosa investigação e exames complementares que permitam evidenciar sinais e sintomas. Deste modo excluem-se outras patologias que podem evolucionar também com quadros demenciais, como doenças da tiróide, acidentes vasculares cerebrais, hipovitaminoses, hidrocefalia de pressão normal, depressão, desidratação, tumores cerebrais, iatrogenismo, doença de Parkinson, arterioesclerose cerebral, neuro-sifilis, SIDA. Por isso devem utilizar-se os seguintes testes para diagnóstico:

1. Testes Clínicos - Exame neurológico cuidadoso e avaliação neuropsicológica - Usando escalas psicométricas avalia-se a evolução da patologia e avaliação da eficácia terapêutica. Os mais utilizados são o ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Sub-Scale) que avalia a função cognitiva (memória, atenção, linguagem, orientação), e que consiste numa escala de 0-70, correspondendo a uma maior pontuação uma maior deterioração da função cognitiva, o CIBIC-plus (Clinical Global Impression of Change) e o MMSE (Mini-Mental State Examination), uma escala de 0 a 30 que classifica a DA em *ligeira* (MMSE: 21-26), *ligeira-moderada* (MMSE: 15-20), *moderada* (MMSE: 10-14) e *severa* (MMSE: < 10) (Froehlich *et al*, 1998).

2. Análises de sangue e urina - Para excluir insuficiência renal, doença hepática, sífilis, lúpus eritematoso disseminado, SIDA, hipotiroidismo, hipovitaminose B12 (Ghanbari *et al*, 1998).

3. Técnicas de Imagiologia cerebral - A *Ressonância Magnética Nuclear* (RM) é o exame imagiológico primordial para o diagnóstico diferencial entre uma demência cortical (DA) ou predominantemente subcortical (Doença de Parkinson), porque dá uma imagem detalhada da estrutura do cérebro, possibilitando na DA a visualização da redução do lobo temporal médio e do hipocampo, relacionadas com alterações da memória; a *Tomografia Computorizada* (TC) mede a espessura de uma parte do cérebro, que se torna mais fina nos doentes com Alzheimer, observando-se atrofia cortical cerebral progressiva com aumento de volume dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo, com alargamento secundário dos sulcos corticais; a *Tomografia por Emissão de Fótons Únicos Computorizada* (SPECT) pode ser utilizada para medir o fluxo de sangue no cérebro, o qual está reduzido nas pessoas com Alzheimer e a *Tomografia por Emissão de Positrões* (PET) que pode detectar mudanças no modo como funciona o cérebro, por exemplo, revelando padrões anormais de consumo de glicose pelo cérebro (APA 1994).

4. Testes genéticos -Determinam o gene específico APO-E4 no cromossoma 19 e as mutações nos genes PS-1 no cromossoma 14, PS-2 no cromossoma 1 e APP (proteína precursora de amilóide) no cromossoma 21 (Mayeux *et al*, 1998).

5. Análise do Líquido cefalorraquidiano - Utilizada em casos seleccionados para diagnosticar uma paralisia geral (sífilis terciária) e uma meningite criptocócica, que podem causar demência, e mais recentemente para identificar uma proteína da trama neural (NTP), que é codificada por um gene designado como AD7c-NTP, que está elevada no LCR dos doentes com DA, assim como na urina. Este teste encontra-se actualmente comercializado e a sua sensibilidade é referida como sendo de 87% no LCR e 80% na urina, com uma especificidade acima dos 90% em ambos os testes (Ghanbari *et al*, 1998; Monte *et al*, 1997).

É controverso se, uma vez estabelecido o diagnóstico, o doente deve ou não ser informado do mesmo, uma vez que há vantagens e desvantagens. Penso que todos

deveriam ter o direito e ser-lhes dada a oportunidade de decidir se preferem tomar conhecimento ou declinar esse direito. Na fase inicial, o doente informado do diagnóstico pode planejar como tirar mais partido dos anos de funcionamento mental que lhe restam, pode ter papel activo e relevante no planeamento do acompanhamento que terá que ter nas fases intermédia e final da doença, pode tomar decisões financeiras importantes e até participar na investigação da doença doando o cérebro para investigação científica após a morte; e isto são vantagens indesmentíveis. Contudo, ao serem informadas, certas pessoas podem necessitar de apoio médico e familiar para lidar com sentimentos reactivos de revolta, auto-culpabilização, medo e depressão. Compete ao médico, aos familiares e ao doente a decisão final.

Sendo assim e em conclusão deve ser realizado na maioria dos doentes um teste aos electrólitos, testes de função hepática, raios -X ao toráx, urina tipo II, TAC ou RMN. É importante avaliar o doente do ponto de vista neurológico para despiste de outras patologias, que causem demência, realizando diversos meios complementares de diagnóstico, como análises ao sangue despistando hipotiroidismo, hipovitaminose B12, entre outras, como mencionado anteriormente. Devem ser determinados o grau de anamnese, a orientação temporo-espacial, a linguagem, a memória, o cálculo e a escrita. Deve ser efectuada uma avaliação aos nervos cranianos, ser avaliados movimentos e posturas anormais, o tónus muscular, a força segmentar e global. Para além destes devem ser efectuadas provas de coordenação motora, devem ser avaliados os reflexos osteo-tendinosos, a sensibilidade álgica, térmica, táctil, postural e vibratória. O sistema nervoso autónomo (SNA), deve também sofrer avaliação pela medição da pressão arterial (PA) e pulso, sudação e pele. Deve-se avaliar o equilíbrio, a marcha e pesquisar antecedentes e patologias. Reunir informação sobre as dificuldades que o doente sente, como em orientar-se, em lidar com dinheiro, recordar-se de nomes de familiares e objectos, na utilização de aparelhos eléctricos e em concentrar-se.

Um teste rápido e fácil permite avaliar e orientar o doente para exames mais específicos. Este teste consiste em realizar uma série de 10 questões, em que cada uma vale um ponto, as questões colocadas são: idade, ano que decorre, indicar o endereço que a pessoa deve lembrar no final do teste, nome e local onde a pessoa se encontra, nome de duas pessoas conhecidas, data de nascimento, ano da Primeira Guerra Mundial, nome do Presidente da república, realizar contagem decrescente de 20 para 1. Uma pontuação

igual ou inferior a 6 pontos indica que é necessária a avaliação do doente por um médico especialista (Froehlich *et al* 1998).

Utilizam-se outros exames de avaliação do estado mental, mais específicos, para avaliar possíveis défices -Questionário de Actividades Funcionais e Mini Mental State Examination.

O Questionário de Actividades Funcionais estabelece uma escala que permite avaliar a capacidade funcional do indivíduo, não a relacionando com o nível de escolaridade nem sócio-económico. Esta avaliação é rápida de realizar, demorando cerca de 10 minutos, a pontuação é dada em função do nível de dependência relativamente às funções (de 0 a 3, autónomo ou com dependência). Um total igual ou inferior a 9 pontos é normal. Uma pontuação superior ou igual a 10 significa disfunção funcional. Dentro deste tipo de teste, integra-se o teste do relógio, que avalia o funcionamento do lobo frontal e temporo-parietal. A pontuação situa-se entre 0 e 9. Se for obtida uma pontuação de 0 a 6, existe disfunção cognitiva, por outro lado uma pontuação de 7 a 9, a função cognitiva é considerada normal. Colocar o número 12 no topo do relógio corresponde a 3 pontos, dois ponteiros correspondem a mais 2 pontos, 12 numeros a mais 2 pontos e hora certa a 2 pontos. (anexo1) (Froehlich *et al*, 1998).

O Mini Mental State Examination, segundo Folstein (*cit.in* Andersen *et al*, 2001), permite quantificar os défices no momento da suspeita da doença, permite avaliar a deterioração cognitiva com a progressão da doença e a resposta ao tratamento. É um exame igualmente rápido (cerca de 10 minutos). São considerados com defeito cognitivo, isto é incapazes de responder com acuidade, os indivíduos que forem analfabetos e obtiverem uma pontuação inferior a 16, os que tendo menos de 12 anos de escolaridade obtiverem uma pontuação inferior a 23, ou aqueles que tendo uma escolaridade superior a 11 anos obtiverem uma pontuação de menos de 28 pontos. Estima-se que em média ocorra uma perda de 3 a 4 pontos ao ano no exame MNS, numa demência de Alzheimer não tratada (anexo 2), (Andersen *et al*, 2001).

