

Denise de Moraes Duarte Prado

Factores Genéticos envolvidos na Doença de Alzheimer

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto - 2010

Denise de Moraes Duarte Prado

Factores Genéticos envolvidos na Doença de Alzheimer

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto - 2010

Denise de Moraes Duarte Prado

Factores Genéticos envolvidos na Doença de Alzheimer

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

(Denise de Moraes Duarte Prado)

Porto - 2010

Sumário

“Factores Genéticos envolvidos na Doença de Alzheimer” é um trabalho de pesquisa e revisão bibliográfica realizado no segundo semestre de 2010.

Em “Factores Genéticos envolvidos na Doença de Alzheimer” pretende-se realizar pesquisas em vários tópicos, entre estes, a definição da patologia, factores genéticos envolvidos, tratamento, factor nutricional, perspectivas futuras como também o papel do farmacêutico perante a equipa multidisciplinar e o doente.

O capítulo 1 faz uma introdução ao que é a doença, alguns dados segundo o Relatório Mundial de DA de 2009. No capítulo 2 são descritos os Tipos de DA assim como factores genéticos associados. Já no capítulo 3 faz-se referência em particular ao papel da ApoE na DA, e nos capítulos seguintes (4 e 5) foi feita uma abordagem ao tratamento, à função do farmacêutico comunitário e sua actuação no SNS. Por fim no sexto e último capítulo faz-se a discussão de pesquisas futuras com o objectivo de uma melhor qualidade de vida para o doente, da escolha do tipo de tratamento farmacológico ou não, da inserção do farmacêutico na equipa multidisciplinar na Unidade Básica de Saúde, visto que estes pacientes necessitam de cuidadores e tratamentos especializados.

Abstract

“Genetic factors involved in Alzheimer’s disease” is a work of research and literature review conducted in the second half of 2010.

This work intends to conduct research on various topics like description of pathology, genetic factors, treatment, nutritional factors, future prospects, as well as the role of the pharmacist in the multidisciplinary team and its role facing the patient.

Chapter 1 provides an introduction to what the disease is, according to some data of DA World Report 2009. Chapter 2 describes types of AD as well as genetic factors involved. In chapter 3, reference is made in particular to the role of ApoE in AD, and the following chapters (4 and 5) an approach is made concerning the treatment, the role of community pharmacist and his performance in the NHS. Finally the sixth and final chapter contains the discussion about future research with the aim of a better quality of life for the patient, about the type of treatment if pharmacological or not, about the inclusion of a pharmacist in the multidisciplinary team of the Basic Health Unit, due to the specialized treatment and caregivers required by these patients.

Agradecimentos

O meu agradecimento em especial à Professora Dra. Inês Lopes Cardoso, a minha gratidão pela orientação, apoio, disponibilidade, compreensão e constantes revisões para a conclusão deste trabalho durante este ano.

À colega Ana Rita Moreira, sou grata pela sua amizade e ajuda técnica na utilização do endnote.

Às colegas Joana Filipa Costa, Fátima Carvalho, Sara Amorim, Elizabeth Ramos, pela amizade, companheirismo e apoio por estes anos aqui vividos.

Agradeço a todos aqueles de certa forma contribuíram para a execução e conclusão desse trabalho.

Sumário	iv
Abstract	v
Agradecimentos.....	vi
Índice	vii
Abreviaturas.....	ix
I - Introdução	1
II - Genética e a hereditariedade da Doença de Alzheimer	4
2.1. Tipos de Doença de Alzheimer (DA)	5
i - Doença Alzheimer início precoce (DAIP)	5
Gene codificador da Proteína Precursora Amilóide (APP)	6
Genes das presenilinas 1 e 2 (PSEN 1 E PSEN 2)	7
Gene da proteína Tau (MAPT)	8
ii - Doença de Alzheimer de início tardio (DAIT)	9
O gene da apolipoproteína C1 (apoC1)	9
O gene da α -1- antitripsina (SERPINA3)	10
O gene do receptor sigma tipo 1 (OPRS1)	10
O gene da Enzima conversora de Angiotensina (ECA)	11
O gene da α -2-macroglobulina (A2M)	11
O gene relacionado ao receptor de LDL (LRP)	12
Os genes da interleucina I (IL 1A e IL 1B)	13
O gene transportador (5HTT) e receptor (5-HT) de serotonina.....	14
2.2. Etiopatogenia	15
2.3. Estado Nutricional do paciente com DA	17
2.4. Diagnóstico – Instrumentos de avaliação	20
III - Apolipoproteína E e Doença de Alzheimer	22
3.1. Apolipoproteína E	22
3.2. Variantes da apoE	23
3.3. ApoE e DA	26

IV- Tratamento farmacológico da Doença Alzheimer	28
4.1. Inibidores de Colinesterases	29
4.2. Memantina	32
4.3. Outros fármacos	34
4.4. Outras abordagens terapêuticas	34
i - Gingko Biloba	34
ii - Antioxidantes	35
iii - Estrogénios	36
iv – Anti-inflamatórios não-hormonais (AINH)	37
v - Estatinas	38
4.5. Novas terapêuticas em estudos	38
i -Terapêuticas antiamilóide	38
ii - Factor de crescimento neuronal (NGF)	40
iii - Imunoterapia da DA	40
V- Farmacêutico Comunitário e a DA	43
5.1. O papel do farmacêutico comunitário	43
5.2. DA em Portugal	47
VI – Conclusão	50
VII – Referências	53

Índice de Abreviaturas

- 5HTT - Gene codificante do transportador da serotonina
- 5-HT - Gene codificante do receptor da serotonina
- ApoE - Apolipoproteína E
- A2M - α -2-macroglobulina
- AAB-001 – Anticorpo monoclonal anti- β -amilóide
- AACT – Gene codificante da α -1-antiquimiotripsina
- ACh - Acetilcolina
- AD7c-NTP - Gene codificante da proteína neuronal associada a DA
- ADI - Alzheimer's Disease International
- AINH – Antiinflamatório não-hormonal
- AN1792 - Fármaco sintético β -amilóide
- APFADA - Associação Portuguesa de Familiares e Amigos de Doentes de Alzheimer
- apoCI, apoCII e apoCIV - Apolipoproteínas
- APP - Proteína Precursora da β -amilóide
- A β -Proteína β -amilóide
- A β -42 – Amilóide beta-agregados
- cdK5 - Proteína cinase dependente de ciclina 5
- COX-2 – Ciclo-oxigenase 2
- DA – Doença de Alzheimer
- DAIP - Doença de Alzheimer de início precoce
- DAIT - Doença de Alzheimer de início tardio
- E2, E3 e E4 - Isoformas proteicas da apoE
- ECA - Enzima conversora de Angiotensina
- EEG - Eletroencefalograma
- EGb761 - Extracto de Gingko biloba

- GSK-3 β - Glicogénio sintetase cinase
- HDL – Lipoproteína de alta densidade
- I-Bu - Inibidores da butirilcolinesterase
- I-Che - Inibidores das colinesterases
- IL 1A - Interleucina IA-alfa
- IL 1B – Interleucina IB-beta
- Ins/del - Inserção/delecção
- LCAT - Acil-transferase de lecitina/colesterol
- LCR – Líquido cefalorraquidiano
- LMWAs - Moléculas de baixo peso molecular
- LDL - Lipoproteínas de baixa densidade
- LPL – Lipase das lipoproteínas
- LRP - Gene relacionado ao receptor de LDL
- LY450139A - Inibidor da γ -secretase
- MAN - Mini avaliação Nutricional
- MAPT – Gene codificante da proteína Tau
- MEEM - Mini exame do estado mental
- MNSRM - Medicamentos não Sujeitos a Receita Médica
- NGF - Factor de Crescimento Neuronal
- NINCDS-ADRDA - National Institute of Communicative Disease and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders
- NMDA – Receptor Glutamatérgico do tipo N-metil-D-aspartato
- NTP - Proteína da trama neural
- O₂ – Molécula de Oxigénio
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- OPRS1 – Gene codificante do receptor sigma tipo 1

- OTC's – Over-the-counter – medicamento de venda livre
- PET - Positron emission tomography
- PP-2A - Proteína fosfatase-2A
- PSEN1 - Presenilina 1
- PSEN2 - Presenilina 2
- QS-21- Adjuvante imunológico
- RAM – Reações Adversas ao Medicamento
- ROS – Espécies reactiva de oxigénio
- SERPINA3 – α -1- antiquimiotripsina
- SIGMAR1 – receptor sigma-1
- SNC – Sistema Nervoso Central
- SNS – Serviço Nacional de Saúde
- SNPs – Polimorfismo de nucleótido simples
- TC – Tomografia computadorizada
- TGI - Tracto gastrointestinal
- UI – Unidade internacional
- US FDA ou FDA - Food and Drug Administration
- VIH - Vírus da Imunodeficiência humana
- VLDL - Lipoproteínas de muito baixa densidade
- VS – Velocidade de sedimentação

I - Introdução

Caracterizada em 1907, pelo neurologista alemão Alois Alzheimer, como sendo uma patologia neurodegenerativa progressiva e irreversível, a Doença de Alzheimer (DA) acarreta perda da memória e diversos distúrbios cognitivos afectando o funcionamento ocupacional e social. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é característica importante desta doença o sucessivo declínio do raciocínio, da compreensão, da memória, da capacidade de efectuar cálculos, assim como da linguagem, da capacidade de aprendizagem e de decisão que estão presentes no dia-a-dia do paciente.

Além de progressiva, a DA é fatal, afecta principalmente indivíduos mais velhos, especialmente com idades superiores a 65 anos de idade. A demência é uma das maiores causas de invalidez na velhice, sendo a doença de Alzheimer a causa mais comum de demência.

Recorrendo à Classificação Internacional das Doenças da Organização Mundial de Saúde (WHO-1992) obtemos a definição de demência como sendo:

“ Uma síndrome resultante da doença do cérebro, em geral de natureza crónica ou progressiva na qual se registam alterações de múltiplas funções nervosas superiores incluindo a memória, o pensamento, a orientação, a compreensão, o cálculo, a linguagem e o raciocínio. O estado de consciência não está enevoado. As perturbações das funções cognitivas são muitas vezes acompanhadas, e por vezes precedidas por deterioração do controlo emocional, do comportamento social ou da motivação”.

Por se tratar de uma patologia frequente em indivíduos com idade superior a 65 anos e com o aumento da longevidade humana a nível mundial, verifica-se que ao longo do último século houve um grande número de indivíduos que atingiu idade crítica para o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas. Na Europa, a doença ocorre em 0,02% dos indivíduos com 30 a 39 anos de idade, sendo mais frequente nas faixas etárias mais avançadas, chegando a atingir 10,8% da população com 80 a 90 anos de idade (Burns A. *et al.*, 2002).

Entre outras doenças neurodegenerativas, a DA atinge proporções que a colocam com grande importância em relação à Saúde Pública. O autor Pedro Areias Grilo no seu livro “Doença de Alzheimer”, menciona que médicos do sector da Saúde Pública e médicos

de Clínica Geral vão ser de suma importância para diagnosticar esta patologia, embora 80% dos médicos clínicos de Portugal admitam não estarem preparados para realizar o diagnóstico da DA em fases precoces (Grilo P.A., 2007).

Segundo o Relatório Mundial da Doença de Alzheimer de 2009 mais de 35 milhões de pessoas em todo o mundo sofrerão de demência em 2010. Conforme o novo relatório, a prevalência da demência irá quase duplicar em cada 20 anos, para 65,7 milhões em 2030 e 115,4 milhões em 2050. Segundo estes investigadores, o aumento na prevalência global desta demência é causado principalmente por recentes dados de países desenvolvidos como também daqueles em via de desenvolvimento. Sendo que as estimativas mais altas são referentes a três regiões nomeadamente Europa Ocidental (7,29% vs. 5,92%), Sul da Ásia (5,65% vs. 3,40%) e América Latina (8,50% vs. 7,25%); na Ásia Oriental as estimativas foram inferiores (4,98% vs. 6,46%) e na América do Norte são idênticas. Neste mesmo estudo, verificou-se que 57,7% das pessoas com esta demência em 2010 residem em países com baixo rendimento, aumentando para 70,5% até 2050.

Marc Wortmann, director executivo da Alzheimer's Disease International, refere no Relatório Mundial da Doença de Alzheimer de 2009 que em alguns países como Austrália, França, Coreia e Reino Unido foram adoptados planos nacionais de acção para melhorias referentes aos cuidados e serviços relacionados com a demência como também investimento em investigação (Wortmann M., 2009). É de ressaltar que em países desenvolvidos, a DA é a terceira causa de morte, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares e para o cancro.

Estudos relacionados com a DA têm cada vez mais importância, não só para a comunidade médica científica como também para a sociedade em geral. Estes estudos são o resultado de dois factores: a incidência e a prevalência, que são observados devido ao aumento do tempo de sobrevivência da população mundial (Vallejo R., 2003). Como é de esperar um aumento na população de indivíduos com DA nos próximos anos, espera-se um aumento com os gastos assistenciais assim como uma sobrecarga dos cuidadores.

A indústria farmacêutica tem realizado estudos para disponibilizar novos fármacos para o tratamento desta doença, o que também não deixa de ter interesse a nível económico. Apesar de grandes avanços neste sector, torna-se difícil a total compreensão da DA,

pois a doença por ser de natureza organopatológica, pode adquirir diferentes expressões de acordo com as estruturas cerebrais mais afectadas, dificultando a sua compreensão.

É de ressaltar que apesar de não se conhecer a causa deste tipo de doença na sua totalidade, é importante que seja realizado um diagnóstico precoce para permitir uma assistência multidisciplinar adequada condicionando uma qualidade de vida melhor ao paciente e a todos os familiares e cuidadores.

O farmacêutico comunitário pode dar informações sobre a doença, sintomas e tratamento; ajudar a resolver dificuldades que possam surgir; detectar e prevenir erros de medicação; detectar reacções adversas, alergias; orientar o paciente quanto à posologia e dosagem dos medicamentos prescritos pelo médico; aconselhamento em sintomas como obstipação entre outros; recomendação sobre alimentos e encaminhamento para consulta médica, sempre que necessário. Mais ainda, o farmacêutico pode actuar de forma integrada com a equipa multidisciplinar nas etapas de selecção, gestão, prescrição, dispensa e administração de medicamentos.

Um dos aspectos que será retratado será a possível actuação do farmacêutico em Unidades de Saúde, junto ao corpo clínico de uma instituição pública, para o acompanhamento de pacientes com esta patologia. A actuação do profissional farmacêutico tem carácter esclarecedor no que diz respeito a prevenções relacionadas com os efeitos adversos, interacções fármaco-fármaco; interacção fármaco-alimento, reforçando a importância da assistência farmacêutica para uma melhor qualidade de vida da população. Sendo assim a elaboração de uma rotina e comissão de farmacovigilância, para detecção das reacções adversas e monitorização dos pacientes, justificam a presença do profissional inserido na equipa multidisciplinar em Unidades de Saúde.

II - Genética e hereditariedade da Doença Alzheimer

Já há vários anos tem vindo a ser estudada a DA e os factores que levam a esta doença. O peso dos factores genéticos tem vindo a ser considerado como preponderante na etiopatogenia da DA. Além do factor genético foram registados factores etiológicos, toxicidade a agentes infecciosos, ao alumínio, a radicais livres de oxigénio, a aminoácidos neurotóxicos e a ocorrência de danos em microtúbulos e proteínas associadas (Mestel R., 1996; Ying W., 1996).