CAPÍTULO V

Tratamento

V. Tratamento

Existe um número cada vez maior de agentes terapêuticos com certo grau de eficácia no tratamento da DA. Estes incluem os agentes que proporcionam um benefício sintomático contra a progressão da doença.

Como a maior parte dos sintomas da Doença de Alzheimer estão associadas e serão devidos a uma diminuição da actividade colinérgica do cortex cerebral, investigaram-se e desenvolveram-se fármacos destinados a aumentar a acção do sistema colinérgico no Sistema Nervoso Central (SNC), quer através do aumento dos níveis de acetilcolina (ACh), quer por estimulação dos receptores da ACh - Figura 2 (Becker, 1991; Burns, 2003).

Figura 2

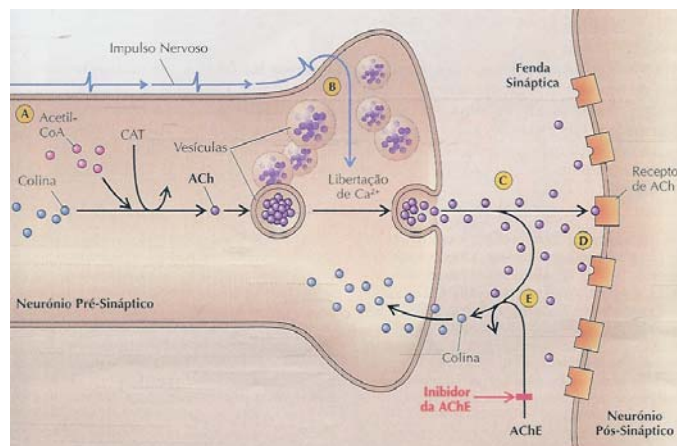


Figura 2: O neurotransmissor acetilcolina (ACh) é sintetizado a nível dos neurónios colinérgicos pré-sinápticos através da acção da colina acetiltransferase (CAT). Este processo implica a transferência de um grupo acetil da acetil-coenzima para a colina (A). Até serem necessárias, as moléculas de ACh ficam armazenadas em pequenas vesículas, localizadas nas extremidades dos neurónios pré-sinápticos. A chegada de um impulso nervoso desencadeia o aumento da concentração intracelular de íons de Ca²⁺, que activam as fibrilas de actina que, por sua vez, fazem com que as vesículas se posicionem de modo a poderem libertar a ACh (B). Num único episódio, 300 a 400 vesículas, cada uma delas contendo cerca de 50.000 moléculas de ACh, esvaziam o seu conteúdo para a fenda sináptica (C). A maior parte destas moléculas liga-se a receptores colinérgicos dos neurónios pós-sinápticos adjacentes (D). Qualquer molécula que permaneça livre é rapidamente hidrolizada pela acetilcolinesterase (AChE). Após terem transmitido o impulso nervoso, as moléculas de ACh que se ligaram aos receptores também são hidrolizadas pela AChE (E). A colina libertada neste processo é novamente utilizada na síntese de novas moléculas de ACh. Ao prevenirem a actividade da AChE, os inibidores das colinesterases aumentam a quantidade de ACh disponível para a neurotransmissão.

A acetilcolinesterase, uma enzima que se encontra no SNC assim como no músculo estriado, e que hidrolisa a acetilcolina em colina e acetato a nível cerebral, é o primeiro alvo desta terapêutica, uma vez que ela actua centralmente na função sináptica, diminuindo a concentração de acetilcolina. **Os inibidores da acetilcolinesterase** bloqueiam essa acção, aumentando a quantidade e duração de acção da acetilcolina na sinapse (Becker, 1991; Burns, 2003).

Os dois primeiros grupos farmacológicos de inibidores da acetilcolinesterase, de acordo com a sua composição química foram as Acridinas (Tacrina) e os Carbamatos (Fisostigmina). Esta terapêutica, contudo, pertence ao **passado**, uma vez que eram fármacos com uma semi-vida curta, obrigando a várias tomas diárias e ocasionavam muitos efeitos secundários, principalmente hepatotoxicidade, porque não tinham selectividade para a acetilcolinesterase e causavam também inibição significativa da butirilcolinesterase, que se encontra sobretudo fora do SNC, com os consequentes e indesejáveis efeitos secundários colinérgicos periféricos (Davis *et al*, 1992; Sellal *et al*, 2005).

Por isso, actualmente utilizam-se na prática clínica inibidores selectivos e reversíveis da acetilcolinesterase bem tolerados pelos doentes, selectivos para o SNC e de semi-vida longa: o Donepezilo, a Rivastigmina e a Galantamina. Esta terapêutica está indicada na DA ligeira a moderada, sendo fundamental o diagnóstico precoce para o início atempado do tratamento. Os inibidores da acetilcolinesterase inibem o metabolismo da acetilcolina, do que resulta uma maior disponibilidade da acetilcolina nos receptores. O aumento dos níveis da acetilcolina tem como resultado um aumento da capacidade cognitiva (Doraiswamy, 1996; Rang *et al*, 1995; Sellal *et al*, 2005).

O **Donepezilo** é um derivado piperidínico, altamente selectivo para a acetilcolinesterase no SNC, sendo um inibidor mil vezes mais potente da acetilcolinesterase do que da butirilcolinesterase (ou pseudocolinesterase), com a consequente diminuição dos efeitos secundários no músculo cardíaco (bradicardia e bloqueio aurículo-ventricular) e no músculo liso do intestino (náuseas, vómitos, dispepsia, diarreia) e um efeito muito limitado no músculo estriado, onde também existe a acetilcolinesterase (cãibras musculares). Deverá administrar-se uma dose única diária de 5 mg, ao deitar, durante 4 a 6 semanas, que poderá ser depois aumentada para 10 mg também ao deitar, uma vez

que muitos doentes obtêm um benefício adicional com a duplicação da dose. No que concerne à farmacocinética o donepezilo é bem absorvido independentemente da hora de administração e da ingestão simultânea de alimentos, atinge o pico de concentração plasmática 3 a 4 horas depois, atingindo-se o estado de equilíbrio da concentração plasmática ao fim de 3 semanas, a semi-vida de eliminação é de 70 horas, tem uma ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 96%. É excretado não metabolizado na urina, podendo ser metabolizado no fígado pelo sistema do citocromo P450, podendo, por isso, sofrer interacções medicamentosas com inibidores do CYP2D6 e CYP3A4 da via do citocromo P450, como por exemplo, cetoconazol, quinina, eritromicina, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina e ritonavir, os quais podem afectar o metabolismo hepático do donepezilo. Por outro lado, o donepezilo não tem efeito significativo sobre a farmacocinética da cimetidina, digoxina, beta-bloqueadores, teofilina e varfarina, pode manter a eficácia sobre as funções cognitiva e psicomotora do doente ao longo de mais de dois anos de tratamento e é também eficaz nas formas moderadas a graves, tendo sido comprovada essa eficácia em mais de 80% dos doentes avaliados pelo MMSE (Mini-Mental State Examination) e pelo ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale). Possuindo uma clara actividade colinomimética de acção prolongada, o fármaco pode ocasionar um aumento do relaxamento muscular, semelhante ao induzido pela succinilcolina no decurso de uma anestesia geral (Feldman, 2001; Rogers *et al*, 1995 and 1998).

A **Rivastigmina** é um inibidor da acetilcolinesterase do tipo carbamato, com selectividade para o hipocampo e cortex cerebral, facilitando a neurotransmissão colinérgica pelo atraso que provoca na degradação da acetilcolina libertada por neurónios funcionalmente intactos, uma vez que actua ligando-se à acetilcolinesterase e formando com esta enzima um complexo carbamilado, impedindo assim a hidrólise enzimocatalizada da Acetilcolina. Está também indicada no tratamento sintomático da demência de Alzheimer ligeira a moderada. Deverá ser administrada duas vezes por dia, com as refeições da manhã e da noite, inicialmente na dose de 1,5 mg em cada toma. Após o mínimo de 2 semanas de tratamento bem tolerado, a dose pode ser aumentada para 3 mg duas vezes por dia. Aumentos subsequentes para 4,5 mg e mais tarde para 6 mg, duas vezes por dia, serão sempre baseados na boa tolerabilidade da dose em curso e só serão considerados após um mínimo de duas semanas de tratamento naquele nível de dose. O máximo benefício terapêutico é conseguido com 3 a 6 mg duas vezes por dia,

devendo manter-se a dose mais elevada tolerada pelo doente e nunca ultrapassar os 6 mg, duas vezes por dia. A interrupção deverá ser considerada quando o efeito terapêutico deixar de ser evidente. Quanto à sua *farmacocinética*, a rivastigmina é rápida e completamente absorvida, atingindo o pico da concentração plasmática em aproximadamente 1 hora. A administração com alimentos atrasa a absorção da rivastigmina em 90 minutos, liga-se fracamente às proteínas plasmáticas (cerca de 40%), atravessa rapidamente a barreira hemato-encefálica, tem uma duração da inibição da acetilcolinesterase de cerca de 9 horas e uma semi-vida curta de cerca de 1 hora, sendo rápida e extensivamente metabolizada, via hidrólise mediada pela colinesterase, no metabolito descarbamilado e estando os principais isoenzimas do citocromo P450 minimamente envolvidos no metabolismo da rivastigmina, pelo que não afecta a função hepática, nem exige controlo da mesma. A excreção renal dos metabolitos é a principal via de eliminação, sendo eliminados 90% em 24 horas. Por isso, em caso de sobredosagem accidental com náuseas, vómitos e diarreia, bastará interromper a medicação durante 24 horas, e utilizar antieméticos em situações de náuseas e vómitos graves; em caso de sobredosagens maciças deve ser usado o sulfato de atropina, por via intra-venosa, numa dose inicial de 0,03 mg/Kg, com doses subsequentes baseadas na resposta clínica (Corey *et al*, 1998; Cutler *et al*, 1998; Rang *et al*, 1995; Sellal *et al*, 2005).

Tal como com outros colinomiméticos deve ser cuidadosa a utilização da rivastigmina em doentes com síndrome do nódulo sinusal ou defeitos da condução (bloqueio sinoauricular ou bloqueio auriculo-ventricular), doentes com úlceras pépticas gástricas ou duodenais activas (aumenta as secreções gástricas de ácido), doentes com asma brônquica ou doença pulmonar obstrutiva crónica e em doentes com obstrução urinária ou convulsões (Corey B. *et al*, 1998; Sellal *et al*, 2005).

Os efeitos indesejáveis mais comuns incluem astenia, anorexia e perda de peso, epigastralgias, dispepsia, náuseas, vómitos e diarreia, cefaleias, tonturas e sonolência, agitação, tremor e hipersudorese, depressão e insónia, infecção das vias respiratórias superiores e infecção das vias urinárias (Osswald *et al*, 1997; www.infarmed/protuario.pt, 2008).

Sendo um inibidor da acetilcolinesterase, a rivastigmina pode potenciar os efeitos relaxantes musculares do tipo succinilcolina durante a anestesia, embora menos problemático do que com o Donepezilo, uma vez que os níveis plasmáticos da acetilcolina normalizam 24 horas após a suspensão da rivastigmina. Não deve ser administrada concomitantemente com outros fármacos colinomiméticos e pode interferir com a actividade de medicações anticolinérgicas (Corey *et al*, 1998; Sellal *et al*, 2005).

Não se observou qualquer interacção farmacocinética da rivastigmina com digoxina, varfarina, diazepam ou fluoxetina, pelo que tem sido usada com segurança em doentes idosos com outras patologias ou com medicações concomitantes (Corey *et al*, 1998; Cutler *et al*, 1998).

A sua eficácia em melhorar ou manter a memória dos doentes, a concentração e a capacidade de desempenho de actividades da vida quotidiana foi demonstrada pelos testes ADAS-cog e CIBIC-plus, na dose média diária de 6 a 12 mg/dia, durante 26 semanas (Cutler *et al*, 1998; Sellal *et al*, 2005).

A **Galantamina** é um alcaloide extraído do bolbo do narciso, sendo um inibidor específico, competitivo e reversível da acetilcolinesterase. Mas, além de aumentar a concentração do neurotransmissor -acetilcolina- na sinapse colinérgica através dessa inibição, a galantamina actua também modulando alostericamente os receptores colinérgicos nicotínicos (Steinberg 1999), conduzindo à libertação de mais acetilcolina e potenciando deste modo a transmissão colinérgica nicotínica; tem, portanto, um duplo mecanismo de acção. O efeito terapêutico dos inibidores da acetilcolinesterase não pode prescindir da existência de neurónios colinérgicos funcionantes, pelo que está indicado no tratamento sintomático da DA leve a moderada. A eficácia da galantamina sobre as funções cognitivas e actividades da vida diária mantiveram-se durante pelo menos um ano (controladas pelo ADAS-cog) e registou-se um atraso no aparecimento de perturbações do comportamento associadas à DA, como ansiedade, agitação e agressividade (comprovado pelo CIBIC-plus). (Wilcock *et al*, 2000; Monsch *et al*, 2004; Raskind *et al*, 2000; Tariot *et al*, 2000).

A galantamina é absorvida rápida e completamente após administração oral e o pico de concentração plasmática é atingido 1 hora depois. A semi-vida plasmática de 8 horas acarreta a necessidade de 2 tomas diárias. A dose inicial recomendada é de 4 mg duas vezes por dia; após pelo menos 4 semanas de tratamento com boa tolerância, esta dose pode ser aumentada para 8 mg duas vezes por dia; novos aumentos para 12 mg e depois para 16 mg duas vezes por dia podem ser considerados após o mínimo de 4 semanas com a dose anterior, uma vez que as doses mais elevadas de galantamina correspondem melhores resultados terapêuticos (Wilcock *et al*, 2000). É apresentada em comprimidos doseados a 4 mg, 8 mg e 12 mg, é metabolizado em 75% no fígado pelo sistema do citocromo P450 e o restante eliminado não metabolizado, na urina (Osswald *et al*, 1997; www.infarmed/protuario.pt 2008).

Pode também ser administrada por via parentérica (subcutânea) na dose de 1,25 a 15 mg por dia, iniciando-se o tratamento sempre com a menor dose possível, seguida de aumentos graduais até à dose óptima, e devendo altas doses diárias (máximo de 25 mg/dia) ser administradas de modo fraccionado, divididas em 2 ou 3 tomas diárias (Wilcock *et al*, 2000).

Os efeitos indesejáveis mais frequentes são náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, dispepsia e anorexia. Outros, mais raros, incluem cefaleias, vertigens e perda de peso. Excepcionalmente e apenas com a dose máxima oral (32 mg/dia) podem ocorrer bloqueio aurículo-ventricular de 1º grau e síncope (Scott *et al*, 2002; Wilcock *et al*, 2000).

A galantamina está contra-indicada em doentes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina inferior a 9 ml/minuto) ou insuficiência hepática. A sua acção vagotónica sobre a frequência cardíaca pode causar bradicardia e bloqueio aurículo-ventricular, devendo ser cuidadosa a sua prescrição a pacientes com perturbações da condução aurículo-ventricular e naqueles que estejam medicados com fármacos bradicardizantes como os digitálicos e os beta-bloqueantes. Possui uma notória actividade colinomimética, pelo que pode determinar um aumento do relaxamento muscular, semelhante ao induzido pela succinilcolina no decurso de uma anestesia geral (Scott *et al*, 2002).

Como todos os colinomiméticos é possível uma interacção farmacodinâmica com fármacos que reduzem a frequência cardíaca (ex: digitálicos e beta-bloqueantes) e com anestésicos do tipo succinilcolina. Pode também acontecer interacções medicamentosas com fármacos que inibam o sistema enzimático do citocromo P450 (ex: cetoconazol, eritromicina, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, ritanovir), acarretando um aumento da biodisponibilidade da galantamina de 12 para 40% e, conseqüentemente, um aumento da incidência de efeitos secundários do tipo colinérgico, sobretudo náuseas e vômitos, que poderão justificar uma redução da dose de manutenção de galantamina até ao nível da boa tolerância por parte do doente (Sellal *et al*, 2005).

O custo mensal do tratamento com galantamina é equiparável a qualquer outro inibidor da acetilcolinesterase utilizado no tratamento sintomático da DA (Donezepilo e Rivastigmina). Com a progressão da doença deve esperar-se uma diminuição da acção de qualquer destes 3 fármacos e, quando o efeito terapêutico avaliado pelas escalas psicométricas não for evidente, deve suspender-se a terapêutica. **Actualmente**, o doente com Alzheimer que necessite de tratamento com inibidores da acetilcolinesterase pode ser tratado indiferentemente com um dos três fármacos, não havendo razões para preferência de qualquer deles, à luz dos estudos actuais (Wilcock *et al*, 2000).