O facto de a doença apresentar uma grande incidência entre membros da mesma família, levou à aplicação da genética molecular no estudo da DA. A DA apresenta uma herança autossómica dominante na maioria dos grupos familiares já estudados. Estimativas da prevalência de DA familiar variam de 5 a 10% até 50% em diferentes estudos (Selkoe D., 2001a).

O primeiro gene a ser identificado como envolvido no aparecimento de DA situa-se no cromossoma 21, havendo associação com a síndrome de Down. Indivíduos que apresentam esta síndrome manifestam um envelhecimento precoce e a maioria apresenta DA confirmada entre os 40 e 50 anos de idade, a nível clínico e neurológico (Malamud D., 1972). Este gene codifica a proteína precursora da β -amilóide (APP) que se deposita nas placas senis do cérebro de indivíduos afectados (Pericak-Vance M. *et al.*, 1997; St George-Hyslop P. *et al.*, 1987; Schelleberg G. *et al.*, 1992; Levy-Lahad E. *et al.*, 1995; Blacker D. *et al.*, 1998; Papassotiropoulos A. *et al.*, 1999).

Estudos realizados revelaram a ligação e associação da DA com marcadores genéticos moleculares. A análise da ligação genética permitiu a identificação da maioria dos genes. Para além do gene codificante de APP anteriormente mencionado, genes codificantes das proteínas presenilina 1 (PSEN1), presenilina 2 (PSEN2), apolipoproteína E (apoE), α -2-macroglobulina (A2M) e catepsina D foram também identificados (St George-Hyslop P. *et al.*, 1987; Pericak-Vance M. *et al.*, 1991; Schelleberg G. *et al.*, 1992; Levy-Lahad E. *et al.*, 1995; Blacker D. *et al.*, 1998; Papassotiropoulos A. *et al.*, 1999). Estes genes localizam-se em cromossomas distintos sendo que alguns deles participam numa via neuropatogénica comum, que ocasiona o desencadeamento da doença.

2.1- Tipos de Doença de Alzheimer (DA)

Como referido anteriormente, para além dos factores genéticos também factores ambientais estão envolvidos no estabelecimento da DA. A contribuição destes dois tipos de factores leva ao desenvolvimento da doença com diferentes graus de severidade. Isto levou à classificação da DA relativamente ao aspecto clínico em: DA de início precoce (DAIP) e DA de início tardio (DAIT). A DAIP tem manifestação por volta dos 40 anos de idade, rápido curso clínico, mostrando recorrência familiar (Harman D., 1996). Esta patologia foi descrita com base num estudo clínico de um indivíduo do sexo feminino com 51 anos de idade. Neste estudo foi realizada uma análise neuropatológica do cérebro que permitiu observar duas lesões essenciais, sendo estas as placas senis e uma forma de degenerescência neuronal particular, designada por degenerescência neurofibrilar (Grilo P.A., 2009).

Em relação à DAIT geralmente de ocorrência esporádica, os sintomas podem aparecer após os 60 anos de idade, podendo estes perdurar por mais de 10 anos (Cacabelos R., 1996).

i) Doença Alzheimer início precoce (DAIP)

No que se refere a DA de início precoce pode salientar-se a sua relação com mutações em genes que codificam para a APP, PSEN1 e PSEN 2. As mutações nestes genes são responsáveis por 40% dos casos de DA com início precoce (Tanzi R. e Bertram L., 2001). De 30 a 40% dos casos de DA precoce, têm padrão de herança autossómico dominante (Tanzi R. e Bertram L., 2001; Holmes C., 2002; Rogaeva E., 2002).

São raros os casos descritos na literatura de DA de início precoce, tendo sido relatado por Goldman J. *et al.* (2004) um caso que consistia na história de declínio cognitivo progressivo iniciado aos 46 anos de idade, sem antecedentes familiares de DA. O indivíduo era portador de uma mutação no gene codificante de PSEN1, sendo este responsável pelo aparecimento da doença com início precoce. O indivíduo apresentou sintomatologia aos 30 anos, com quadro depressivo primário, insónia, perda de interesse e sensação de angústia. Aos 40 anos parou de trabalhar, devido ao declínio de memória. Seu discurso era marcado por repetições constantes. Foi identificada uma síndrome

dismnésica grave, sem quadro demencial estabelecido. O mini exame do estado mental (MEEM) (Folstein M. *et al.*, 1975) revelou alterações na orientação, memória de evocação, atenção e cálculo. Em relação às tarefas da vida diária não apresentou dificuldades de realização de actividades básicas, mas não aparecia em eventos sociais, perdia-se na rua, não era capaz de administrar as suas finanças nem a sua medicação. Mostrava-se apático com fala disártrica, embora compreendesse o que lhe era dito.

Gene codificante da Proteína Precursora Amilóide (APP)

O gene codificante da APP, presente no cromossoma 21, foi o primeiro em que se encontrou uma mutação relacionada com susceptibilidade a DA. Este gene codifica a proteína precursora amilóide que após ser sintetizada sofre clivagem que resulta no fragmento denominado de proteína β -amilóide ($A\beta$) composto por 42 aminoácidos. O fragmento de 42 aminoácidos é neurotóxico amilogénico. Este possui propriedades de agregação proteica no que se refere à porção extracelular dos neurónios, quando comparado com a proteína original. Quando em quantidade superior ao normal, leva à formação de fibras amilóides resultando na formação das placas senis (Gandy S., 2005). Estudos sugerem que a redução no nível ou actividade dos fragmentos de APP, juntamente com acumulação de $A\beta$ pode ter função relevante na disfunção cognitiva associada a DA de início precoce. Sendo assim, sabe-se que fragmentos de APP, incluindo $A\beta$, podem regular funções neuronais básicas, como excitabilidade celular, transmissão sináptica e potenciação a longo prazo. Conclui-se que estes fragmentos devem estar envolvidos na regulação de comportamentos como memória e aprendizagem (Turner P. *et al.*, 2003). Verifica-se a deposição de péptidos $A\beta$ em forma de placas fora da célula, na amígdala, hipocampo e neocórtex de indivíduos com DA. Fragmentos intracelulares de APP ligam-se a factores de transcrição e são transportados para o núcleo, onde vão afectar a transcrição. A regulação da proteólise de APP é dependente da actividade de um complexo proteico multimérico, cujos componentes principais são as presenilinas, a nicastrina, a PEN-2 e a APH-1 (Hansson C. *et al.*, 2004).

Goate A. *et al.* (1991) identificaram a mutação V717I no gene codificante da APP, frequentemente designada por “London mutation”, tendo sido a primeira a ser

relacionada com DA. Estudos de Laws S. *et al.* (2003) demonstraram que a presença desta mutação juntamente com o alelo codificante da ApoE4 reduz a idade de manifestação de DA.

Outras mutações foram relacionadas com a DA de início precoce como a substituição c-209g na região promotora de gene codificante de APP, estando esta fracamente associada com a DA (Theuns J. e Broeckhoven C., 2000); D678N numa família japonesa (Wakutani Y. *et al.*, 2004); as mutações de Swedish K670M e D671L (Mullan M. *et al.*, 1992); e as mutações E693G e A692G (Nilsberth C. *et al.*, 2001).

Os genes codificantes das presenilinas 1 e 2 (PSEN 1 E PSEN 2)

As proteínas PSEN1 cujo gene foi mapeado no cromossoma 14, e PSEN2 cujo gene se situa no cromossoma 1, possuem estruturas semelhantes, sendo proteínas de membrana que actuam no transporte celular (Mann D. *et al.*, 1997). No entanto, a função destas proteínas não está ainda bem estabelecida. Sabe-se que mutações nos genes codificantes destas proteínas estão relacionadas com alterações na clivagem da APP, o que aumenta a produção de β -amilóide, ocasionando casos de Alzheimer de início precoce (Selkoe D., 2001b; Sherrington R. *et al.*, 1995; Bird T., 1998).

A presenilina 1 está relacionada com o processo inflamatório observado na placa amilóide e pode interferir no processo de apoptose. Só neste gene, diversos estudos descreveram 30 mutações de troca de aminoácidos, três inserções/deleções, dez polimorfismos em exões e 250 polimorfismos em intrões (Rogaeva E., 2002). Mutações na PSEN1 são responsáveis por 18 a 50% dos casos de DA de início precoce (Rogaeva E., 2002). Entre estas mutações podemos referir a L424R no exão 12, que reduz a idade de início da patologia (Kowalska A. *et al.*, 2003). As mutações, A246E, M139V, E280G e E280A foram associadas à DA em estudos realizados em diferentes populações (Sherrington R. *et al.*, 1995; Lopera F. *et al.*, 1997; Rippon G. *et al.*, 2003). Uma outra mutação (L166P) foi associada a um paciente com 15 anos de idade, que apresentou os primeiros sinais da doença (Lopera F. *et al.*, 1997; Rippon G. *et al.*, 2003). A mutação por deleção do exão 9 foi também relacionada com a doença (Thinakaran G. *et al.*, 1996; Smith M. *et al.*, 2001).

Entre os polimorfismos, somente o c-48t foi associado a DA de início precoce (Theuns J. *et al.*, 2000). Lambert J. *et al.* (2001) relataram que o genótipo c-48c deste polimorfismo, também associado a DA, parece ter efeito independente do alelo $\epsilon 4$ e que nenhuma interação com idade e sexo foi detectada.

No gene codificante da presenilina 2 foram identificadas seis mutações com trocas de aminoácidos, dez polimorfismos em exões, mais de 100 polimorfismos em intrões e seis polimorfismos na região promotora do gene. As mutações N141I e D90N não causam alteração no metabolismo da PSEN2, mas alteram o metabolismo da A β e da APP, devido ao aumento de deposição da proteína amilóide nas placas amilóides, estando relacionadas com DA de início precoce (Marambaud P. *et al.*, 1998; Frigerio S. *et al.*, 2005). Além destas, duas outras mutações neste gene (M239V e T122R) foram associadas a DA de início precoce (Rogaev E. *et al.*, 1995; Binetti G. *et al.*, 2003).

É de salientar que as mutações nos genes codificantes das APP, PSEN 1 e PSEN 2 são responsáveis por apenas 30 a 50% dos casos de herança dominante e de início precoce, e por apenas aproximadamente 10% dos casos familiares. Essas mutações dispõem de pequena contribuição para o risco de desenvolvimento da doença em geral (Holmes C., 2002).

O gene codificante da proteína Tau (MAPT)

Relacionada com o desenvolvimento da DA, está a presença de fusos neurofibrilares no hipocampo e na região frontotemporal (Menéndez S. *et al.*, 2002). Os fusos são formados a partir da proteína tau que, quando se encontra anormalmente fosforilada, é incapaz de polimerizar a tubulina, acabando por provocar ruptura do citoesqueleto celular e morte neuronal (Almeida O., 1997).

O gene MAPT, codificante da proteína tau associada a microtúbulos, produz seis diferentes isoformas que se distinguem pela ausência ou presença dos exões 2, 3 e 10 (Perez-Tur J., 2000). Neste gene foi somente identificada uma mutação relacionada exclusivamente com DA (Perez-Tur J., 2000).

A mutação R406W pode gerar um quadro clínico semelhante a DA, uma vez que aumenta a fosforilação da tau (Connell J. *et al.*, 2001; Rademakers R. *et al.*, 2003).

ii) Doença de Alzheimer de início tardio (DAIT)

Relativamente a DA de início tardio, o espectro de mutações é distinto. Apesar de já terem sido referidos na literatura mais de 30 possíveis marcadores genéticos para a DA de início tardio, até ao momento, apenas o alelo $\epsilon 4$ do gene apoE (19q13.2) mostrou uma associação consistente com a DA (Laws S. *et al.*, 2003).

Entretanto, outros genes têm sido estudados, tendo sido encontrada uma ligação com a DAIT para os genes codificantes da apolipoproteína CI, da α -1-antiquimiotripsina, do receptor sigma tipo 1, da enzima conversora de angiotensina, da α -2-macroglobulina, da proteína relacionada ao receptor de LDL (LRP), da interleucina 1 α e β , da paraxonase, do transportador de serotonina e do receptor de serotonina (Uchida N. *et al.*, 2005; Monastero R. *et al.*, 2002; Kounnas M. *et al.*, 1995; Rogers J., 2000; Mackness M. *et al.*, 1991).

O gene codificante da apolipoproteína C1 (apoC1)

Esta proteína possui a capacidade de eliminar a apoE de emulsões ricas em triglicéridos e lipoproteínas, como também interfere na depuração hepática da mesma (Windler E. *et al.*, 1980). Ki C. *et al.* (2002a) propuseram que a interacção entre a apoC1 e a apoE ocorra também a nível cerebral. Foi observado que a apoC1 se encontra em níveis altos na região do hipocampo em pacientes com DA, o que aponta para o seu papel neurológico (Petit-Turcotte C. *et al.*, 2001).

O gene codificante da apoC1 apresenta quatro polimorfismos em exões e nove na região promotora e entre estes, o polimorfismo de inserção/deleção de 4pb (*ins/del* CGTT) foi já associado a DA (Petit-Turcotte C. *et al.*, 2001; Poduslo S. *et al.*, 1995; Shi J. *et al.*, 2004). Segundo alguns estudos o alelo de risco é o alelo de inserção (*ins*, A, A₂, H₂ ou Hpa⁺) (Ki C. *et al.*, 2002; Shi J. *et al.*, 2004; Tycko B. *et al.*, 2004). Estudos realizados por Retz W. *et al.* (2001) constataram uma divergência de frequência do alelo *ins* entre

pacientes e grupo controlo (61,9% versus 42,6% respectivamente) e Poduslo S. *et al.* (1995) constataram que a incidência da doença aumenta de quatro a cinco vezes em pacientes homozigóticos para o alelo *ins*. Relativamente aos heterozigóticos, o risco é duas vezes maior, quando comparados a homozigóticos para o alelo *del*. Com o objectivo de determinar se a razão para tal facto se deve à localização próxima das regiões dos genes apoE e apoC1, estudos de ligação entre eles e sua relação com DA, foram realizados em diferentes populações (Ki C. *et al.*, 2002; Poduslo S. *et al.*, 1995; Shi J. *et al.*, 2004; Tycko B. *et al.*, 2004; Scacchi R. *et al.*, 1999). Os resultados demonstraram que o gene apoC1 deverá ser um gene adicional para a susceptibilidade a DA. Estudos de Scacchi R. *et al.* (1999) na população italiana confirmaram tal facto ao encontrarem uma frequência elevada do alelo *ins* da apoC1 em pacientes, não só associada ao alelo $\epsilon 4$ como também ao $\epsilon 3$, o que sugere que o alelo *ins* poderá representar risco para a evolução da DA.

O gene codificante da α -1-antiquimiotripsina (SERPINA3)

Foram já identificadas para o gene SERPINA3, codificante da α -1-antiquimiotripsina (AACT), cinco mutações, como também 15 polimorfismos em exões e 14 polimorfismos na região promotora. Entre estes, dois polimorfismos de nucleótido simples: a variante a-17t, cujo alelo a parece estar associado a DA; e a-15t, sendo que neste caso o alelo a quando combinado com o alelo $\epsilon 4$ da apoE aumenta a susceptibilidade a DA (Wang X. *et al.*, 2002; Kamboh M. *et al.*, 1995).