Embora dispendioso, é inquestionável que o tratamento farmacológico com inibidores da acetilcolinesterase produz benefícios, não só tornando mais lento o declínio cognitivo, mas também ajudando o doente a manter as actividades da vida diária e atrasando o aparecimento de perturbações do comportamento que, quando presentes, causam muito transtorno aos familiares e sobrecarregam os prestadores de cuidados assistenciais, sendo muitas vezes motivo de internamento hospitalar (Wilcock *et al*, 2000).

Outro tipo de abordagem, consiste na abordagem não Colinérgica, utilizando-se no tratamento da DA, os antagonistas glutaminérgicos. O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais importante, encontrando-se provavelmente presente em 70% dos neurónios do sistema nervoso central, especialmente nas áreas corticais e do hipocampo. O receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) é um dos principais receptores activados pelo glutamato e aparentemente desempenha um papel importante na plasticidade neuronal e

portanto uma função específica no processo de formação das memórias e da aprendizagem (Alberca *et al*, 2005).

As investigações mais recentes têm demonstrado que os sintomas demenciais podem ser desencadeados, pelo menos parcialmente, por concentrações de glutamato patologicamente aumentadas e/ou por uma hipersensibilidade dos receptores NMDA do glutamato, acção neurotóxica do glutamato que se designa por “excitotoxicidade”. Estas alterações induzem uma entrada patológica de grandes quantidades de cálcio nos neurónios, levando a uma alteração da homeostase intracelular do cálcio e resultam na morte progressiva dos neurónios (Alberca *et al*, 2005; Bear *et al*, 2001).

Com base nestes dados têm sido desenvolvidos fármacos com afinidade para estes receptores, os **antagonistas dos receptores NMDA**, no sentido de interferir em mais este aspecto do processo patológico da DA (Alberca *et al*, 2005).

Dentro deste grupo está a **Memantina**, um antagonista dos receptores NMDA, eficaz e bem tolerado. Outros fármacos que possuem elevada afinidade para os receptores NMDA e que portanto, os bloqueiam de forma quase de forma irreversível, apenas podem ser utilizados experimentalmente já que produzem efeitos psicotomiméticos (Alberca *et al*, 2005).

A eficácia anti-demência da memantina foi comprovada em dois estudos, duplamente cegos, controlados por placebo, realizados com doentes com DA moderada a grave. Nestes casos, foi observada uma melhoria ou estabilização da avaliação clínica global, das actividades da vida diária e capacidades cognitivas. Estudos abertos no seguimento de estudos cegos, têm demonstrado que este benefício é ainda observável quando existe um atraso na iniciação do tratamento com memantina e estende-se a longo-prazo (Gaultier *et al*, 2005).

A memantina tem também demonstrado ter um efeito benéfico nos sintomas comportamentais dos doentes com DA moderada a severa, nomeadamente a nível da agitação e agressividade (Alberca *et al*, 2005).

A sua utilização está indicada e aprovada na Europa para o tratamento da DA moderada a grave. A dose diária de manutenção utilizada é de 20mg/dia, que deverá ser atingida numa fase inicial através do aumento gradual de 5mg por semana ao longo das primeiras 3 semanas. O tratamento deve ser iniciado com 5mg diários (1/2+0+0) durante a primeira semana, sendo que na segunda semana passam a 10mg por dia (1/2+0+1/2) e na terceira semana é recomendada a dose de 15mg por dia (1+0+1/2). A partir da quarta semana a dose de manutenção deve passar para 20mg por dia (1+0+1) (Osswald *et al*, 1997; www.infarmed/protuario.pt 2008).

Os efeitos secundários, embora frequentes, não são graves, sendo os mais prevalentes, as tonturas, a confusão mental, as alucinações, as cefaleias e a fadiga. Podem ocorrer também ocasionalmente e raramente, estados de ansiedade, hipertonia, vômitos, cistites e aumento da libido (Osswald *et al*, 1997; www.infarmed/protuario.pt 2008).

Apesar dos progressos farmacológicos a DA continua a ser uma patologia progressiva e incurável, um desafio actual para a investigação científica principalmente de índole genética, que persegue uma meta a alcançar num futuro que se deseja pouco distante, utilizando técnicas de pesquisa genética para identificar novas moléculas específicas com papel importante no desenvolvimento da doença, moléculas que poderão constituir novos alvos terapêuticos para a interrupção ou até para a reversão da DA. Além disso, o emprego de medicamentos que de algum modo modifiquem o metabolismo da substância amilóide ou impeçam a formação de novos neurofibrilares intraneuronais, presentes no cérebro dos doentes com Alzheimer, visando portanto a progressão da doença, é algo que ainda se está longe de atingir (Vallejo, 2003; Carnero-Prado, 2001).

Os sintomas não cognitivos são muito importantes na DA e formam parte inseparável do seu quadro clínico. A primeira questão a ter-se em conta perante a presença de perturbações psiquiátricas ou do comportamento no curso de uma demência é conhecer a sua causa. Ainda que na maioria dos casos estas manifestações clínicas façam parte do quadro sindrómico da doença, há que ter presente um grande número de afecções médicas ou induzidas por outros tratamentos farmacológicos (sem esquecer a iatrogenia produzida pelos próprios psicofármacos) que podem encontrar-se na origem destes sintomas. Nestes casos, a intervenção terapêutica deve orientar-se em primeiro lugar

para a identificação e correcção do factor desencadeante da sintomatologia (Carnero-Prado, 2001).

O doente que sofre de DA é geralmente um indivíduo idoso pelo que, ao propor-se um tratamento com psicofármacos, deve ter-se em conta duas situações especialmente frequentes nestas idades: a co-morbilidade com outros processos somáticos e a existência de outros tratamentos concomitantes com os consequentes riscos de incidir sobre o custo de outras doenças ou de apresentar interações farmacológicas. Por outro lado o idoso apresenta uma série de modificações ao nível dos vários órgãos e sistemas (redução do metabolismo hepático, diminuição da função renal, aumento relativo da proporção da gordura corporal, etc.) que podem afectar a farmacocinética e a fármaco dinâmica destes medicamentos (Vallejo, 2003).

A ansiedade, a insónia e algumas das alterações comportamentais de menor gravidade podem tratar-se com fármacos com capacidade ansiolítica, como as benzodiazepinas. Na DA convém utilizar fármacos de semi-vida intermédia como o lorazepam ou o oxazepam, que sofrem menor metabolização hepática e não possuem metabolitos activos. Ainda que frequentemente sejam eficazes, é preciso ter em conta que estes fármacos podem prejudicar a função cognitiva, devendo portanto ser evitados sempre que possível (Carnero-Prado, 2001).

Os doentes com DA podem apresentar um componente significativo de depressão, geralmente nas fases mais iniciais, que pode responder aos antidepressivos, sendo a terapêutica de primeira escolha os inibidores selectivos da recaptação da serotonina (SSRIs), porque praticamente não têm efeito sobre a neurotransmissão colinérgica. A sertralina (25-150mg/dia) e o escitalopram (20-30mg/dia) podem ter alguma vantagem sobre os outros SSRIs (paroxetina, fluoxetina e fluvoxamina) nos idosos devido ao seu baixo potencial para interacção com outros fármacos aliada à sua elevada tolerância (Raskind *et al*, 2001).

Tratamentos com antipsicóticos têm sido utilizados para aliviar os sintomas psicóticos (presentes em algum período em 70% dos casos de DA com 7 anos de evolução) assim como para determinadas alterações da conduta (agressividade, deambulação sem sentido, queixas ou vociferações constantes, etc.). Os fármacos mais aconselhados são a

risperidona, quetiapina, ziprasidona e aripiprazole, pois apresentam menos efeitos laterais, inclusive na área cognitiva (Carnero-Prado, 2001).

Alguns autores, como LeBars, Katz e Berman, consideram que os radicais livres podem desempenhar um papel na patogénese da DA através duma peroxidação excessiva dos lípidos, com lesão celular secundária. Estes autores avaliaram as propriedades antioxidantes do extracto da planta ginkgo biloba para eliminar os radicais livres, utilizaram-no na dose de 40 mg três vezes por dia, por via oral num ensaio clínico duplo cego com doentes com défice de memória leve a moderada, este extracto melhorava algumas funções cognitivas no período de 6 a 12 meses de duração do estudo, sendo ainda necessários mais estudos para comprovar se atrasa a progressão da DA. (Le Bars *et al.*, 1997).