Embora sendo determinantes na susceptibilidade a DA, devido à interacção entre os dois *loci*, o efeito do polimorfismo a-17t parece actuar de maneira independente do polimorfismo da apoE (Wang X. *et al.*, 2002; Dekosk S. *et al.*, 1996).

O gene codificante do receptor sigma tipo 1 (OPRS1)

O receptor sigma-1 é uma proteína intraneuronal que possui modulação intra e extracelular dos iões Ca^{2+} , o que ocasiona um amplo espectro de actividade neuromodulatória (Maurice T. *et al.*, 2006). O receptor sigma-1 (SIGMAR1) está

envolvido em várias alterações associadas com a DA, por realizar funções importantes a nível da memória e aprendizagem (Maruszak A. *et al.*, 2007; Uchida N. *et al.*, 2005).

Foram já identificados 12 polimorfismos em exões e cinco em intrões no gene codificante do receptor (OPRS1). Foi observado um efeito protector do haplótipo -241t/-240t/61c para a DA, sendo que a sua presença diminui o risco de desenvolver DA de três a quatro vezes em portadores do alelo $\epsilon 4$ (Uchida N. *et al.*, 2005). Não foi detectado o mesmo efeito em indivíduos polacos, confirmando a importância da etnia na interferência de um ou poucos genes na DA (Maruszak A. *et al.*, 2007).

O gene codificante da enzima conversora de angiotensina (ECA)

Esta enzima que faz parte do sistema renina-angiotensina, é originada nos rins, e actua sobre o angiotensinogénio (α -2-globulina produzida pelo fígado) convertendo-o em angiotensina I. A enzima conversora existente no pulmão actua sobre a angiotensina I presente no plasma, convertendo-a em angiotensina II. Esta é uma proteína com acção directa na contracção do músculo liso das arteríolas e acções indirectas mediadas pelo córtex da adrenal (Mattila K. *et al.*, 2000).

Foi já identificado um polimorfismo no intrão 16 do gene da ECA que se baseia numa inserção/deleção (ins/del) de uma sequência de 287 pares de base (Barros A.C. *et al.*, 2009). Indivíduos homozigóticos para o alelo *del* possuem maior actividade da ECA no plasma e maior predomínio de isquemia cardíaca, hipertensão e enfarte lacunar. O gene da ECA, no que diz respeito à função do sistema renina-angiotensina no cérebro, transformou-se num candidato a ser estudado para avaliar a sua função como factor de risco para DA. Estudos de Kolsch H. *et al.* (2005) relataram que o polimorfismo está envolvido na susceptibilidade à DA na população germânica. Na população italiana não foi detectada esta associação (Monastero R. *et al.*, 2002).

O gene codificante da α -2-macroglobulina (A2M)

O gene situado no cromossoma 12 é codificador da A2M. Esta proteína interage com a proteína β -amilóide *in vitro*, parecendo ter efeito protector para as células. Assim como

a α -1-antitripsina, a α -2-antiplasmina e a antitrombina III, a α -2-macroglobulina é um inibidor de proteases (Bergqvist D. e Nilsson I., 1979). Esta proteína por mediar a degradação da A β , maior componente dos depósitos β -amilóide, parece ter alguma influência na DA. A macroglobulina impede a formação da forma insolúvel da proteína β -amilóide protegendo as células neuronais em cultura contra a toxicidade desta proteína (Kim T. *et al.*, 1997).

Blacker D. *et al.* (1998) investigaram o polimorfismo de inserção/deleção (*ins/del*) no exão 18 do gene da A2M, numa população norte-americana. Nestes estudos, os autores verificaram que a presença do alelo *del* confere aumento do risco de desenvolver DA. A presença deste alelo não levou ao aumento da idade para o desenvolvimento da DA. Outros autores (Dow D. *et al.*, 1999; Rudrasingham V. *et al.*, 1999; Rogaeva E. *et al.*, 1999) não conseguiram certificar a relação entre A2M e DA em pacientes dos Estados Unidos e Inglaterra.

Estudo de Saunders A. *et al.* (2003) permitiram identificar sete novos polimorfismos e sua relação com DA. Os resultados mostraram associação significativa entre a inserção/deleção no exão 18, os novos polimorfismos V1000I e a troca de t/a no exão 21, e a DA. O polimorfismo V1000I foi associado à população italiana.

O gene relacionado ao receptor de LDL (LRP)

Foi demonstrado por Kounnas M. *et al.* (1995) que a proteína relacionada ao receptor de LDL é mediadora da endocitose e da degradação da proteína precursora amilóide (APP). Neste estudo foi sugerido um único caminho metabólico para a implicação das duas moléculas na fisiopatologia da DA. Narita M. *et al.* (1997) demonstraram que a A2M analisa a clearance e degradação da APP que dá origem à proteína β -amilóide, via LRP. Em análise de tecido cerebral humano *postmortem*, Kang D. *et al.* (1997) demonstraram que a expressão da LRP é inversamente proporcional à idade. Esta proteína encontra-se em níveis mais baixos no cérebro de pacientes com DA comparativamente com os controlos. Em pacientes com DA, níveis elevados de LRP foram relacionados com manifestação tardia de DA e de óbito. Foi concluído pelos autores que a reduzida expressão da LRP, funciona como factor de risco colaborando para o desenvolvimento da DA. A possível razão para este facto, pode dever-se ao

impedimento da eliminação da β -amilóide solúvel, e também ao facto de a LRP funcionar como receptor de captação de apoE, presente em partículas lipoproteicas.

Foi ainda observado por Kang D. *et al.* (1997) que a A2M, a LRP e a apoE estão geneticamente relacionadas com a DA em indivíduos norte-americanos. Em investigação de Pericak-Vance M. *et al.* (1997) com pacientes norte-americanos que desenvolveram DAIT, foi possível encontrar quatro regiões importantes para desenvolvimento de DA, sendo uma delas, no cromossoma 12 muito perto do gene LRP. Já Scott W. *et al.* (1998) ao pesquisar famílias americanas não encontraram relação ou evidências de ligação entre a DA o gene LRP.

Os genes codificantes da interleucina I (IL 1A e IL 1B)

Existem duas isoformas diferentes de interleucina 1 (IL1), designadas IL1 β a forma neutra com pH 7,0 e IL1 α que é a forma ácida com pH 5,0. São proteínas codificadas por genes diferentes. Estas proteínas são fortes mediadores de imunidade e inflamação. São libertadas após dano celular e estão envolvidas na apoptose (Hogquist K. *et al.*, 1991). Rogers J. (2000) referiu que a inflamação talvez seja um factor contribuinte para o desenvolvimento de DA e que mediadores neurotóxicos, como a IL-1, são expressos em níveis altos por células da glia na DA, o que pode ocasionar um dano neuronal. Estudos têm sido realizados com o objectivo de relacionar o polimorfismo da IL-1 com a DA, não tendo ainda sido definida a influência deste gene na patologia. Estudo realizado por Grimaldi L. *et al.* (2000) mostrou que o polimorfismo c-889t da região promotora do gene IL-1 aumenta o risco de DA nas populações norte-americana, escocesa e italiana.

Em pacientes alemães, Kolsch H. *et al.* (2001) observaram que indivíduos homozigóticos para o alelo c-889t do promotor do gene IL1 α demonstravam um adiantamento de dez anos no que se refere ao desenvolvimento da DA, quando comparado com portadores dos génotipos ct ou cc. Ainda neste estudo foi observado que o alelo c-889t, por si só, não apresentava aumento no risco de desenvolver DA, não podendo por isso ser considerado um factor de risco individual, porém era um alelo modificador dessa doença, alterando a sua evolução.

Ki C. *et al.* (2002b) e Mattila K. *et al.* (2000) não identificaram, nas populações da Finlândia, Coreia e Reino Unido, relação entre os polimorfismos c-889t do gene IL1 α ou c-511t da região promotora do gene IL1 α ou c-511t da região promotora do gene IL1 β e a DA.

Os genes codificantes do transportador da serotonina (5HTT) e dos receptores de serotonina (5-HT)

O receptor da 5-HT é o que está presente em maior abundância na zona do cérebro envolvida no desempenho cognitivo. Este sistema de neurotransmissão serotoninérgica tem vindo a ser considerado factor de risco para a DA. O transportador de serotonina 5HTT regula a magnitude e duração da neurotransmissão por serotonina e suas acções periféricas. Por esta razão, este transportador pode estar envolvido na patogénese de diversos transtornos neurológicos e psiquiátricos, como é o caso da DA.

O gene codificador deste transportador apresenta 14 exões, onde foram identificados polimorfismos. O polimorfismo de inserção/deleção de 44pb na região promotora deste gene (designadas de variantes “longa” e “curta” respectivamente), acarreta diferenças na eficácia da transcrição do gene, o que resulta na redução da expressão da 5HT. Foi observado por Li T. *et al.* (1997) que o alelo “curto” aparecia com frequência reduzida em pacientes brasileiros e alemães com DA e que esta influência era independente do genótipo da apoE. Estes resultados foram confirmados por Oliveira J. e Zatz M. (1999) e Hu M. *et al.* (2000). No entanto, Kunugi H. *et al.* (2000) não encontraram associação deste polimorfismo com a manifestação de DA na população japonesa. Também não foi encontrada tal associação na população coreana e tailandesa (Nitsch R. *et al.*, 1996).

Também com igual importância para a via serotoninérgica estão os genes codificantes dos receptores de serotonina. Entre os polimorfismos destes genes, os mais estudados são: t-102c no gene do receptor 5-HT-2A e a variante c-267t no gene do receptor 5-HT-6. Foi estudado o polimorfismo no gene 5-HT-2A em diversas populações com a finalidade de verificar a sua associação com a DA, sabendo que a secreção de APP por activação do receptor 5-HT-2A é aumentada pela serotonina. Os resultados destes estudos são, no entanto, contraditórios: não foi encontrada associação numa população do norte da Irlanda (Craig D. *et al.*, 2007) nem numa população alemã (Thome J. *et al.*,

2001). Já numa população do Reino Unido, foi encontrada associação entre o polimorfismo do gene 5-HT-2A e a DA (Holmes C. *et al.*, 1998).

No que se refere ao polimorfismo c-267t do gene codificante do receptor 5-HT-6, os resultados são questionáveis no que se refere à sua associação com DA, tendo-se verificado em populações chinesas e tailandesas, que a influência deste polimorfismo é independente do genótipo da apoE (Kan R. *et al.*, 2004; Tsai S. *et al.*, 1999).

2.2 – Etiopatogenia da DA

A literatura epidemiológica e clínica no que se refere aos factores de risco e de prevenção da DA foi escassa nos últimos anos (~6 anos), mas tem vindo a aumentar e provavelmente continuará a expandir-se no futuro.

Vários factores de risco para DA são de natureza genética e portanto fora do nosso controlo, outros factores são determinados pelo ambiente e pelo estilo de vida, podendo ser controláveis.

Entre os factores de risco controláveis estão: patologia cardiovascular e cerebrovascular, hipertensão, hiperlipidemia, diabetes, síndromes metabólicas, pobre escolaridade básica e pobre estimulação cognitiva na idade adulta, alterações das hormonas sexuais ou outros factores endócrinos, nutrição inadequada, traumatismo crânio-encefálico, e sofrimento psíquico (Patterson C. *et al.*, 2007).

Com o advento da microscopia electrónica, foi possível descrever as duas principais lesões cerebrais descobertas em pacientes com DA: as placas neuríticas (ou senis) que possuem depósitos extracelulares de proteína β -amilóide ($A\beta$), originados pela clivagem anormal da proteína precursora β -amilóide (APP); os emaranhados neurofibrilares situados geralmente no citoplasma perinuclear, compostos de proteína *tau* hiperfosforilada (Fridman C. *et al.*, 2004). As placas senis estão relacionadas com vários processos neurodegenerativos como os apresentados na DA (Gotz J. *et al.*, 2004; Iwata N. *et al.*, 2005). O desenvolvimento das placas senis parecem preceder e precipitar a formação dos aglomerados neurofibrilares (Kosik K. e Shimura H., 2005).

As alterações no nível de fosforilação da proteína *tau* levaram à hipótese de existência de um desequilíbrio nas proteínas cinases e fosfatases que regulam a fosforilação da *tau*. Foi sugerido por Wang J. *et al.* (2007) que a activação da proteína fosfatase-2A (PP-2A) ou a inibição da glicogénio sintetase cinase (GSK-3 β) ou da proteína cinase dependente de ciclina 5 (cdK5) ou de ambas podem ser necessárias para inibir a degeneração neurofibrilar. Uma consequência da hiperfosforilação da proteína *tau* é a redução na capacidade de interagir com os microtúbulos, o que altera de forma significativa, componentes estruturais do citoesqueleto com consequente comprometimento de importantes funções celulares, como transporte axonal e neurotransmissão (Lee V. *et al.*, 2004).

Dados da literatura indicam que ambas as lesões neuropatológicas exercem efeitos neurotóxicos directos e indirectos e promovem morte neuronal por stress oxidativo (Pratico D., 2002) e/ou por inflamação (Hoozemans J. *et al.*, 2003). O córtex cerebral, principal local das funções cognitivas, atrofia-se, levando à redução de tamanho e consequentemente ao aumento dos espaços intercerebrais (Callahan C. *et al.*, 1995).

Estudo demonstrou que uma proteína presente nas placas senis de pacientes com DA bloqueia alguns sinais neuronais, o que ocasiona problemas relacionados com a memória que são característicos da DA (Jerrel J. *et al.*, 2001). Estes autores demonstraram que a proteína β -amilóide bloqueia o contacto entre a acetilcolina (ACh) e os seus receptores nicotínicos neuronais. Estes receptores, presentes numa região do cérebro denominada de hipocampo, interferem com o mecanismo de transmissão de sinais neuronais envolvidos na aprendizagem e memória, estando também relacionados com a emoção, motivação e atenção.

Com o decorrer das investigações no que diz respeito ao mecanismo envolvido no processo de neurodegeneração, torna-se cada vez mais aparente o envolvimento de uma rede intrínseca de vias de sinalização, vários mecanismos de morte celular e um aumento de mecanismos proteolíticos mediando apoptose e/ou necrose. No entanto, apesar dos avanços, as etapas responsáveis pela morte neuronal relacionadas com o envelhecimento cerebral, continuam obscuras (Binder L. *et al.*, 2005; Hoozemans J. *et al.*, 2003; Patrico D., 2002).

No entanto, apenas 5% dos casos são herdados. Apesar dos casos hereditários e dos casos esporádicos terem origem nos mesmos processos biológicos a ocorrência de mutações pode provocar aceleração da patogénese (Monte S. *et al.*, 1997). As alterações mais frequentes localizam-se no gene denominado PSEN1, seguido do gene PSEN2, e mais raramente no gene APP. A proteína APP pode ser pesquisada no líquido cefalorraquidiano como biomarcador da doença (Jerrel J. *et al.*, 2001; Mayeux R. *et al.*, 1998; Vassar R. *et al.*, 1999). Suspeitas relativamente à importância da APP na patogénese da DA foram fortalecidas pela identificação de uma estratificação do risco relacionada com o gene codificante da proteína apoE. Este gene está localizado no cromossoma 19 e codifica a apolipoproteína E (apoE), cuja função é o transporte de lípidos na circulação periférica (Mayeux R. *et al.*, 1998). O envolvimento desta proteína no desenvolvimento da DA será discutido noutro capítulo.

Ghanbari H. *et al.* (1998) e Monte S. *et al.* (1997) verificaram a existência de uma proteína da trama neural (NTP), codificada por um gene denominado AD7c-NTP, que se encontra aumentada no líquido cefalorraquidiano e na urina de pacientes com DA.

2.3 - Estado Nutricional do paciente com DA

Com o rápido envelhecimento da população mundial tem ocorrido desenvolvimento de doenças de natureza crónica, resultantes de processos degenerativos que levam ao envelhecimento. Entre as demências, a DA apresenta uma maior prevalência (Pelzer M., 2002), levando a desordens cognitivas e nutricionais. A perda de apetite e de peso são sintomas que levam a implicações indesejáveis no prognóstico da doença.

A influência de aspectos nutricionais no processo de envelhecimento e na demência tem sido estudada relativamente à sua possível função de protecção ou atraso das disfunções e alterações degenerativas inerentes à idade (Moriguti J. *et al.*, 2001).

Muitas são as hipóteses que explicam a perda de peso em doentes com DA como: atrofia do córtex temporal mediano (área do cérebro responsável pelo comportamento alimentar) e elevado gasto energético levando a redução da massa muscular, perda de autonomia e dependência funcional (Gillette-Guyonnet S. *et al.*, 2000). Pode referir-se também como comprometimento à nutrição destes pacientes, a dificuldade na

mastigação e deglutição; a dificuldade de mobilidade para preparação das refeições; as desordens comportamentais o que torna os idosos distraídos e lentos durante as refeições, comprometendo os adequados hábitos alimentares (Gillette-Guyonnet S. *et al.*, 2000). Machado J. *et al.* (2006) relatam que a redução de péptidos orexígenos, como o neuropeptídeo Y e a norepinefrina, observada nos portadores de DA, pode levar à perda de apetite. Todos estes factores podem fazer com que ocorra um desequilíbrio nutricional que acarreta a perda de peso com consequente desnutrição, levando a pior prognóstico da DA (Guerin O. *et al.*, 2005).

Quanto mais cedo for realizada a avaliação e a intervenção nutricional do paciente com DA, melhor será o prognóstico do seu quadro. A avaliação nutricional é uma importante ferramenta na prevenção da morbimortalidade entre idosos com DA, já que a determinação do estado nutricional do indivíduo permite adequar o tratamento a seguir, reduzindo as complicações da desnutrição, o que torna eficaz a terapêutica adoptada (Valverde A. *et al.*, 1999).

Segundo Machado J. *et al.* (2006) a administração de suplementos calóricos e nutritivos pode ajudar na manutenção do peso adequado ainda que com perdas ao longo da doença.

Muitos investigadores têm tentado encontrar ferramentas adequadas para a avaliação do estado nutricional dos idosos e enquanto não se chega a um consenso, vários são os métodos que têm sido utilizados (Christensson L. *et al.*, 2002). O questionário de Mini Avaliação Nutricional (MAN) foi desenvolvido e validado com o objectivo de realizar uma simples e rápida avaliação do estado nutricional de pacientes idosos de clínicas, hospitais e instituições asilares, permitindo a detecção do risco de desnutrição e intervenção nutricional quando necessário (Vellas B. *et al.*, 1999).

Estudos mostraram que a MAN apresenta grande especificidade em detectar precocemente o risco de desnutrição em idosos, o que é uma mais-valia para o acompanhamento de pacientes com DA. Nestes casos o risco de desnutrição é detectado nas primeiras fases da doença. A aplicação deste questionário também apresentou algumas limitações com idosos demenciados, pois estes necessitam da participação dos seus cuidadores no preenchimento das questões da MAN, o que por vezes inviabiliza a

recolha de dados sobre a avaliação nutricional, uma vez que os cuidadores não acompanham com exactidão a rotina dos pacientes.

Diversos estudos (Luchsinger J. e Mayeux R., 2004; Purnell C. *et al.*, 2008; Wolozin B. e Bednar M., 2006) relatam que a quantidade e qualidade da dieta ocidental em carboidratos refinados, pouco consumo de frutas frescas e vegetais, excesso de gorduras saturadas, são factores responsáveis pelo desenvolvimento da diabetes, colesterol elevado e outros factores de risco cardiovascular, que se sabe estarem envolvidos na etiopatogenia da DA. A presença ou ausência de determinados alimentos na dieta ocidental pode ter um efeito tóxico directo para as células cerebrais, independente de outros factores como aterosclerose acelerada (Petot G. e Friedland R., 2004; Van der Beek E. e Kamphius P., 2008).

Segundo alguns autores (Burgener S. *et al.*, 2008; Scarmeas N. *et al.*, 2007; Scarmeas N. *et al.*, 2006) deve ser adoptada uma dieta mediterrânea (azeite extra virgem, peixe, frutas, vegetais, produtos com elevado teor em fibras - cereais) em vez da dieta ocidental (carne de alta gordura, produtos lácteos, cereais refinados, bebidas adoçadas com açúcar e sobremesas) com o intuito de afastar as doenças cardiovasculares, diabetes e consequentemente a demência.

Há indícios de que a probabilidade de desenvolver DA pode ser diminuída em consumidores de alimentos contendo antioxidantes polifenólicos (frutas cítricas, bananas, bagas e vinho tinto); curcumina (açafrão e curry); chá verde e preto; tocoferol/carotenoides (vegetais de folha verdes, sementes, nozes, azeite, óleo de girassol); vitamina C (frutas cítricas); vitamina B12 (produtos lácteos) e ácido gordo ómega-3 (óleo de peixe e óleo de linhaça) (Bourre J., 2006; Burgener S. *et al.*, 2008; Liu R., 2003; Van der Beek E. e Kamphius P., 2008).

A eficácia de certas intervenções nutricionais, como uma dieta rica em vitamina E, consumo de peixe e até mesmo o consumo criterioso de álcool, na redução do risco de DA, parece ser enriquecida ou limitada pelo genótipo apo E (Bourre J., 2006; Burgener S. *et al.*, 2008; Liu R., 2003; Van der Beek E. e Kamphius P., 2008).

2.4- Diagnóstico e Instrumentos de avaliação

A DA corresponde a aproximadamente 60% de todas as demências, facto este que a torna a principal causa de demência (Logiudice D., 2002). A evolução clínica da DA revela-se com lesão progressiva e insidiosa. O evento clínico de maior magnitude é a perda de memória. A fase inicial da doença envolve perda de memória episódica e dificuldade na aquisição de novas capacidades, o que leva a uma evolução da DA com perda de funções cognitivas como julgamento, cálculo, raciocínio abstracto e capacidades visuo-espaciais. Na fase intermédia pode suceder afasia fluente, aparecendo como obstáculo na nomeação de objectos ou na escolha da palavra adequada para expressar uma ideia, e também apraxia. Na fase terminal manifestam-se alterações importantes do ciclo sono-vigília; mudanças comportamentais, como agressividade e irritabilidade; inabilidade de deambular; sintomas psicóticos; dificuldade de falar e executar cuidados pessoais.

O diagnóstico decisivo da DA só é efectuado ao nível da análise histopatológica do tecido cerebral post-mortem, que demonstra alterações como dano neuronal nas camadas piramidais do córtex cerebral e grandes degenerações sinápticas, tanto a nível do hipocampo como no neocórtex (Braak H. e Braak E., 1991).

O processo de diagnóstico deve ter por base a exclusão de um determinado número de afecções, entre elas as perturbações cognitivas não demenciais e outras demências degenerativas e não degenerativas. Na realização de um diagnóstico diferencial, deve-se executar uma série de exames com a finalidade de descartar todas as possibilidades. Entre os exames utilizados devem ser realizados uma anamnese precisa e exacta, exame somático geral, exame neurológico e psiquiátrico, avaliação bioquímica (hemograma, VS, ionograma, tiróide) e serologia da sífilis. A nível clínico, outras análises como doseamento de folatos e vitamina B₁₂, avaliação de processos inflamatórios e serologia do VIH, podem ser solicitadas.

Não há marcadores específicos para diagnóstico laboratorial e de imagem da DA, embora algumas descobertas possam dar suporte ao diagnóstico clínico. Exames convencionais são utilizados na eliminação de causas reversíveis, como também na detecção dos diferentes estágios clínicos da DA (Poulin P. e Zakzanis K., 2002).

Marcadores moleculares da DA têm sido pesquisados em fluidos biológicos, em particular no líquido cefalorraquidiano (Grilo P.A., 2009).

O eletroencefalograma (EEG) é relevante na aferição de sinais de confusão. É indispensável a realização de uma tomografia computadorizada com o intuito de determinar um certo número de lesões não degenerativas, que podem estar na origem de uma síndrome demencial (Grilo P.A., 2009).

Num futuro próximo parâmetros de neuroimagem relacionados a novas tecnologias podem ajudar no diagnóstico precoce da DA. Entre estas técnicas podem ser citadas a determinação volumétrica sequencial de regiões cerebrais de interesse por ressonância magnética estrutural (Pennanen C. *et al.*, 2004) ou o desenvolvimento de marcadores radioactivos para PET (Positron Emission Tomography) capazes de ligação específica aos depósitos cerebrais de proteína β -amilóide (Klunk W. *et al.*, 2004).

O trabalho realizado pelo grupo do National Institute of Communicative Disease and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders (NINCDS-ADRDA) levou à publicação das normas para o diagnóstico clínico da DA, com base na história clínica, exame físico e neurológico e investigação por imagem. Relativamente aos exames o paciente responde a um teste denominado de Mini-Exame do Estado Mental (MMSE). Para pacientes sem declínio cognitivo a pontuação deve ser superior a 24 pontos, caso seja abaixo deste valor é aconselhada a execução de testes de imagem, por estar já diagnosticada a demência. Quando ocorrer detecção de tumor cerebral, hematoma subdural, hidrocefalia e demência relacionada a doença vascular, estará finalizada a exclusão do diagnóstico da DA. Doença de Parkinson, demência por múltiplos enfartes, distúrbios maníaco-depressivos, tumores cerebrais e intoxicação por drogas, são características de pacientes que facilitam a eliminação deste diagnóstico (McKhann G. *et al.*, 1984).

III - Apolipoproteína E e Doença de Alzheimer

3.1- Apolipoproteína E

O gene humano codificante da apoE localiza-se no braço longo do cromossoma 19 (19q13.2) (Paik Y. *et al.*, 1985) e está perto dos genes codificadores das proteínas apoCI e TOMM40, dentro do locus *RELB* (UCSC Genome Browser). Este gene é formado por quatro exões, dispostos ao longo de 6740 nucleótidos, sendo transcrito num RNAm com 1156 bp que é caracterizado por três isoformas da proteína. Embora a maioria dos genes das apolipoproteínas se encontrem em regiões diferentes do genoma, o locus da apoE constitui, simultaneamente com os *loci* das apolipoproteínas CI (apoCI), CII (apoCII) e CIV (apoCIV) e um pseudogene de apoCI (apoCI'), um agrupamento génico que abrange uma região de cerca de 44 Kb no cromossoma 19 (19q13.2).

Entre estas apolipoproteínas, a apoCIV foi descrita mais recente tendo a sua estrutura sido derivada a partir da identificação do gene correspondente, por não terem sido descobertos sinais de proteína circulante (Jong M. *et al.*, 1999). É improvável que esta proteína tenha uma importância significativa no metabolismo dos lípidos (Jong M. *et al.*, 1999). A apoCII liga-se aos quilomicra e às partículas lipoproteicas VLDL e actua como cofactor da lipase das lipoproteínas (LPL) responsável pela hidrólise dos triglicéridos e consequente libertação dos ácidos gordos constituintes que são absorvidos pelos tecidos (Bowman B., 1992). A apoCI liga-se de preferência às partículas VLDL e HDL e é um cofactor da acil-transferase de lecitina/colesterol (LCAT) que desenvolve a esterificação do colesterol durante o transporte reverso dos tecidos periféricos para o fígado (Smit M. *et al.*, 1988; Jong M. *et al.*, 1999).

A apoE é uma glicoproteína polimórfica com 317 aminoácidos sendo uma das principais proteínas presentes no plasma humano, para onde é transportada após ser sintetizada no fígado, local onde ocorre a produção de cerca de $\frac{3}{4}$ da apoE plasmática (Lin C. *et al.*, 1986). O cérebro humano é o segundo local de maior produção de apoE, sendo esta sintetizada pelos astrócitos (Pitas R. *et al.*, 1987), pela microglia (Nakai M. *et al.*, 1996) e oligodendrócitos. Esta é a principal apolipoproteína presente no cérebro (Lin C. *et al.*, 1986) que executa um papel importante no transporte de colesterol e fosfolípidos destes compartimentos gliais aos locais de regeneração da membrana neuronal e remielinação (Beffer U. e Poirier J., 1998; Lane R. e Farlow M., 2005; Vaya

J. e Schipper H., 2007), assim como na regulação imunológica e na modulação do crescimento e diferenciação celular (Siest G. *et al.*, 1995; Mahley R. e Rall S., 2000). No plasma, a apoE é o principal constituinte das lipoproteínas de baixa densidade (VLDL) e das lipoproteínas de alta densidade (HDL) (Mesenkamp A. *et al.*, 1999). A apoE actua na absorção, transporte, e redistribuição do colesterol entre órgãos e tecidos, como também tem a função de regulação do metabolismo das lipoproteínas. Possui ainda função na reparação de danos excessivos nos neurónios, mediante a redistribuição dos lípidos aos axónios e regenera as células de Schwann, restabelecendo as conexões sináptico-dendríticas (Mahley R. e Rall S., 2000).

A apoE faz parte, juntamente com outros nove tipos de apolipoproteínas, de um grupo de moléculas com semelhanças estruturais e cujos genes terão sido originados a partir de um ancestral comum com mais de 680 milhões de anos por meio de processos de duplicação e translocação (Li W. *et al.*, 1988).

3.2 - Variantes da apoE

Durante a evolução aconteceram mutações no gene codificante da apoE, resultando em genes com pequenas variações, ou alelos, que ocasionaram alterações na sequência da proteína. Em humanos, são três os alelos principais do gene apoE, resultantes de duas modificações ao nível do ADN, sendo denominados de $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. As isoformas proteicas (E2, E3 e E4) produzidas por estes alelos diferem na composição de aminoácidos nas posições 112 e/ou 158 (Weisgraber K. *et al.*, 1981; Rall S. *et al.*, 1982; Weisgraber K. *et al.*, 1982): o alelo $\epsilon 2$ possui o aminoácido cisteína nestas duas posições da proteína (aminoácidos 112 e 158), o $\epsilon 3$ tem cisteína na posição 112 e uma arginina na posição 158 (sendo este o alelo mais comum da apoE), enquanto o alelo $\epsilon 4$ possui argininas nas duas posições.

A natureza polimórfica do gene apoE não é restrita aos polimorfismos mencionados. Estes definem as três isoformas mais comuns da proteína na população. Outras variantes raras da apoE são denominadas de $\epsilon 1$, $\epsilon 5$ e $\epsilon 7$.

As várias combinações possíveis de dois dos três alelos principais podem dar origem a seis possíveis genótipos: apoE $\epsilon 2/\epsilon 2$, apoE $\epsilon 3/\epsilon 3$, apoE $\epsilon 4/\epsilon 4$, apoE $\epsilon 2/\epsilon 3$, apoE $\epsilon 3/\epsilon 4$ e apoE $\epsilon 2/\epsilon 4$. A frequência destes três alelos na população caucasiana em geral é de aproximadamente 8%, 78% e 14% para o $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ respectivamente (Utermann G. *et*

al., 1980; Martins R. *et al.*, 1995). O alelo $\epsilon 3$ é o mais frequente em diferentes populações humanas variando de 48 a 89% segundo Scacchi R. *et al.* (1999).