Os estrogénios também se comportam como sequestradores de radicais livres, para além de possuírem efeitos neurotróficos e neuroprotectores. Diversos estudos epidemiológicos comprovaram que a terapia de substituição com estrogénios em mulheres pós-menopausicas diminuía a taxa de apresentação de DA. Esta observação juntamente com a comprovação dos seus efeitos positivos sobre a cognição e o tropismo neuronal fez pensar que os estrogénios poderiam ser úteis no tratamento de mulheres com DA estabelecida. No entanto, vários ensaios clínicos não conseguiram demonstrar um efeito benéfico claro (Henderson, 1997; Mullard *et al.*, 2002; Yaffe *et al.*, 1998).

Num estudo duplamente cego controlado com placebo, doentes em estádios leves ou moderados de demência foram tratados com um de quatro tratamentos, a saber: seleginina, 10 mg/dia, vitamina E (α - tocoferol) 2000 U/dia, uma combinação de ambos fármacos ou placebo. Verificou-se que a seleginina melhorava ligeiramente a cognição depois de dois anos de tratamento. Não foram evidentes alterações significativas entre os grupos de tratamento activo (Sano *et al.*, 1997).

Num outro estudo, observou-se uma relação directa entre os níveis plasmáticos de α - tocoferol e cognição; os níveis mais baixos estavam associados a um maior défice cognitivo (Shmindt *et al.*, 1998).

Com os dados que existem actualmente, o emprego destas substâncias constitui uma decisão de cada profissional e o seu uso não pode ser recomendado (Emre, 2000).

Em conclusão, quanto ao tratamento farmacológico actual da DA pode afirmar-se, sem reservas, o seguinte:

1º Os inibidores da acetilcolinesterase são os únicos medicamentos para o tratamento da DA aprovados nos Estados Unidos da América pela “Food and Drug Administration”.

2º A terapêutica com inibidores da acetilcolinesterase é benéfica para doentes com Alzheimer ligeira a moderada.

3º A memantina, um antagonista dos receptores NMDA, está indicada e aprovada na Europa para o tratamento da DA moderada a grave.

4º Outros agentes terapêuticos como a selegilina, vitamina E, estrogénios, anti-inflamatórios não esteroides e ginkgo biloba podem ter efeitos neuroprotectores em estudos experimentais com animais, mas esses efeitos não foram confirmados em absoluto em ensaios clínicos, não havendo possível consenso quanto à sua utilização no tratamento da DA.

5º Não poderão existir estratégias para um tratamento efectivo da DA, enquanto não for completamente revelada a etiopatogenia da doença.

6º Até à presente data, não existe nenhum esquema terapêutico, seja monoterapia ou associação de fármacos, que esteja indubitavelmente associado a benefícios previsíveis, fortes e sustentados da disfunção cognitiva. Além disso os tratamentos disponíveis não parecem atrasar ou reverter a progressão da neurodegeneração associada à AD.

7º Provavelmente, o tratamento da DA com vários fármacos associados, será a estratégia preferível para se conseguir melhores resultados no futuro próximo. Estes resultados com esquemas de politerapia deverão continuar a ser avaliados por estudos clínicos duplamente cegos e controlados com placebo.

Outra “arma” terapêutica utilizada actualmente na DA em alguns centros psiquiátricos é a **música**. A utilidade da música para recuperar a capacidade intelectual dos doentes com Alzheimer e Parkinson, foi uma das conclusões relevantes do I Congresso Mundial sobre Musicoterapia e Arteterapia nas Doenças Neurodegenerativas, que se realizou em Vitória no ano 2002. Segundo Patxi del Campo, musicoterapeuta, director do Instituto de Música e Arte e presidente do Congresso, as canções activam a circulação sanguínea e reduzem o tónus muscular, potenciando o relaxamento e a receptividade dos doentes. Posteriormente é possível a evocação de vivências passadas através das melodias, porque a música que é familiar pode estimular recordações aparentemente já esquecidas por pessoas com demência. A maioria dos acontecimentos importantes da vida associam-se com uma música. Por outro lado, o ritmo musical activa a atenção e organiza a coordenação motora em pessoas com doenças neuromusculares (Patxi del Campo, 2002).

Mas os musicoterapeutas enfatizam a necessidade de personalizar o tratamento para se conseguir resultados, sendo fundamental seleccionar as preferências de cada doente quanto às melodias que estão relacionadas com as suas recordações. Outros factores, como o volume e o momento da audição, podem ser determinantes para o resultado da terapia, não tendo os mesmos acordes musicais a mesma repercussão em doentes diferentes (Patxi del Campo, 2002).

No Congresso de Vitória também foi posta em relevo a utilidade da musicoterapia para ajudar os prestadores de cuidados. Assistir dia a dia ao esgotamento mental progressivo de pessoas queridas é terrivelmente doloroso, causando grande pressão física e psicológica que poderá levar ao desespero, depressão e angústia. Não é fácil esquecer aqueles que vivem connosco e que já não podem recordar-nos! A música contribui para o relaxamento psico-somático dos prestadores de cuidados, melhorando a sua comunicação com os doentes (Patxi del Campo 2002).

Actualmente, a musicoterapia utiliza-se fundamentalmente em problemas neurodegenerativos como o Alzheimer, o Parkinson e a esclerose múltipla (Patxi del Campo 2002).

CAPÍTULO VI

Prognóstico

VI. Prognóstico

Na DA os neurónios degeneram progressivamente com o tempo, existindo um prejuízo cognitivo incompatível com a idade do doente e, apesar do arsenal terapêutico disponível, a progressão desta patologia é uma constante sempre presente até a morte. A duração média da doença é de aproximadamente 10 anos, com uma variação entre 3 e 20 anos desde o diagnóstico até o momento da morte. O deficit cognitivo severo, com perda da identidade e desorientação, costuma estar presente depois de 6 a 8 anos de evolução, calculando-se grosseiramente uma perda de 5 a 15% da cognição por ano, dependendo de cada caso (Larson, 1998; www.alzheimerportugal.org, 2008).

Não existe forma alguma de prevenir ou tratar esta patologia degenerativa do cérebro. Os medicamentos usados apenas permitem atenuar os efeitos sintomáticos da doença. Apesar da medicação, os doentes tornam-se totalmente alienados de tudo o que os rodeia, não sabem quem são, não conhecem os filhos, os amigos, a casa, os seus locais preferidos, e o seu pior inimigo é a solidão, uma vez que a comunicação lhes é impossível e as recordações se esvaíram totalmente. No limite, enquanto os doentes sentem cada vez menos a “dor” de ver desaparecer o mundo que outrora conheceram, os familiares apercebem-se da terrível realidade que é a consciencialização de que se apagaram definitivamente na memória de alguém que lhes é muito querido.

CAPÍTULO VII

Papel do Farmacêutico Comunitário

VII. Papel do Farmacêutico Comunitário

Como prestador de cuidados de saúde primários, o farmacêutico tem pois um papel activo no que diz respeito à saúde pública. Contacta diariamente com os utentes e muitos deles são seus conhecidos e frequentadores da mesma farmácia durante anos, ou até durante toda a vida. Os utentes confiam no seu farmacêutico, por vezes o único profissional de saúde constante ao longo da sua vida. Sendo assim, ao farmacêutico é possível por vezes reconhecer os sinais de alarme, ou seja, a sintomatologia que nos pode alertar sobre uma possível doença e cuja detecção precoce ajuda a melhorar a qualidade de vida destes doentes e de todos os que com eles privam.

Então a questão é quando recorrer ao médico?

Como saber se as alterações são devidas a uma possível doença, ou o resultado de fadiga, stress ou às inúmeras actividades que realizamos todos os dias?

Os sinais de Alarme, conforme consta no anexo 3, são:

1. **Perda de memória.** A perda de memória para factos recentes é um dos mais precoces sinais e pode indicar a fase inicial da demência. É pois importante distinguir o esquecimento ocasional e o que pode significar demência.
2. **Dificuldade na execução de tarefas habituais.** Dificuldade progressiva em realizar tarefas consideradas do dia a dia e em organizar essas mesmas tarefas (como por exemplo cozinhar).
3. **Dificuldade em comunicar.** O doente não encontrar a palavra que pretende para explicar determinado assunto.
4. **Desorientação espaço-temporal.** O doente não se lembrar onde se encontra, mesmo sendo um lugar anteriormente conhecido e familiar.
5. **Alteração da capacidade de julgamento e raciocínio.** O doente tem dificuldade em avaliar situações de decisão (como por exemplo escolher uma roupa).
6. **Dificuldade em executar actividades instrumentais da vida diária.** Como lidar com dinheiro, realizar tarefas mentais complexas, entre outras.