No estudo de Corbo R. e Scacchi R. (1999) a frequência do alelo $\epsilon 4$ mostrou ser elevada variando de 24 a 40% em algumas populações (aborígenes da Malásia e Austrália, Lapónia, pigmeus, tribo de Papua-Nova Guiné, e alguns nativos americanos).

Os alelos $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$ têm sido considerados as formas ancestrais do polimorfismo da apoE com base em diferentes critérios. A frequência mais elevada do alelo $\epsilon 3$ e a possibilidade de este originar as variantes $\epsilon 2$ e $\epsilon 4$ através de um único passo mutacional, constitui o principal argumento a favor da hipótese de este ser o alelo mais antigo (Rall S. *et al.*, 1982; Mahley R. e Rall S., 2000). No entanto, a presença de resíduos de Arg nas posições 112 e 158 das proteínas homólogas de primatas não humanos sugere que, apesar de ocorrer em baixa frequência, o alelo $\epsilon 4$ pode representar a forma alélica primitiva (Hixson J. *et al.*, 1988; Hanlon C. e Rubinsztein D., 1995).

Estudo de Finch C. (2003) que menciona a hipótese da evolução dos alelos humanos $\epsilon 2$ e $\epsilon 3$ a partir do gene ancestral $\epsilon 4$ (único encontrado em primatas não humanos) pode ter ajudado o crescimento dramático do cérebro humano, aumentando o tempo de vida médio.

A evolução a partir do gene $\epsilon 4$ pode ter consequência de uma repartição de linhagem alélica de um polimorfismo ancestral anterior à divergência das espécies comparadas, ou à ocorrência de mutações paralelas (Clark A., 1997; Hacia J. *et al.*, 1999), o que implica que as relações filogenéticas entre os alelos de apoE devam ser confirmadas com outro tipo de evidências.

A identificação do alelo $\epsilon 4$ como sendo um factor determinante de DA, sugere que o colesterol pode ter importância na patogénese da doença (Laws S. *et al.*, 2003; Bertran L. *et al.*, 2007). A herança de uma ou duas cópias deste alelo leva a um aumento de até cinco vezes da probabilidade de desenvolvimento da doença (Mahley R. e Rall S., 2000; Seikoe D., 2001). Esta variante $\epsilon 4$ do gene apoE é um factor de risco e não uma causa determinante de DA. Aparentemente, a isoforma E4 é ineficaz na mediação de processos de reparação celular (Davidson Y. *et al.*, 2007; Mahley R. e Rall S., 2000).

É de ressaltar que estudos apontam que, apesar do alelo $\epsilon 4$ ser um factor de risco reconhecido para DA de início tardio, foi demonstrado que este também possui influência na DA de início precoce, sendo que a frequência alélica em pacientes com DAIP foi maior do que a visualizada em controlos (35,4% vs 15,6%) (Davidson Y. *et al.*, 2007).

A síntese de apoE pelos neurónios humanos em quantidades significativas (Roses A. *et al.*, 1998; Xu P. *et al.*, 1999) parece fazer parte de um programa compensatório para conter a neurodegeneração do sistema nervoso (Boschert U. *et al.*, 1999). Parece haver uma função específica da apoE na formação de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares, componentes das placas amilóides cerebrais. A apoE4 promove a fibrilogénese *in vivo* e *in vitro* do péptido β -amilóide, acelerando o desenvolvimento de DA, e a apoE3 liga-se à proteína Tau, reduzindo a sua taxa inicial de fosforilação e a formação de filamentos, tendo por isso um efeito protector para o desenvolvimento de DA (Corder E. *et al.*, 1998; Czyzewski K. *et al.*, 1998).

Mais ainda com particular importância para o desenvolvimento de DA estão os seguintes factores: (i) a apoE4 parece ser mais vulnerável do que as outras isoformas a degradação aberrante, limitando assim a mobilização de lípidos para reparação neuronal e neuroplasticidade (Acharya P. *et al.*, 2002; Finch C. e Sapolsky R., 1999) (ii) a síntese aumentada de fragmentos truncados no terminal C, que é frequente na isoforma E4, estimula a hiperfosforilação da proteína Tau e a consequente formação de emaranhados neurofibrilares (Harris F. *et al.*, 2003); (iii) em pacientes portadores do alelo $\epsilon 4$, a eliminação de β -amilóide é menos eficiente, e a deposição do péptido neurotóxico é mais pronunciada (Bennett D. *et al.*, 2003; Schmechel D. *et al.*, 1993); (iv) danos isquémicos cerebrais e hipertensão resultante de lesões na massa branca, que são factores que contribuem para a severidade da demência na DA, tendem a ser mais pronunciados em pacientes com $\epsilon 4$ (De Leeuw F. *et al.*, 2004; Laskowitz D. *et al.*, 1997).

A associação da apoE com DA, faz com que a apoE seja uma das apolipoproteínas mais pesquisadas e o seu polimorfismo está fundamentado num grande número de populações. Em países da Europa, observa-se uma associação entre o aumento progressivo da frequência de apoE4 com a latitude e o aumento da prevalência de doenças cardiovasculares em países nórdicos (Lucotte G. *et al.*, 1997; Kardía L. *et al.*,

1999). Apesar desta relação, foi verificado que há uma grande variabilidade interpopulacional e interindividual nos riscos correlacionados a cada genótipo e que a intensidade das associações pode diferenciar de população para população (Kardia L. *et al.*, 1999; Fullerton S. *et al.*, 2000; Nickerson D. *et al.*, 2000). Esta variação demonstra a interferência do polimorfismo da apoE que é dependente de múltiplos factores ambientais e da constituição genética de outros *loci* das populações (Kardia L. *et al.*, 1999; Fullerton S. *et al.*, 2000).

3.3- ApoE e DA

Além do envolvimento no metabolismo dos lípidos e patologias associadas, o polimorfismo da apoE é um dos principais factores genéticos de susceptibilidade às formas comuns de manifestação tardia de DA (Petersen R. *et al.*, 1999; Selkoe D., 2001).

O alelo $\epsilon 4$ está relacionado a um aumento do risco da doença e este efeito é mais pronunciado em indivíduos homocigóticos comparativamente aos heterocigóticos (Corder E. *et al.*, 1993; Strittmatter W. *et al.*, 1993). Estudo de Saunders A. *et al.* (1993) mostrou uma maior frequência do alelo $\epsilon 4$ em pacientes classificados como possíveis portadores de DA, quando comparados com a frequência observada em indivíduos controlo. Estudos com ratinhos transgênicos indicam que a proteína apoE contribui para a deposição da proteína β -amilóide ($A\beta$), sendo este efeito mais acentuado na presença da isoforma apoE4 (Bales K. *et al.*, 1997). Ratinhos knockout para o gene codificante da apoE, demonstram inibição da formação do depósito $A\beta$ (Bales K. *et al.*, 1997). A ausência de apoE afectou a acumulação extracelular de $A\beta$, mas não a sua síntese (Bales K. *et al.*, 1997).

Na tentativa de explicar o papel da apoE na acumulação de depósito $A\beta$, dois modelos foram enumerados por Puglielli L. *et al.* (2003). No primeiro, a $A\beta$ solúvel interage com a proteína apoE associada a uma partícula lipídica, e em seguida ocorre a endocitose mediada por receptor. As lipoproteínas são digeridas por enzimas lisossomais, libertando o colesterol na célula. Nos lisossomas, uma fracção de apoE4 é degradada,

enquanto a restante apoE4 permanece associada a A β , promovendo a agregação em fibrilas amilóides que são lançadas de novo para o meio extracelular. Uma vez que a apoE4 tem maior afinidade para A β do que as outras isoformas, espera-se uma aceleração neste processo na presença desta isoforma. No segundo modelo, além de a apoE4 facilitar directamente a entrada de A β na célula e a sua agregação, também pode aumentar a taxa de produção de A β , através do aumento do colesterol celular. Após a endocitose mediada por receptor e digestão enzimática das lipoproteínas, o colesterol é libertado para as membranas celulares. As lipoproteínas com apoE4 tendem a conter mais colesterol, e o aumento do conteúdo de esteroide nas membranas intracelulares promove um aumento da taxa de formação de A β , resultando numa maior libertação para o meio extracelular.

Segundo Panza F. *et al.* (2002), a presença de dois alelos ϵ 4 é responsável por uma grande redução na idade de início da doença, enquanto a presença de apenas um alelo ϵ 4 é responsável por uma redução menos acentuada.

Estudo realizado por Ewbank D. (2002) avaliou o grau de risco conferido pelos diferentes genótipos de apoE entre indivíduos da mesma faixa etária. Os resultados demonstraram que indivíduos com 80 anos de idade que apresentavam genótipo ϵ 3/ ϵ 4 possuem taxa de incidência de DA aumentada em 3-4 vezes quando comparados a indivíduos com genótipo ϵ 3/ ϵ 3. Genótipo ϵ 4/ ϵ 4 leva a taxa de incidência aumentada de (4-9x), enquanto indivíduos que possuem a isoforma ϵ 2 apresentam redução de 43% no risco apresentado por indivíduos ϵ 3/ ϵ 3, o que sugere uma função de protecção do alelo ϵ 2. Esta hipótese de protecção do alelo ϵ 2 contra o desenvolvimento da patologia, tinha sido já levantada por Corder E. *et al.* (1994).

A associação entre a variação alélica da apoE e a DA, ou as patologias do metabolismo lipídico, tem sido considerada um exemplo de predisposição genética às doenças crónicas de determinismo complexo, comuns na espécie humana (Kardia L. *et al.*, 1999; Martin E. *et al.*, 2000; Roses A., 2000).

IV- Tratamento farmacológico da Doença Alzheimer

Há expectativa quanto à aplicação de uma prevenção eficaz com o objectivo de atrasar o aparecimento dos sintomas. Segundo Brookmeyer R. *et al.* (1998) estima-se que o atraso de 5 anos no aparecimento dos sintomas se traduz em metade da prevalência de DA, com uma proporção crescente de idosos que sucumbe a outras condições demenciais.

Para esta prevenção de DA, não existem actualmente estratégias úteis. Deve-se insistir no tratamento da diabetes, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, no controlo dos níveis de homocisteína no sangue que são factores de risco para o desenvolvimento de demência e/ou DA (Grilo P.A., 2009).

Para o tratamento da DA é preciso estabelecer um plano de cuidados específico para cada indivíduo, que deve ser alterado durante o decurso da evolução patológica. Inicialmente devem ser eliminados factores (sensoriais, tóxicos, medicamentosos, patologias neurológicas ou extraneurológicas) que possam interferir na terapêutica aplicada, perturbando a capacidade cognitiva do indivíduo. Além destes, modificações do meio ambiente, afecções somáticas ou dificuldades de relacionamento devem ser identificadas como causas não relacionadas com a DA.

Nos dias actuais o tratamento da DA é multifacetado, recorrendo-se a estratégias medicamentosas e não medicamentosas, não existindo até ao momento tratamento curativo. A nível experimental e com algum sucesso, está a ser implantado o uso de vacinas contra a substância amilóide (Grilo P.A., 2009).

O tratamento da DA deve ser abordado de forma contínua, pois com a evolução da patologia serão retirados tratamentos e introduzidos outros. O clínico, antes de mais nada, deve avaliar em que fase da doença se encontra o indivíduo de forma a escolher a melhor estratégia.

O tratamento farmacológico da DA pode envolver quatro níveis:

- (1) Terapêutica específica – converte processos patofisiológicos que acarretam a morte neuronal e a demência;

- (2) Abordagem profilática – visa atrasar o início da demência ou evita declínio cognitivo adicional, uma vez deflagrado o processo;
- (3) Tratamento sintomático – restaura parcial ou provisoriamente as aptidões funcionais, as capacidades cognitivas e a conduta dos pacientes portadores de demência;
- (4) Terapêutica complementar – procura o tratamento das manifestações não-cognitivas da demência.

Encontram-se hoje em dia à disposição do clínico duas categorias de medicamentos para este tratamento: fármacos específicos (inibidores de colinesterases); e os não específicos (psicotrópicos).

4.1- Inibidores de Colinesterases

Os inibidores das colinesterases (I-Che) são fármacos aprovados no tratamento específico da DA. A utilização destes fármacos fundamenta-se na deficiência colinérgica que é resultante da doença, visando o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetilcolinesterase (A-Che) e a butirilcolinesterase (Bu-Che).

Estes fármacos possuem resultado sintomático no que se refere à cognição, atrasando por vezes algumas modificações não cognitivas da demência (Stahl S., 2000).

Para o tratamento na fase inicial da demência, estão disponíveis quatro inibidores de acetilcolinesterase: a tacrina, o donepezil, a galantamina e a rivastigmina. Estes fármacos, embora possuam características diferentes, são indicados na fase de demência leve a moderada. O desenvolver do tratamento tem como propósito evitar os efeitos secundários relacionados à acção colinérgica. Estes efeitos secundários podem ser cardiovasculares (oscilação da pressão arterial, síncope, arritmia, bradicardia); gastrointestinais (náuseas, vômitos, dores gastrointestinais, diarreia, câibras intestinais) ou outros como cefaleia, agitação, insónia, sudorese e aumento da secreção brônquica (Mesulam M. e Geula C., 1994).

Os I-Che podem ser classificados no que diz respeito a reversibilidade da sua acção e duração da inibição enzimática (Mesulam M. e Geula C., 1994).

Relativamente à velocidade de acção a tacrina, a galantamina e o donezepil têm respectivamente tempo de acção curto, intermédio e longo. No que se refere ao inibidor rivastigmina, a inibição enzimática tem duração intermédia.

Em termos de mecanismo de acção a tacrina, a galantamina e o donezepil são inibidores reversíveis da acetilcolinesterase. Além disso, os fármacos tacrina e rivastigmina possuem ainda acção inibitória sobre a butirilcolinesterase o que pode ocasionar efeitos colaterais periféricos. No entanto, esta enzima está envolvida na maturação das placas neuríticas sendo que a sua inibição pode acarretar benefícios complementares ao tratamento (Mesulam M. e Geula C., 1994). Segundo Gold C. e Budson A. (2008) os I-ChE reversíveis caracterizam a primeira e mais ampla classe de fármacos prescritos e aprovados pela US FDA para o tratamento dos distúrbios cognitivos causados pela DA.

A inibição das colinesterases pela rivastigmina é pseudo-irreversível, uma vez que ocorre divisão temporal entre os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos: a interacção da enzima com o fármaco na fenda sináptica leva à formação de um produto de clivagem fenólico com actividade farmacológica mínima e rápida excreção, e de um complexo carbamylado com a enzima, que impede a hidrólise da acetilcolina, por inibição competitiva e duradoura, porém reversível. Deste modo os efeitos inibidores perduram após a eliminação da droga-mãe e seus metabolitos, reduzindo os riscos de interacções medicamentosas (Mesulam M. e Geula C., 1994).

Os I-ChE possuem resposta heterogénea, isto é alguns pacientes beneficiam muito enquanto outros beneficiam pouco. Segundo Jann M. (1998) os benefícios são observados a partir de 12 a 18 semanas e possivelmente desaparecem seis a oito semanas após a interrupção do tratamento. Estudos realizados com o objectivo de avaliar a eficácia dos I-Che demonstraram que a administração destes fármacos em pacientes com DA leve ou moderada leva a benefícios moderados mas significativos relativamente a grupos não tratados, quanto a aspectos cognitivos, comportamentais e funcionais (Jann M., 1998).

Segundo Farlow M. e Evans R. (1998) a maioria dos tratamentos desenvolvidos baseia-se nas hipóteses colinérgicas, pois os I-Che demonstraram provocar uma melhoria nos

sintomas da DA em fases iniciais e moderadas. Assim sendo o tratamento farmacológico actual relativo às alterações cognitivas, realiza-se à base de anticolinesterásicos, reduzindo a necessidade do uso de drogas psicotrópicas.

Estudo realizado por Holmes C. *et al.* (2004) concluiu que o donezepil possui uma eficácia significativa no tratamento dos sintomas neuropsiquiátricos em doentes com DA em fases iniciais e moderadas.

Estudos realizados com a tacrina relatam a sua eficácia em pacientes com DA, o que ocasionou a sua utilização na terapia de reposição colinérgica na DA (Forlenza O., 2005). No entanto, a sua utilização está associada ao elevado risco de hepatotoxicidade, observada em 30 a 50% dos casos, o que tornou necessária a monitorização da função hepática (Forlenza O., 2005; Salloway S. e Correia S., 2009). Sendo assim a tacrina deixou de ser utilizada, o que implica o desenvolvimento de novos inibidores com maior especificidade e maior potência (Crismon M., 1994; Low L. *et al.*, 2009).

Os I-Che donezepil, rivastigmina e galantamina possuem propriedades farmacológicas semelhantes, diferenciando-se nas propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas.

Actualmente, os I-Che comercializados encontram-se na forma farmacêutica de administração oral. No entanto, há alternativas designadamente quanto à via de administração, o que pode trazer benefício relativamente à dosagem oral. Relativamente à tacrina que apresenta baixa biodisponibilidade oral (Lou G. *et al.*, 1996; Low L. *et al.*, 2009) foram desenvolvidas outras versões com distribuição através de vários tecidos epiteliais, incluindo a via nasal (Gore A. *et al.*, 1998; Low L. *et al.*, 2009). Da mesma forma, a eficácia oral de fisostigmina é também limitada devido à baixa biodisponibilidade, tendo as investigações sido centradas na via intra-nasal (Hussain M. e Molica J., 1991; Dahlin M. e Bjork E., 2001; Low L. *et al.*, 2009) e transdérmica (Walter K. *et al.*, 1995 ; Low L. *et al.*, 2009).

As vantagens da via intra-nasal, para além de evitar o metabolismo de primeira passagem, é evitar os efeitos adversos específicos do trato gastrointestinal (TGI), e não ser invasiva, o que maximiza o conforto do paciente e o cumprimento do tratamento. Além disso, pode facilitar o transporte de drogas até ao SNC (Wang Y., 1998; Low L. *et al.*, 2009) embora este conceito não esteja universalmente estabelecido (Dahlin M. e

Bjork E., 2001; Yang Z. *et al.*, 2005), podendo depender das propriedades físicas da droga (Sakane T. *et al.*, 1991; Low L. *et al.*, 2009).

No que se refere à galantamina, os efeitos colaterais no sistema gastrointestinal como náuseas e vômitos, levam geralmente à interrupção do tratamento (Sramek J. *et al.*, 2000; Low L. *et al.*, 2009; Turiiski V. *et al.*, 2004).

Outras alternativas terapêuticas estão a ser avançadas (Geldmacher D. *et al.*, 2006) mas entretanto os inibidores da acetilcolinesterase permanecem na linha de frente para o tratamento da DA leve a moderada (Klafki H. *et al.*, 2006; Ballard C. *et al.*, 2005).

4.2 - Memantina

A memantina é um antagonista não-competitivo dos receptores de NMDA o que leva à sua acção fisiológica no processo de formação da memória, bloqueando a abertura dos canais e evitando assim a acção patológica da DA (Parsons C. *et al.*, 1993). Esta é utilizada para o tratamento da DA devido aos seus efeitos sobre a neurotransmissão glutamatérgica que, tal como a neurotransmissão colinérgica se encontra afectada na DA (Forlenza O., 2005).

O glutamato é um neurotransmissor excitatório cerebral de regiões relacionadas com funções cognitivas e memória, como o hipocampo e o córtex temporal. O glutamato tem acção como excitotoxina o que pode levar a morte neuronal se a libertação deste neurotransmissor ocorrer a níveis altos e por períodos longos. As regiões subcorticais e corticais que apresentam receptores e neurónios glutamatérgicos sofrem perdas funcionais e estruturais durante a evolução da DA (Li T. *et al.*, 1997; Rogawski M. e Wenk G., 2003).

Outros estudos têm também apontado que os efeitos clínicos da memantina podem ser devidos, pelo menos em parte, à sua função como agonista dopaminérgico (Seeman P. *et al.*, 2008).

Um estudo de Cummings J. *et al.* (2006) teve como propósito investigar os efeitos da memantina no comportamento de indivíduos nas fases moderadas e severas da doença.

Nesse estudo concluiu-se que a memantina reduz a agitação, agressividade, irritabilidade e perturbações alimentares.

Estudos clínicos em mais de 500 pacientes portadores da DA leve a moderada, demonstraram a segurança clínica da memantina (Pantev M. *et al.*, 1993). Doses entre 20 e 30 mg diárias propiciam benefícios no que diz respeito às funções cognitivas, motoras e comportamentais. Em fase posterior do estudo, com duração de quatro a seis semanas, observou-se que a incidência de reacções adversas à memantina não foi expressivamente superior ao placebo. Entre os efeitos adversos relatados estão diarreia, vertigens, cefaleia, insónia, inquietação, excitação e cansaço (Jarvis B. e Figgitt D., 2003).

Reisberg B. *et al.* (2003) em estudo multicêntrico comprovaram a eficácia da memantina em portadores de DA leve a moderada. Observou-se que pacientes que receberam memantina apresentaram evolução mais favorável quando comparados aos pacientes que receberam placebo, o que levou os autores a concluir que a terapia antiglutamatérgica é capaz de reduzir a deterioração funcional e cognitiva de pacientes com DA leve a moderada.

Segundo Jarvis B. e Figgitt D. (2003) a co-administração da memantina e I-Che é possível com baixo risco de interacção medicamentosa. Winbland B. e Portis N. (1999) avaliaram a eficácia clínica e a tolerância da memantina em portadores de demência primária moderada e grave (diagnóstico de DA e demência vascular). Estes autores concluíram que a utilização deste fármaco proporciona benefícios funcionais e comportamentais, reduzindo a dependência de cuidados assistenciais, independentemente da etiologia da demência.

Também a favor do tratamento combinado está o estudo de Wenk G. *et al.* (2000) onde relatam a combinação de doses estáveis de I-Che e memantina em pacientes que apresentam DA moderada a grave, sendo este seguro e bem tolerado. Sendo assim pode favorecer resultados mais benéficos em parâmetros cognitivos, funcionais e comportamentais, o que justifica a aplicação do tratamento combinado (Tariot P. *et al.*, 2004).

4.3 - Outros fármacos

Além destas terapêuticas, estão em diferentes fases de desenvolvimento, diversos possíveis fármacos para tratamento da DA (Van Marum R.J., 2008). Segundo Masters C. e Beyreuther K. (2006) muitas das possíveis terapias modificadoras da doença são baseadas na hipótese amilóide, que postula que os distúrbios cognitivos da DA resultam directa ou indirectamente da β -amilóide, tanto solúvel como na forma de dímeros e oligómeros, ou depositada nas placas amilóides em determinadas regiões do SNC. No entanto, deve ser referido que a perda sináptica e disfunção cognitiva na DA têm sido mais associadas com patologia da proteína tau do que com a patologia amilóide.

Recentemente, tanto o tramiprosato, projectado para unir e manter péptidos $A\beta$ na sua forma solúvel não tóxica e o tarenflurbil, concebido para selectivamente reduzir a concentração de $A\beta_{42}$ pela modulação da actividade de γ -secretase, falharam nos ensaios clínicos (Aisen P. *et al.*, 2006; Wilcock G. *et al.*, 2008).

Outra das terapias possíveis para a DA poderá ser a administração de anticorpos monoclonais ou fragmentos de anticorpos para os péptidos $A\beta$. Esta estratégia será desenvolvida num capítulo posterior sobre perspectivas futuras.

4.4 - Outras abordagens terapêuticas

i) Ginkgo Biloba

O extracto de Ginkgo biloba (EGb761) possui glicosídeos de ginkgoflavonas e terpenóides, cuja acção conjunta promove o aumento do fluxo sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, para além da redução da densidade de radicais livres de oxigénio nos tecidos nervosos (Luo Y., 2001). Modelos laboratoriais comprovaram que o EGb761 desempenha acção preventiva sobre a neurotoxicidade da β -amilóide, além da inibição das vias apoptóticas e protecção dos tecidos nervosos contra lesão oxidativa (Luo Y. *et al.*, 2002; Zhou L. e Zhu X., 2000; Sastre J. *et al.*, 2000). Os efeitos de Ginkgo biloba sobre a cognição normal foram estimados em adultos jovens e idosos, com progresso na velocidade de processamento cognitivo, como também uma impressão subjectiva de melhora das aptidões gerais de memória (Rigney U. *et al.*, 1999; Kennedy D. *et al.*, 2000; Mix J. e Crews A., 2002).

No entanto estudos clínicos num paciente com DA apontaram resultados instáveis (Mix J. e Crews A., 2002) Num estudo multicêntrico foi confirmado que o tratamento com EGb761 por 52 semanas, com dose de 120mg/dia, proporciona poucos benefícios porém detectáveis (Le Bars P. *et al.*, 1997; Le Bars P. *et al.*, 2002). No entanto, Birks J. *et al.* (2002) demonstraram a eficácia do tratamento pelos benefícios demonstrados em parâmetros cognitivos, de actividades da vida diária e humor.

Andrieu S. e colaboradores (2003) apontaram que o tratamento com ginkgo biloba pode reduzir o risco de desenvolver a DA em mulheres com mais de 75 anos, embora até à data deste estudo não houvesse indícios deste facto (Grilo P.A., 2009).

ii) Antioxidantes

Antioxidantes podem ser compostos exógenos (naturais ou sintéticos) ou endógenos, com diversos mecanismos de acção como a remoção de O_2 por eliminação dos precursores ROS, inibição da formação de ROS, ou por diminuição dos iões metálicos necessários para a síntese de ROS.

O sistema antioxidante natural é classificado em dois grupos: o grupo não-enzimático e o grupo enzimático (superóxido dismutase, catalase) envolvido na defesa contra stress oxidativo.

O sistema antioxidante não-enzimático compreende moléculas de baixo peso molecular (LMWAs) que podem ser antioxidantes com acção directa (antioxidantes de quebra de cadeia) ou antioxidantes com acção indirecta (agentes quelantes) (Gilgun-Sherki Y. *et al.*, 2001). Compostos com poder antioxidante como ácido ascórbico, ácido lipóico, polifenóis e carotenoides, são provenientes de fontes dietéticas, e ainda glutatona e NADPH, cuja síntese a nível celular é reduzida. Estes antioxidantes promovem a eliminação de radicais livres que parecem estar envolvidos nas doenças neurológicas e neurodegenerativas.

Diversos estudos (Pitchumoni S. e Doraiswamy P., 1998; Rosler M. *et al.*, 1998; Flynn B. e Ranno A., 1999) determinaram que os antioxidantes podem ter um efeito de protecção contra o desenvolvimento da doença de Alzheimer. Estes estudos demonstram evidências de que o stress oxidativo, através da formação de radicais livres

de oxigénio, pode contribuir para a patogenia da DA, o que justifica a administração destes antioxidantes no tratamento de DA. Assim sendo, a vitamina E (α -tocoferol) em doses altas (1.000 UI duas vezes ao dia) e a selegilina (10 mg/dia) têm sido utilizadas como adjuvantes do tratamento da DA. Mesmo que não propiciem melhora objectiva da cognição, podem atrasar a evolução natural da doença.

Relativamente ao uso da vitamina E no tratamento de DA, apenas um estudo realizado com metodologia adequada demonstrou benefício (Sano M. *et al.*, 1997). Neste estudo foi demonstrado algum benefício do uso da selegilina, embora mais moderado do que o observado para a vitamina E. Contudo, a revisão sistemática de estudos realizados com antioxidantes no tratamento da DA não sustentam esses benefícios (Birks J. *et al.*, 2003), o que pode ser devido à dificuldade de ultrapassar a barreira hemato-encefálica (Gilgun-Sherki Y. *et al.*, 2001).

iii) Estrogénios

Os estrogénios possuem acção cerebral por mecanismos de transdução de sinal que usam diferentes receptores da superfície neuronal, o que faz activar factores de crescimento, promovendo a libertação de neurotransmissores e o aumento do fluxo sanguíneo cerebral. Estudos experimentais em modelos celulares, sugerem que o 17- β -estradiol pode reduzir a neurotoxicidade promovida pela β -amilóide (Green P. *et al.*, 1996).

Outros estudos sugeriram que a reposição hormonal pode exercer um efeito benéfico sobre a cognição (Green P. *et al.*, 1996). No entanto, ensaios clínicos realizados por Henderson V. *et al.* (2000) e Mulnard R. *et al.* (2000) não confirmaram a eficácia dos estrogénios no tratamento da DA.

Para a avaliação do potencial preventivo dos estrogénios sobre o risco de DA, foi realizado um estudo multicêntrico nos EUA (Women's Health Initiative Study) por um período de sete anos. Neste estudo o tratamento hormonal combinado (estrogénio e medroxiprogesterona) foi comparado com a reposição estrogénica isolada, em mulheres com idades entre 65 e 79 anos que não apresentavam sinais de comprometimento cognitivo. Os resultados foram negativos no que se refere à suposta protecção dos

estrogénios contra a DA: a reposição estrogénica simples não reduziu o risco de transtorno cognitivo leve ou demência, e o tratamento conjunto resultou num aumento do risco de ambas as condições (Shumaker S. *et al.*, 2003; Shumaker S. *et al.*, 2004).

iv) Anti-inflamatórios não-hormonais (AINH)

Como parte da cascata da β -amilóide, há fenómenos inflamatórios que ocorrem ao longo do desenvolvimento das placas senis. Acontece acumulação de células microgliais à volta das placas, reacções de fase aguda mediadas por citocinas locais e activação da cascata de complemento. Estudos com ratos transgénicos realizados por Lim G. *et al.* (2001) sugeriram que a indometacina e o ibuprofeno podem diminuir a formação de β -amilóide. Assim sendo, pensa-se que os anti-inflamatórios possam desempenhar efeito neuroprotector, modificando assim a patogénese e, consequentemente, o risco de desenvolver DA.

No fim da década passada, estudos epidemiológicos indicaram que o uso prolongado de anti-inflamatórios não-esteróides poderia estar associado a uma redução na incidência de DA, não afectando o risco de demência vascular (in t' Veld B. *et al.*, 1998; in t' Veld B. *et al.*, 2001). Este benefício seria limitado aos utilizadores crónicos destes medicamentos, como os portadores de doenças ortopédicas e reumáticas, pois o aparente efeito neuroprotector seria suplantado pelos riscos da exposição contínua ao anti-inflamatório.