7. **Alterar a localização de objectos.** Como colocar objectos em locais pouco habituais e despropositado.
8. **Alteração de comportamento e temperamento.** Agressividade e reacções pouco habituais, como ciúme.
9. **Falta de iniciativa.** Apatia, sem vontade de se relacionar. (www.pfizer.pt, 2008).

O doente com DA pode esquecer por completo um acontecimento, enquanto o idoso se lembra de partes. O idoso frequentemente lembra-se mais tarde do nome ou assunto em discussão, ao passo que o doente com DA não se recorda de todo. O idoso desenvolve formas de compensar os “esquecimentos”, enquanto o doente não é capaz. O doente fica dependente de terceiros e o idoso é capaz de realizar actividades da vida diária. O doente não é capaz de se orientar por sinais ou indicações verbais, enquanto o idoso geralmente é (www.portaldasaude.pt, 2008).

Para além disto o farmacêutico comunitário pode desenvolver na sua farmácia acções direccionadas a todos os seus utentes, no que diz respeito ao reconhecimento precoce dos sinais de alarme, através da elaboração de brochuras informativas de leitura rápida, simples e esclarecedora (ver anexo 4 e 5). O farmacêutico desempenha um papel activo também no que diz respeito à adesão e promoção da adesão do doente à terapêutica, o que nestes casos pode não ser fácil e muitas vezes em estádios mais avançados da doença implica o envolvimento de familiares ou outro prestador de cuidados ao doente.

Estudos indicam que não só os factores genéticos influenciam o aparecimento da doença mas também o desenvolvimento de demência. Os factores ambientais como o estilo de vida, grau de escolaridade vs grau de cultura, personalidade e estado físico, possuem um papel também muito importante.

Como os traumatismos cranianos parecem relacionar-se com um risco aumentado de desenvolver DA, a utilização de todas as medidas de protecção ao dispor e a prevenção de acidentes são essenciais na prevenção da doença.

É importante consciencializar a população de doenças como a patologia cardíaca e doenças com ela relacionadas como, hipertensão, hipercolesterolemia, que parecem aumentar o risco de desenvolver DA, pelo que a vigilância e tratamento destas doenças é essencial para a sua prevenção.

Em suma, este trabalho de prevenção e aconselhamento pode e deve ser efectuado pelo farmacêutico, uma vez que a farmácia comunitária é um local privilegiado de contacto com a comunidade e onde existe um elevado grau de confiança.

CAPÍTULO VIII

Que Futuro Para os Doentes Com Alzheimer?

VIII. Que Futuro para os Doentes Com Alzheimer?

O progresso contra uma série de distúrbios cerebrais está a ser apoiado por duas estratégias principais. A primeira consiste na utilização de **técnicas de pesquisa genética para identificação de moléculas específicas** envolvidas em doenças cerebrais: a análise do ADN de famílias com uma determinada doença genética pode proporcionar o mapeamento dos genes relacionados com essa doença, revelar as proteínas e as vias biomoleculares com ela relacionadas. Este conhecimento será fundamental para esclarecer a fisiopatologia e factores ambientais subjacentes aos casos tanto familiares como não familiares. A outra estratégia principal baseia-se na constatação de que novos mecanismos envolvidos na patogénese que **identificados podem revelar novos alvos terapêuticos**: nalguns casos, o novo alvo é a própria via identificada; quando isso não acontece, existe a possibilidade da utilização de agonistas e de antagonistas dirigidos para receptores específicos poderá melhorar a sintomatologia e mesmo o processo patogénico. Estas duas estratégias já proporcionaram conhecimentos e mesmo algumas intervenções para as DA e de Parkinson (DP) (Oswald, 2001).

Justifica-se o interesse nestas duas doenças neurodegenerativas porque ambas constituem ameaças para a saúde pública: a DA afecta 1 em cada 10 indivíduos com mais de 65 anos e a Doença de Parkinson é a segunda mais frequente afectando 1 em cada 50 indivíduos com mais de 65 anos. Estas duas doenças partilham a tendência para afectar os idosos (90%), para serem lentamente progressivas, por apresentarem padrões de incidência sugestivos de uma acção combinada de factores ambientais e genéticos e para os casos hereditários (10%) se manifestarem mais cedo, na meia-idade e terem padrões de transmissão que indicam a presença de mutações autossómicas dominantes monogénicas (www.Alzheimerportugal.org, 2008).

Já sabemos que na DA as mutações mais frequentes se localizam no gene *ps-1* (presenilina 1) no cromossoma 14, menos frequente no *ps-2* no cromossoma 1 e, mais raramente no gene *app* (Proteína precursora de amiloide) no cromossoma 21. Também sabemos que o gene *app* é o mais directamente revelador, que codifica um polipeptídeo, a proteína precursora do amilóide, da qual se pensa que um dos fragmentos, o amilóide β (A β) seja tóxico para o cérebro, uma vez que é o A β o principal constituinte das placas

extraneuronais que se observam postmortem, juntamente com os novos intraneuronais, no tecido cerebral dos DA. Sabemos ainda que o A β é um dos produtos da metabolização da proteína APP e que é segregado pelas células cerebrais, que pode ser pesquisado no líquido cefalorraquidiano, que é um peptídeo cujo comprimento varia entre 40 a 42 aminoácidos, que os indivíduos com mutações nos genes APP, PS-1 ou PS-2 têm níveis elevados de A β 42, que os fragmentos A β 42 se formam a uma velocidade que depende, pelo menos parcialmente, da função da presenilina e que estes fragmentos A β 42 são insolúveis e se amontoam uns sobre os outros levando à degeneração dos neurónios (Becker, 1991; Burns, 2003; Jerrel *et al.*, 2001).

O modo como se formam as placas senis na DA permanece incerto. Mas é conhecido um outro gene, *apo-e* que parece ser sintetizado principalmente pelas células astrogliais, localizado no cromossoma 19 e que codifica a Apolipoproteína E, que tem como função mais conhecida o transporte de lípidos na circulação periférica. Em vez de mutações, o gene *apo-e* revela 3 formas variantes frequentes: *apo-e2*, *apo-e3* e *apo-e4*, estando esta associada a um maior risco de Alzheimer. É sabido também que a APO-E se liga à APP, sendo possível que afecte o seu metabolismo (Mayeux *et al.*, 1998; [www. Alzheimerportugal.org](http://www.Alzheimerportugal.org) 2008).

Pensa-se que outros genes poderão actuar como factores adicionais de risco para a DA e que nos próximos anos a sua identificação preencherá algumas lacunas no conhecimento actual das vias da APP (Jerrel *et al.*, 2001)

Existem progressos análogos em relação à identificação das vias fisiopatológicas da DP. Através da aplicação de mapeamento de genes em famílias afectadas por parkinsonismo familiar, foi implicado um gene no cromossoma 4 denominado *snca*, que codifica a α -sinucleína, uma proteína que normalmente se encontra nas terminações nervosas, especialmente nas vesículas sinápticas, onde está armazenada com os neurotransmissores. Na DP, esta proteína torna-se num dos constituintes dos corpos de Lewy, as inclusões intraneuronais que se observam nas células dopaminérgicas em degeneração, no mesencéfalo. Curiosamente, a α -sinucleína foi identificada como constituinte das placas extraneuronais que se observam na DA. A sintomatologia e a patologia da DP e da DA revelam, de facto, uma considerável sobreposição (Monte *et al.*, 1997).

Concentremo-nos novamente na Doença de Alzheimer e nos novos alvos terapêuticos possíveis no futuro, à luz dos conhecimentos biomoleculares e biogenéticos actuais.

Sabe-se que o peptídeo A β constitui um desses alvos foi já testada em ratinhos uma vacina. Os animais foram manipulados geneticamente de modo a serem portadores de uma mutação do gene *app* humano; à medida que envelheceram estes ratinhos desenvolveram placas, mas não novos, que se assemelhavam muito às da DA, em cerca de 1 ano, o que corresponde a um ratinho de meia-idade. Quando os ratinhos foram imunizados com A β numa fase precoce da vida, não se desenvolveram placas. Quando a imunização ocorreu na meia-idade (existindo já placas) a progressão das placas foi mais lenta, tendo-se observado mesmo sinais de reversão da patologia já existente (Schenk *et al.*, 1999; Vassar *et al.*, 1999).

Posteriormente surgiu outro alvo molecular. Com base nos locais conhecidos de clivagem da proteína precursora de amiloide β , identificou-se um grupo de enzimas proteolíticas chamadas secretases α , β e γ . Entre estas, as enzimas β e γ libertam A β , enquanto a enzima α provoca a clivagem no interior da sequência de A β , impedindo a sua produção. Recentemente foi identificada uma β secretase, denominada BACE (β -site APP cleaving enzyme). A próxima etapa consistirá na pesquisa e desenvolvimento de fármacos que bloqueiem a acção da enzima, na esperança de que esses agentes terapêuticos, ao impedirem a produção de A β , possam vir a ser úteis na prevenção e tratamento da DA (Jerrel *et al.*, 2001; Monte *et al.*, 1997; Vassar *et al.*, 1999).

Ao rever a literatura sobre DA foi possível constatar que a última década trouxe várias descobertas sobre a biologia molecular da função cerebral e das doenças neurodegenerativas, descobertas que certamente irão ter repercussões no aparecimento de novos alvos e novos agentes terapêuticos. Esta área de investigação emergente, chamada farmacogenómica, poderá trazer um nível completamente novo para a terapêutica. Ao conhecimento de algumas novas proteínas envolvidas na patogénese da DA sucedem-se outras ainda misteriosas, como as presenilinas e as sinucleínas. É de esperar que num futuro que se deseja próximo, os benefícios terapêuticos venham a aumentar significativamente, em consequência da descoberta de novos mecanismos envolvidos na patogénese.

CAPÍTULO IX

Conclusão

IX. Conclusão

Nesta monografia de revisão bibliográfica, definiu-se a doença, a sua incidência, embora a sua origem etiopatogénica ainda não seja totalmente conhecida, consegui abordar o seu tratamento embora haja ainda um longo caminho a percorrer. Foi ainda salientada a importância do farmacêutico comunitário e a esperança num futuro promissor para estes doentes.

As demências constituem um importante problema de saúde pública resultante do progressivo aumento da esperança média de vida da população mundial. O seu diagnóstico precoce pode ser essencial na qualidade de vida quer dos doentes quer dos seus cuidadores.

As perspectivas de poder atrasar o progresso do défice cognitivo da doença, mediante o uso de medicação, fazem supor uma atitude mais optimista na terapêutica.

Os inibidores da acetilcolinesterase, nomeadamente o donepezilo e a rivastigmina) têm demonstrado ser eficazes sobre as distintas áreas afectadas pela DA: deterioração cognitiva, sintomas psicológicos, comportamentais e capacidade funcional, constituindo a principal terapêutica, de momento, para o tratamento da demência. Estes fármacos apresentam diferenças que podem fazer pender a escolha de um em detrimento dos outros, como é o caso de por exemplo o donepezilo poder ser prescrito uma vez por dia, a galantamina poder atrasar o início das alterações comportamentais e sintomas psiquiátricos da demência e a rivastigmina evidenciar ter menos interacções medicamentosas (Burns, 2003).

No entanto, mesmo as respostas terapêuticas com o uso dos inibidores da acetilcolinesterase são variáveis entre pacientes. Estima-se que, entre 40 a 50% dos pacientes apresente uma melhoria estatisticamente significativa. Os pacientes que melhor respondem a estes fármacos são aqueles que parecem manter-se perto da linha de base (sintomatologia apresentada à 1ª observação) durante pelo menos 12 a 18 meses de tratamento, tanto em medições cognitivas como nas não cognitivas. Tem-se também observado, que aqueles pacientes que iniciam tardiamente o tratamento vão ter uma resposta inferior, relativamente aos que a iniciam precocemente (Grossberg et al., 2005).

Em relação à memantina, esta apresenta resultados promissores, principalmente no que diz respeito aos estádios avançados da demência. Muito se encontra por esclarecer, principalmente no que diz respeito à eficácia do fármaco em doentes com DA leve a moderada, se este tem uma acção significativa na demência vascular e, principalmente, se estratégias utilizando um tratamento em combinação com os inibidores da acetilcolinesterase são efectivas (Burns, 2003).

Relativamente aos sintomas psicológicos e comportamentais da demência a prática clínica não difere da normalmente utilizada nesta população para outros quadro psicopatológicos, sendo que o seu tratamento beneficia não só os doentes como também os seus cuidadores, podendo mesmo atrasar a institucionalização. Deste modo, o papel do farmacêutico assume primordial importância, pois este encontra-se em posição privilegiada para reconhecer os sinais de alarme, ou seja a sintomatologia que pode alertar sobre uma possível doença e cuja detecção precoce ajuda a atrasar a progressão da doença de Alzheimer e a melhorar a qualidade de vida destes doentes e de todos os que com eles vivem.

Bibliografia

1. Alberca, R. (2005). Dementia avanzada de la enfermedad de Alzheimer y mementina in *Rev Neurol* , 40 (3), pp. 173-179.
2. Andersen, Nancy C. & Black Donald, W. (2001). *Introductory Textbook of Psychiatry*, 3ª ed. Wilson Boulevard: American Psychiatry Publishing.
3. American Psychiatric Association (APA) (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition. APA: Washington D. C, pp. 1-60.
4. Bear, M.F.; Connors, B.W.; Paradiso, M.A; 2001. *Neurociências, desvendando o sistema nervoso*. 2ª edição. São Paulo, Artmed Editores.
5. Becker, R.E. (1991). *Therapy of the cognitive deficit in Alzheimer's disease: the cholinergic system*. In: *Becker, R.E. and Giacobini, E., Cholinergic basis of Alzheimer therapy*. Boston, Birkhauser.
6. Burns, A. (2003). Treatment of Cognitive impairment in *Alzheimer's disease dialogues in Clinical neuroscience*; 5 (1), pp. 35-47.
7. Callahan, C.M.; Hendrie H.C.; Tierney W.M. (1995). Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients in *Ann Intern Med*, pp. 122-422.
8. Carnero-Prado, C. (2001). *Son útiles los nuevos fármacos contra la enfermedad de Alzheimer?* Ver *Neurol*, 32, pp. 176-179.
9. Corey Bloom, J.; Arnand, R.; Veach , J. (1998). A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to maderately severe Alzheimer's disease in *International Journal of Geriatric Psychopharmacology*, 1, pp. 55-65.
10. Cutler, N.R.; Polinsky, R.J.; Sramek, J.J.; Enz, A.; Jhee, S.S.; Mancione, L.; Hourani, J.; Zolnouri, P. (1998). Dose-dependent CSF acetylcholinesterase inhibition by SDZ ENA 713 (Rivastigmine) in Alzheimer's disease in *Acta Neurologica Scandinavica*, 97, pp.244-250.
11. Davis, K.L.; Thal, L.J.; Ganzu, E.R.(1992). A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease in *N. Engl. J. Med.*, 327, pp. 1253-1257.
12. Doraiswamy,. P.M. (1996). Current cholinergic therapy for symptoms of Alzheimer's Disease in *Primary Psychiatry*, 3(11/ Nov): pp. 3-4.
13. Emre M., 2000. Evidence-based pharmlological treatment of dementia in *Eur J Soc*, 7, pp. 247-253.
14. Feldman, H. (2001). Moderate to Severe Alzheimer's Disease Study. Efficacy and safety of donepezil in the treatment in *Neurology*, 8, pp.575-583.
15. Froehlich, T.E.; Robison, J.T.; Inouye, S.K. (1998). Screening for dementia in the outpatient setting: the time and change test in *J Am Geriatr Soc*, 46, pp. 1506.
16. Gaultier, S.; Wirth, Y.; Mobius H.J. (2005). Effects of mementine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatry Inventory (NPI) data of two randomized, controlled studies in *Int J Geriatr Psychiatry*, 20(5), pp. 459-64.
17. Ghanbari, H.; Ghanbari, K.; Beheshti I. (1998). Biochemical assay for AD7c-NTP in urine as na Alzheimer's disease marker in *J. Clin. Lab. Anal*, 12, pp. 285-288.
18. Grossenberg, G.T.; Desai, A.K. (2003). Management of Alzheimer's disease in *J. Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58, pp. 331-53.
19. Henderson, V.W. (1997). The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease in *Neurology* , 48(suppl 7), pp. 27-35).