Com o advento do anti-inflamatório inibidor selectivo da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), esta suposição foi reavaliada no que se refere ao reduzido risco de complicações gastrointestinais e renais. Contudo, um ensaio clínico demonstrou que o rofecoxib ou o naproxeno em baixas doses não tiveram acção protectora contra a progressão da demência em pacientes com DA leve a moderada (Aisen P. *et al.*, 2003). Mais ainda, estudos recentes concluíram que não há evidência da eficácia dos AINH na DA (Tabet N. e Feldmand H., 2003). Portanto, não se explica o uso dos AINH na prevenção ou tratamento da DA até ao momento.

v) Estatinas

Estudos evidenciaram uma correlação entre o metabolismo do colesterol, o genótipo para apolipoproteína E e a via metabólica da β -amilóide, com implicações sobre a patogenia da DA (Evans R. *et al.*, 2004).

Estudos clínicos indicaram menor risco de DA em indivíduos que usavam estatinas com o intuito de reduzir os seus níveis séricos de colesterol (Li G. *et al.*, 2004; Zandi P. *et al.*, 2005). Embora estes resultados tenham dado força à utilização das estatinas como medida de prevenção de DA, estudos epidemiológicos recentes afastaram esta associação, fundamentando os resultados como artefactos das análises estatísticas (Li G. *et al.*, 2004; Zandi P. *et al.*, 2005).

4.5- Novas terapêuticas em estudos

O diagnóstico precoce juntamente com a utilização de fármacos capazes de modificar o progresso natural da doença, representarão o futuro para o tratamento da DA e outras demências, sendo este um dos objectivos mais importantes do cenário científico internacional. A compreensão dos mecanismos que levam à morte neuronal na DA será de suma importância para o desenvolvimento de novos fármacos.

i) Terapêuticas antiamilóide

Esta terapia tem por base o facto de a acumulação de β -amilóide dever ser um acontecimento obrigatório na patogénese da DA. Após a deposição das formas tóxicas do péptido β -amilóide em tecidos cerebrais, ocorre a sua agregação e polimerização na forma de placas (senis), o que leva à distrofia dos neurónios adjacentes, ao colapso do citoesqueleto, e à formação dos emaranhados neurofibrilares. A conversão das placas senis em placas neuríticas resulta de stress oxidativo e mecanismos inflamatórios, com activação da microglia e dos factores do complemento. Fármacos em estudos com propriedades antiamilóide, são de três categorias: (1) inibidores da fibrilogénese, (2) inibidores da formação de β -amilóide e (3) promotores da depuração do β -amilóide (De Felice F. e Ferreira S., 2002).

Os inibidores da fibrilogénese do β -amilóide, têm como objectivo reduzir a transformação de formas solúveis do β -amilóide em polímeros β -pregueados insolúveis. Como exemplos de fármacos deste grupo pode-se referir o clioquinol e o NC-531. O NC-531 inibe a deposição de β -amilóide em tecidos cerebrais e eventos posteriores da cascata do amilóide.

Geerts H. (2004) num estudo com o fármaco Alzhemed[®], observou que este foi suportado em todas as doses aplicadas e sua administração proporcionou a redução de β -amilóide no líquido cefalorraquidiano.

O clioquinol (iodocloro-hidroxiquina), quelante de cobre, ferro e zinco, representa uma abordagem com potencial terapêutico na DA, pois existem evidências de que interações entre o péptido β -amilóide e estes metais estão associadas à formação e maturação das placas senis (Finefrock A., 2003). Alterações da homeostasia do cobre, ferro e zinco foram identificadas na DA, sendo que estes metais facilitam a deposição e agregação de partículas β -amilóide e consequente neurotoxicidade (Finefrock A., 2003). Estudos de Nordberg A. *et al.* (2003), realizados com ratos tratados com clioquinol, mostraram uma redução na acumulação de β -amilóide em tecidos cerebrais. Mais ainda, Ritchie C. *et al.* (2003) comprovaram em estudo clínico com 36 indivíduos com DA moderada a grave, que o tratamento com clioquinol propicia uma redução dos níveis plasmáticos de $A\beta$ -42 com a elevação dos níveis de zinco, estando estes parâmetros associados a uma menor taxa de deterioração cognitiva.

Como inibidores da formação de β -amilóide estão os inibidores das secretases que bloqueiam a acção de enzimas proteolíticas β -secretase e γ -secretase. Estas enzimas estão envolvidas na clivagem da proteína precursora do amilóide (APP), o que resulta na redução da formação do β -amilóide (Siemers E. *et al.*, 2004). Estes autores verificaram em resultados ainda não publicados de um estudo de fase I com 37 adultos saudáveis submetidos por 14 dias ao tratamento com o inibidor da γ -secretase (LY450139A), que estes não apresentaram reacções adversas importantes no período do estudo, verificando-se uma redução dose-dependente dos níveis plasmáticos de β -amilóide.

Substâncias que favorecem a remoção do β -amilóide dos tecidos cerebrais representam a terceira estratégia antiamilóide. Entre estas estratégias está a imunoterapia da DA que será discutida posteriormente.

ii) Factor de crescimento neuronal (NGF)

Os neurónios dos núcleos colinérgicos do prosencéfalo basal são susceptíveis à acção do factor de crescimento neuronal (NGF), sendo este apontado como estratégia de tratamento para a DA. Nestes pacientes, a administração intraventricular de NGF originou uma melhoria no fluxo cerebral sanguíneo e no metabolismo da glicose, para além do aumento (dose-dependente) da taxa de ocupação dos receptores nicotínicos (Nordberg A., 2003). Todavia, segundo este autor alguns efeitos colaterais, como dores intensas e perda de peso, levaram à descontinuidade do estudo.

iii) Imunoterapia da DA

O interesse em estratégias imunoterapêuticas aumentou a partir de pesquisas realizadas por Schenk D. *et al.* (1999) com ratos transgénicos que expressam o gene mutante humano codificante da APP. Este estudo descreveu o desaparecimento das placas de β -amilóide em tecido cerebral, mediado por anticorpos, tendo-se verificado variadas alterações histológicas nos animais.

Janus C. *et al.* (2000) e Morgan D. *et al.* (2000), relataram que a imunização activa de ratos transgénicos com péptido β -amilóide, melhora o desempenho cognitivo, com reversão do comprometimento de memória e da aprendizagem.

O primeiro estudo realizado com voluntários portadores de DA certificou a tolerabilidade e o potencial imunogénico de diversas administrações do composto NA 1792, que consiste em agregados de A β -42 com o adjuvante QS-21. Em 2002, em consequência de casos de meningoencefalite numa parcela significativa dos voluntários tratados com esta vacina, comparativamente a indivíduos do grupo controlo (nenhum caso desta complicação inflamatória), os estudos foram suspensos (Check E., 2002). Houve recuperação destes pacientes, mas seis pacientes desenvolveram sequelas

neurológicas nos 12 meses posteriores e quatro destes pacientes acabaram por morrer. No entanto, foi observada redução dos depósitos de β -amilóide nos tecidos cerebrais, o que permitiu constatar a eficácia da imunoterapia na reversão da patologia em três dos quatro pacientes autopsiados (Orgozogo J. *et al.*, 2003). Concluiu-se que 20% dos pacientes imunizados mostraram resposta imunológica positiva (nível de anticorpos anti- β -amilóide acima de 1:2.200). Houve ainda uma redução na concentração de proteína tau no LCR destes indivíduos.

Já segundo Gilman S. *et al.* (2004), os parâmetros neuropsicológicos primários não demonstraram diferença considerável entre pacientes controlo e não controlo sujeitos a imunoterapia com β -amilóide, tendo-se mesmo observado uma maior atrofia do hipocampo e aumento ventricular nos pacientes sujeitos ao tratamento. Fox N. *et al.* (2004) alegaram que a redução do volume cerebral poderia resultar da remoção dos depósitos de β -amilóide, que ocupariam uma parte significativa do volume do hipocampo. Relativamente à dilatação ventricular, associada a mecanismos inflamatórios, poderia ser resultante de uma hidrocefalia.

Nicoll J. *et al.* (2003) publicaram uma análise neuropatológica cerebral humana após a imunização com β -amilóide. Um paciente de 72 anos apresentava resposta terapêutica não satisfatória à rivastigmina, mas satisfazia os critérios clínicos para provável DA. Esta paciente manifestou entre outros sintomas, deterioração cognitiva oito semanas após o início do tratamento com múltiplas doses de rivastigmina. O paciente acabou por morrer devido a uma embolia pulmonar, 20 meses após a primeira dose e 12 meses após a última dose. Foram observadas as seguintes situações em análises às amostras neuropatológicas cerebrais deste paciente com DA não imunizada: (1) existia pequena concentração de placas de β -amilóide em grandes áreas do neocórtex (incluindo lobos frontais, temporais, parietais e occipitais); (2) áreas corticais sem a presença de depósitos de placas de β -amilóide, apresentavam densidades de emaranhados neurofibrilares e angiopatia cerebral amilóide (eventos neuropatológicos da DA que não estão associados às placas) comparáveis a pacientes com DA não-imunizados, mas a inexistência de placas relacionadas à distrofia neurítica e aglomerados de astrócitos; (3) a imunoreactividade ao β -amilóide foi relacionada com a microglia, em algumas regiões de depósitos de placas; (4) apresentava meningoencefalite T-linfocítica; (5) infiltração por macrófagos na substância branca cerebral.

Em modelos de ratos transgênicos as três primeiras alterações acima descritas, ocorrem após imunoterapia com β -amilóide, o que sugere que a resposta imune contra o péptido levou ao desaparecimento das placas de β -amilóide neste paciente.

Após o desenvolvimento de complicações inflamatórias (meningoencefalite asséptica) resultantes da imunização, estudos clínicos em humanos foram interrompidos. Apesar da causa ainda não ter sido determinada, é provável que esteja relacionada a mecanismos celulares humorais (White A. e Hawke S., 2003).

Estudos independentes (Cirrito J. e Holtzman D., 2003) apontaram que a reatividade intrínseca das células T a antígenos próprios β -amilóide, aumenta proporcionalmente com o avanço da idade, podendo estas descobertas ter implicações para o desenvolvimento de novas vacinas.

Monsonigo A. *et al.* (2003) descobriram que, tal como indivíduos com DA, alguns idosos saudáveis apresentam altos níveis basais de células T reativas à β -amilóide. Durante o envelhecimento, a tendência normal, independente da presença de demência, é uma redução da resposta imune. Considera-se que alguns desses idosos cognitivamente preservados possam apresentar depósitos de β -amilóide cerebrais, embora a causa seja desconhecida. White A. e Hawke S. (2003) mencionam que esta modificação nas células T pode ser uma resposta à agregação de β -amilóide, mesmo na ausência de demência clínica. Laboratórios farmacêuticos responsáveis pelo desenvolvimento da imunoterapia com a droga AN1792, iniciaram estudo de fase I suportando a imunização passiva, na qual é administrado um anticorpo monoclonal anti- β -amilóide (AAB-001), superando talvez riscos e efeitos consequentes à activação imunológica excessiva dos pacientes.

V- Farmacêutico Comunitário e a DA

5.1- O papel do farmacêutico comunitário

O Farmacêutico é um profissional com conhecimentos científicos suficientes para poder colaborar com outros profissionais de saúde na cura de patologias. Este é, na maioria das vezes, o último profissional de saúde a contactar com o doente, pelo que lhe cabe o papel de esclarecer as dúvidas que persistam no doente. O utente reconhece as capacidades e competências do farmacêutico recorrendo muitas vezes aos seus conhecimentos. Assim sendo, torna-se imperioso que o farmacêutico saiba corresponder à confiança nele depositada, tendo como objectivo o bem-estar do ser humano, sendo este o seu dever ético e deontológico.

O Farmacêutico beneficia da sua posição privilegiada de contacto com a população, no que se refere ao acompanhamento da situação clínica dos doentes. Dia após dia, o farmacêutico pode verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado no doente. Caso contrário, deverá aconselhar outro tratamento ou encaminhar o doente para o médico. Deste modo o farmacêutico realiza a interface entre o utente e o consumo de medicamentos, OTC's, fitofármacos e/ou suplementos alimentares. Tem então um papel importante no Sistema Nacional de Farmacovigilância. E com esta responsabilidade deve:

- ✓ Assegurar que o medicamento dispensado é o prescrito e irá ser usado de forma correcta e segura;
- ✓ Aconselhar e acompanhar o tratamento por medicamentos de venda livre, OTC's, fitofármacos e suplementos alimentares;
- ✓ Prevenir e/ou detectar precocemente algumas reacções adversas ao medicamento (RAM);
- ✓ Alertar o utente quanto aos potenciais riscos da medicação;
- ✓ Sensibilizar outros profissionais de saúde quanto à prevenção, detecção e notificação de RAM;
- ✓ Notificar suspeitas de RAM

De acordo com o Código Deontológico *“a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e da pessoa humana em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito das pessoas a terem acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.”*

Deste modo, o farmacêutico deve manter uma atitude profissional centrando a sua actividade no doente. É sua função contribuir para uma melhoria do estado de saúde do utente como também para a prevenção da doença.

De acordo com o Decreto-Lei 307/2007, de 31 de Agosto, o farmacêutico deve guardar segredo de todos os acontecimentos de que tenha conhecimento como resultado da sua actividade. Deve dirigir-se de forma correcta e adequada ao utente não esquecendo que o seu código deontológico o obriga ao sigilo profissional. Dar especial atenção aos utentes de idade avançada, com menor cultura, com menor poder económico, e com patologias crónicas, de forma a reduzir as suas dificuldades, estando disponível para os compreender e ajudar, desempenhando desta forma um papel importante na sociedade. A avaliação farmacêutica deve ter em conta os estados fisiopatológicos: gravidez, diabetes, insuficiência renal, amamentação, lactente ou idoso.

O Farmacêutico deve manter um diálogo com o utente e recolher todas as informações necessárias que certifiquem que a medicação dispensada é a melhor escolha. Deve questionar o utente sobre se é ou não a primeira vez que faz aquela terapêutica. Deve transmitir informações importantes sobre possíveis interacções com outros medicamentos ou alimentos de forma a estes serem evitados.

O Farmacêutico deve utilizar a sua experiência para seleccionar medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e outros produtos de saúde tendo em conta a sua qualidade, eficácia e segurança, bem como as vantagens de formulações específicas.

A informação ao utente é fundamental para o uso correcto dos medicamentos, de modo a maximizar o resultado terapêutico. O desconhecimento da necessidade de terapêutica e dos cuidados específicos inerentes a esta, contribui para o seu fracasso e, este para o desperdício de recursos e aumento dos encargos com os cuidados de saúde. O utente deve ter acesso a toda a informação que solicite, devendo referir-se tanto os benefícios como os riscos associados à terapêutica em causa. A linguagem específica dever ser

adaptada ao nível sociocultural do utente, a informação deve ser simples, clara e compreensível, recorrendo, se necessário, a frases orientadas para a acção. A simples transmissão de informação não é suficiente, já que a forma como esta é recebida e assimilada é fundamental e por isso devem ser desenvolvidos esforços no sentido de educar o utente para a importância de ler a informação sobre o medicamento que vai tomar e incentivar o pedido de esclarecimentos que considerar úteis.