20. Jerrel, Jerkel y co. (2001). One Protein causes the loss of memory in: *Journal of Neuroscience*, Jan., 3, pp.29-35.
21. Kaplan, H.I.; Sadock, B.J. (2007). *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychhiatry*. ,10th. edition.. Lippindott Williams and Wikins.
22. Larson, E.B. (1998). Management of Alzheimer's disease in a primary care setting in *Am J Geriatr Psychiatry*, 6 (1), pp. 534.
23. Larson, E.B. (1998). Recognition of dementia. Discovering the silent epidemic in *J Am Geriatr Soc*, 46, pp. 1576.
24. Le Bars, P.L.; Katz, M.M.; Berman, N. (1997). A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Gingko biloba for dementia in *JAMA*, 278, pp. 1327-1332.
25. Mayeux, R.; Saunders, A. M.; Shea S. (1998). Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease in *N. Engl. J. Med*, 338, pp. 1325.
26. Monsch, A.U.; Giannakopoulos, P. (2004) Jun. GAL-SUI study Group. Effects of galantamine on behavioural and psychological disturbances and caregiver burden in patients with Alzheimer's disease in *Curr Med Res Opin.*, 20 (6), pp. 931-8.
27. Monte, S.M.; Ghanbari, K.; Frey, W.H. (1997). Characterization of the AD7c-NTP e DNA expression in Alzheimer's disease and measurement of a 41-KD protein in cerebrospinal fluid in *J.clin. Invest*, 100, pp. 3093-3104.
28. Mulnard, R.A.;Cotman, C.W.; Kawas C. (2002). Estrogen Replacement Therapy for Treatment of Mild to Moderate Alzheimer's disease. A Randomized Controlled Trial in *JAMA*, 283, pp. 1007-1015.
29. Osswald, W. (2001). *Terapia Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. 4ª edição. Porto Editora.
30. Osswald, W.; Caramona, M., Esteves, A. P.; Gonçalves, J.; Macedo, T.; Mendonça, J.; Pinheiro, R. L.; Rodrigues, A.; Sampaio, C.; Sepodes, B.; Teixeira, A. A. (1997). *Prontuário Farmacêutico*. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP- Ministério da Saúde. pp. 104-133, 134, 144, 145, 321-352.
31. Patxi del Campo. (2002). Música para el Alzheimer y el Parkinson in *Notícias de la Salud y la Vida*, 4, pp. 20.
32. Rang, H.P.; Dale, M.M.; Ritter, J.M.; Flower, R.J. (2006). *Farmacologia*, 6ª edição, Churchill Livingstone; cap. 30 e cap.37; pp. 131-167, 473-491, 492-507, 508-522, 534-543.
33. Raskind, M.A.; Peskind, E.R.;Wessel, T. (2000). Galantamine in AD. A 6-month randomized, placebo controlled trial with a 6-month extension in *Neurology*, 54, pp. 2261-2268.
34. Raskind, M.A.; Peskind, E.R. (2001). Alzheimer's disease and related disorders in *Med Clin North Am*. May, 85(3), pp. 803-17.
35. Reisberg, B.; Ferris, S:H.; DeLeon, M.J.;Crock, T. (1982). 139, pp.1136-1139.
36. Rogers, S.L.; Doody, R.S.; Pratt R.D.; Friedhoff, L.T. (2000). Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study in *European Neuropsychopharmacology*, 10, pp. 195-203.
37. Rogers, S.L.; Perdomo, C.; Friedhoff, L.T. (1995). Clinical benefits are maintained during long-term treatment of Alzheimer's disease with the acetylcholinesterase inhibitor, E 2020 (Donepezil) Abstract P-8-21 in *J. Eur. Coll of Neuropsychopharmacol*, 5 (3): pp. 386-387.
38. Sano, M.; Ernesto, C.; Thomas, R.G.; Klauber, M.R.; Schafer, K.; Grundman, M. (1997). A controlled trial of selegiline, alphetocopherol or both as treatment for Alzheimer's Disease in *N Engl J Med.*, 336, pp. 1216-1222.

39. Schenk, D., Barbour, R.; Gordon, G.; Grajeda, H.; Guido, T., Hu, K.; Huang, J.; Johnson-Wood; K., Klan, K.; Kholodenko, D.; Lee, M.; Liao, Z., Lieburg, I.; Mutter, R.; Mutter, L., Soriano, F.; Shopp, G.; Vasquez, N.; Vandeventer, C.; Walker, S.; Wogulis, M.; Yednock, T.; Games, D.; Seubert, P. (1999). Immunization with amyloid-attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse in *Nature*, 400, pp. 173.
40. Scott, J.L.; Goa, K.L. (2002). *Galantamine: a review of its use in Alzheimer's Disease. Drugs*, 60, pp. 1095.
41. Sellal, F.; Nieoullon, A.; Michel, G.; Michel, BF.; Lacomblez, L.; Geerts, H.; Stula, AD.; Bordet, R.; Bentué-Ferrer, D.; Allain, H. (2005). Pharmacology of Alzheimer's disease: Appraisal and Prospects in *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19 pp. 229-245.
42. Schmidt, R.; Hayn, M.; Reinhart, B.; Roob, G.; Schindt, H.; Schumaker M. (1998). Plasma antioxidants and cognitive performance in middle-age and other adults: results of the Australian Stroke Prevention Study in *J Am Geriatr Soc*, 46, pp. 1407-1410.
43. Tariot, P.N.; Solomon, P.R.; Moris, J.C.; Profenno, L.A.; Ismail, M.S. (2000). A 5-month randomized, placebo controlled trial of galantamine in Alzheimer's disease in *Neurology*, 54, pp. 2269-2279.
44. The Internacional PGP Home Page. (Em Linha). Disponível em <http://www.alz.org/index.asp> (consultado em 23/05/2008).
45. The Internacional PGP Home Page. (Em Linha). Disponível em <http://www.cdc.gov/> (consultado em 23/05/2008).
46. The Internacional PGP Home Page. (Em Linha). Disponível em [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/2002/Vol80-No8/bulletin_2002_80\(8\)_644-652.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/2002/Vol80-No8/bulletin_2002_80(8)_644-652.pdf). (Consultado em 23/05/2008).
47. The Internacional PGP Home Page. (Em Linha). Disponível em <http://www.infarmed.pt/prontuario>. (Consultado em 12/06/2008).
48. The Internacional PGP Home Page. (Em Linha). Disponível em http://www.pfizer.pt/saude/nerv_alz_dossier.php. (Consultado em 12/06/2008).
49. The Internacional PGP Home Page. (Em Linha). Disponível em <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/doencas/doencas+degenerativas/recomendacoesparaquemcuidadodoentedealzheimertem>. (Consultado em 12/06/2008).
50. The Internacional PGP Home Page. (Em Linha). Disponível em <http://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/index1.html>. (Consultado em 12/06/2008).
51. The Internacional PGP Home Page. (Em Linha). Disponível em <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr60/en/>. (Consultado em 23/05/2008).
52. The Internacional PGP Home Page. (Em Linha). Disponível em <http://www.who.int/whr/2001/chapter2/en/index4.html>. (Consultado em 23/05/2008).
53. The Internacional PGP Home Page. (Em Linha). Disponível em <http://www.alzheimerportugal.org/clientSite/>. (Consultado em 02/05/2008).
54. Vallejo, Ruiloba. (2003). *Introducion a la psicopatologia y psiquiatria*, 5ª ed. Barcelona: Masson.
55. Vassar, R.; Bennett, B.D.; Babu-Khan, S.; Kahn, S.; Mendiaz, E.A.; Denis, P.; Teplow, D.B.; Ross, S.; Amarante, P.; Loeloff, R.; Luo, Y.; Fisher, S.; Fuller, J.; Edenson, S.; Lile, J.; Jarosinski, M.A.; Biere, A.L.; Curran, E.; Burgess, T.; Louis, J.C., Collins, F.; Treanor, J.; Rogers, G.; Citron, M. (1999). β -Secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE in *Science*, 286, pp. 739.

56. Wilcock, G.K. (2000). Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomized controlled trial in *BMJ*, 321, pp. 1445-1449.
57. Yaffe, K.; Grady, D.; Pressman. (1998). Serum estrogen levels, cognitive performance and risk of cognitive decline in older community women in *J. Am. Geriatr Soc.*, 46, pp. 816-821.

Anexos