A promoção da adesão à terapêutica é uma das responsabilidades do Farmacêutico. Para tal, deve informar convenientemente o utente do modo de implementação do esquema terapêutico assim como, expor os prejuízos para o utente de uma administração/conservação inadequada dos medicamentos ou do abandono da terapêutica, sem contudo dramatizar. Uma adequada adesão tornar-se-á mais fácil se o utente se encontrar plenamente esclarecido sobre algumas das características do medicamento, tais como:

- ✓ O início de acção do fármaco (incentivo à monitorização de indicadores de sucesso da terapêutica, se possível quando o medicamento atinge o pico do seu efeito);
- ✓ Possíveis efeitos secundários de carácter transitório;
- ✓ Cuidados especiais de modo a minimizar possíveis efeitos secundários, quando possível;
- ✓ Uso correcto do produto de saúde/correcta administração do medicamento para obter a máxima eficácia do medicamento;
- ✓ Tratamento não farmacológico susceptível de melhorar o problema de saúde de base ou possíveis efeitos secundários do medicamento;
- ✓ Evitar factores que possam prejudicar o seu estado de saúde (alimentos, outros medicamentos, produtos fitoterapêuticos, suplementos dietéticos, entre outros);
- ✓ Demonstrar total disponibilidade para acompanhar a sua terapêutica e esclarecer dúvidas.

Entende-se como automedicação o uso de medicamentos não sujeitos a receita médica por iniciativa própria, sem prescrição médica ou conselho do Farmacêutico. A automedicação é uma prática corrente nos dias de hoje e isso resulta do acesso cada vez maior dos consumidores à informação sobre medicamentos, bem como da maior intervenção dos cidadãos enquanto consumidores.

A automedicação responsável é reconhecida pela OMS como o tratamento de sintomas e males menores, através do uso adequado e moderado de medicamentos isentos de prescrição médica e pode ajudar a prevenir e tratar sintomas e distúrbios que não necessitam de uma consulta médica; reduzir a crescente pressão sobre os sistemas de saúde, para o alívio de males menores, sobretudo quando os recursos humanos e financeiros são limitados; e aumentar a disponibilidade de cuidado com a saúde para populações que moram em áreas rurais ou remotas, onde o acesso aos serviços médicos pode ser mais difícil.

No Despacho 17690/2007, de 23 de Julho, podemos encontrar as situações passíveis de automedicação: contraceção de emergência e métodos contraceptivos; dores musculares e de cabeça ligeiras e moderadas; contusões; febre inferior a 3 dias; diarreia; queimaduras de primeiro grau; vômitos; hemorróidas; dores de dentes; tratamento local de varizes; feridas superficiais; irritação ocular; prisão de ventre; azia e endoparasitoses intestinais, entre outros.

O Farmacêutico pode recusar-se a dispensar um medicamento para automedicação sempre que considerar que o doente pode sair prejudicado com o uso de um medicamento ou pela existência de uma contra-indicação. Uma destas situações é o uso de automedicação durante a gravidez, devendo sempre equacionar-se o seu uso apenas por conselho médico.

Apesar da automedicação se encontrar legislada e ser uma prática aprovada pela OMS é sempre dever do Farmacêutico incentivar o uso racional de medicamentos. Para tal, é necessário esclarecer o utente sobre as situações em que é legítimo automedicar-se e quais as situações em que se pode tornar perigoso para a sua saúde. É, ainda, importante referir ao utente as normas de conservação domiciliária dos produtos de saúde.

Assim sendo, como descrito neste capítulo, o profissional farmacêutico segundo a OMS, é o profissional com conhecimentos adequados para conduzir acções destinadas à

melhoria de acesso e promoção do uso racional de medicamentos, sendo o mesmo indispensável na organização dos serviços de apoio necessários para o desenvolvimento da assistência farmacêutica OMS (1988).

5.2 - DA em Portugal

A caracterização da situação social dos doentes com DA como também a análise do impacto social que a DA produz nos cuidadores, foi a razão para o estudo exploratório realizado pela Segurança Social, I.P.

Avalia-se que vivam em Portugal, 60 a 70 mil doentes com DA (Farmácia Portuguesa nº118-julho /Agosto de 1999, p. 29) e que uma percentagem significativa possua idade inferior a 50 anos e ainda que a incidência da DA tenha tendência a aumentar em idosos com idade superior a 80 anos. Segundo a Associação Portuguesa dos Familiares e Amigos dos Doentes de Alzheimer (APFADA) para os próximos anos, prevê-se um aumento de 40% de doentes com DA. Em muitos dos doentes não foi realizado o diagnóstico de DA, sendo que indirectamente a mortalidade seja a única forma de estimar o número de doentes com DA.

Em Portugal a DA tem tido grande importância no que se refere a causas de morte por doenças do sistema nervoso, mesmo sendo pequena a proporção em termos globais na mortalidade. Segundo estatísticas da Saúde relativas ao ano 2000, verificou-se que o número total de óbitos registados de pacientes do sexo feminino é superior ao dos pacientes do sexo masculino, excepto em pacientes com idade inferior a 64 anos. Este estudo revela ser o grupo de pacientes entre os 75 e 84 anos o que apresenta maior prevalência de óbitos causados por DA.

Estudo realizado pela Associação Internacional de Alzheimer apresentou dados sobre o conhecimento da doença na Europa. Foram entrevistadas 2500 pessoas de diferentes países, médicos, população em geral, cuidadores, assim como depoimentos de pacientes com DA em fase ligeira. Realizado em 2004, o inquérito revelou que a população em geral, uma boa percentagem dos cuidadores e médicos, conhecem ou já ouviram falar da DA. No entanto, na opinião de 84% dos médicos portugueses entrevistados, a doença encontra-se subdiagnosticada no nosso país. Para esta situação pensa-se que possa

contribuir a ideia de que a perda de memória faz parte do envelhecimento, como também o fraco esclarecimento da população relativamente à DA. De acordo com este estudo, a maior parte dos entrevistados afirmou que as pessoas não sabem distinguir os sintomas iniciais da doença, do envelhecimento normal e os próprios médicos consideram que alguns colegas têm dificuldade em diagnosticar a doença na fase inicial, nomeadamente os de clínica geral.

Apesar do aparecimento dos sintomas, 52% dos cuidadores esperaram em média seis meses até levarem o doente pela primeira vez a uma consulta com o médico especialista, e cerca de 18 meses entre os primeiros sinais e o diagnóstico definitivo. O que significa que mais de metade dos doentes chega ao médico já com sintomas moderados a graves, sendo que segundo os clínicos a época ideal para início do tratamento é logo após a detecção da doença. As reclamações relativamente aos apoios existentes vêm de médicos e cuidadores, que consideram que é ineficaz o investimento para o tratamento da DA. Os cuidadores destacam ainda que a DA tem um grande impacto na família e nos pacientes, exigindo cuidados permanentes. Segundo a APFADA, em Portugal há falta de pessoal especializado para o acompanhamento de doentes com DA em lares e outras instituições. Esta associação ressalta ainda que há falta de apoios especializados aos doentes em Portugal, onde os medicamentos para o tratamento da patologia são caros e em que a comparticipação do Estado ronda os 40 a 55%, tendo as receitas que ser prescritas por neurologistas.

Os doentes ficam ao cuidado do cônjuge, normalmente também um idoso, ou ao cuidado de familiares mais novos, que trabalham fora o que torna difícil a conciliação do trabalho com a atenção que é necessária ao paciente com DA.

Sintomas e sinais como isolamento, irritabilidade, desinteresse e sintomas depressivos são relatados pelos familiares na primeira consulta. Na maioria dos países, os pacientes procuram a primeira consulta em fases precoces da DA, no entanto em Portugal isso não acontece. O facto de a população idosa estar institucionalizada, a reduzida informação, as dificuldades financeiras, e a escassez de instituições especializadas na avaliação desta patologia, condicionam o recurso a técnicos de saúde em fases precoces.

Embora o diagnóstico seja normalmente realizado em fases muito avançadas da patologia, é objectivamente um diagnóstico de inclusão e não de exclusão, e pode ser

efectuado utilizando critérios clínicos estandardizados. A maioria dos casos é diagnosticada em cuidados primários, onde os indivíduos com apresentações atípicas ou com complexa co-morbilidade beneficiam da intervenção imediata dos especialistas. Em Portugal o mesmo não acontece, pois, segundo Grilo P.A. (2007), 80% dos clínicos gerais não dispõem de ferramentas para realizar o diagnóstico da DA.

Para além de muitos outros factores, o custo do fármaco tem um papel importante no tratamento. A população idosa em Portugal vive com dificuldades financeiras e por vezes são os filhos que arcam com os custos dos medicamentos. Muitas vezes o doente por não sentir melhoras e pela impossibilidade de conseguir fazer face ao custo dos medicamentos, abandona o tratamento farmacológico (Grilo P.A., 2009).

VI - Conclusão

A razão da escolha deste tema tem a ver com este ser um assunto polémico no mundo científico. Assim pretendeu-se abordar os aspectos mais relevantes para o conhecimento geral da doença como também aspectos importantes para a prática farmacêutica a nível da Farmácia Comunitária e do Sistema Nacional de Saúde, visto que a população mundial está a envelhecer. Este facto acaba por exigir do profissional farmacêutico e de toda a equipa multidisciplinar maiores conhecimentos sobre este tema para que possa assim ajudar os utentes quanto às suas dúvidas.

A doença de Alzheimer é uma das doenças mais desafiadoras do século, devido ao seu impacto social e público. Uma das grandes dificuldades da clínica médica é diferenciar as alterações cognitivas decorrentes do envelhecimento com o início da doença. Identificar os factores genéticos e/ou ambientais que levam a esta desordem, dará esperança para a detecção precoce, prevenção e tratamento da DA.

Pensa-se que o desenvolvimento da DA seja resultado de uma acumulação de alterações em vários genes e não devido a alteração num gene único. Estas podem resultar de modificações em bases únicas que originam a alteração do aminoácido codificado e consequente modificação da conformação da proteína, levando a mudança de actividade da proteína podendo esta tornar-se mais ou menos activa. Assim sendo, a procura de polimorfismos de nucleótido simples (SNPs) pode dar grande contribuição para a identificação da relação da DA com genes específicos, como também para o desenvolvimento de potenciais alvos terapêuticos.

Como se pode concluir deste trabalho, a heterogeneidade genética na DA é uma característica importante da doença. Assim sendo, as pesquisas têm estado direccionadas ao entendimento da fisiopatologia da DA.

A forma da DA mais comum, a DAIT, tem uma componente genética importante, ainda em parte inexplicada. No entanto, foi já identificado o papel do alelo $\epsilon 4$ na susceptibilidade a DA.

Estudos sustentam o diagnóstico da doença por identificação de biomarcadores no líquido cefalorraquidiano, como o péptido β -amilóide e a proteína tau, como complemento aos restantes exames como história clínica, exames de imagem e a utilização de critérios sistematizados.

Quanto ao factor nutricional do doente é importante adequar a alimentação, visto que com o desenvolvimento da doença, o doente passa a apresentar limitações no seu dia-a-dia.

Apesar do avanço em pesquisas com novos fármacos, ainda não foi estabelecido um tratamento eficaz em que seja possível obter a cura ou reverter a deterioração manifestada na DA. Os actuais fármacos têm o objectivo de aliviar os déficits cognitivos e as alterações comportamentais, promovendo uma melhor qualidade de vida ao doente.

Estudos epidemiológicos sugeriram que a neuroinflamação pode estar relacionada com o início da DA. No entanto, a utilização de anti-inflamatórios no tratamento da DA, não confirma esta relação.

Vários estudos têm sido realizados com o objectivo de descobrir os mecanismos fisiopatológicos da DA. No entanto, ainda não foi compreendida a razão da perda neuronal selectiva. As pesquisas relacionadas com estes mecanismos poderão ter aplicação directa no desenvolvimento de novos fármacos com o objectivo de retardar ou bloquear a evolução da DA.

A escolha do fármaco deve ser prudente visto que todos possuem efeitos colaterais com intensidades diferentes. A tacrina, utilizada para reduzir sintomas de intensidade leve a moderada, por ser hepatotóxica, sendo necessário ter cuidado com as doses administradas. O donezepil causa efeitos colaterais quando combinado com outros fármacos, o que não é observado com a rivastigmina.

Estudos realizados reforçaram a importância do farmacêutico no incentivo de modo a levar a uma maior adesão dos pacientes aos seus regimes terapêuticos, o que pode levar

à redução de futuros custos hospitalares, à redução do número de prescrições, internações e medicamentos relacionados às RAM.

Vários são os factores que levam os doentes com DA a não seguirem correctamente a terapêutica, como dificuldade visual, de memória, força muscular, entre outros. Sabe-se também que para um resultado eficaz do tratamento é preciso a adesão por completo do utente. Este objectivo pode ser alcançado com a divulgação do conhecimento da doença e seu tratamento por parte do profissional farmacêutico. Esta função de orientação do utente é complexa, envolvendo vários factores, nem sempre dependentes do farmacêutico, no entanto é de suma importância o seu envolvimento para o estabelecimento de confiança entre o utente e o provedor de cuidados.

É de se concluir que a intervenção farmacêutica na farmacoterapia do doente com DA é importante, porém os estudos ainda são limitados. No entanto as intervenções aqui mencionadas resultaram de forma positiva na melhoria das prescrições, promovendo maior adesão do paciente ao tratamento, permitindo o controlo de RAM e redução dos custos para a instituição e para o paciente.

As Farmácias Comunitárias, assim como as Unidades Básicas de Saúde com a orientação segura de seus Directores Técnicos, devem-se adequar a esta necessidade para assim oferecer à população idosa e seus cuidadores uma assistência farmacêutica eficaz com o intuito de proporcionar uma qualidade de vida melhor. Viabilizar a presença do profissional farmacêutico nas Unidades Básicas de Saúde, visto que este é o profissional responsável pelo fármaco, representaria um ganho para todos os profissionais de saúde, como também para a população. A presença deste profissional intensificaria o auxílio prestado à população através dos seus conhecimentos técnicos, ajudando toda a equipa multidisciplinar para o entendimento e conhecimento da DA.

VII- Referências Bibliográficas

- Acharya P. et al. (2002). Comparison of the stabilities and unfolding pathways of human apolipoprotein E isoforms by differential scanning calorimetry and circular dichroism. *Biochim Biophys Acta*, 1584 (1), pp. 9-19.
- Aggarwal N. et al. (2005). The apolipoprotein E epsilon4 allele and incident Alzheimer's disease in persons with mild cognitive impairment. *Neurocase* 11(1), pp. 3-7.
- Almeida O. (1997). Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel?, *Rev. Ass. Med. Brasil* 43, pp. 77-81.
- Aisen P. et al. (2006). A phase II studies targeting amyloid- β with 3 APS in mild to moderate alzheimer disease. *Neurology* 67, pp. 1757-1763.
- Aisen P. et al. (2003). Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 289, pp. 2819-2826.
- Andrieu S. et al. (2003). Association of Alzheimer disease onset with ginkgo-biloba and other from the EPIDOS study. *J. Gerontol. A Biol Sci. Med Sci* 58, pp. 372-377.
- Ballard C. et al. (2005). Cholinesterases: roles in the brain during health and disease. *Curr Alzheimer Res* 2, pp. 307-318.
- Bales K. et al. (1997). Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid beta-peptide deposition. *Nat Genet* 17, pp. 263-264.
- Barros A.C et al. (2008).Influência genética sobre a doença de Alzheimer de início tardio. *Rev Psiq Clín.* 36(1):16-24.
- Beffert U. e Poirier J. (1998). ApoE associated with lipid has a reduced capacity to inhibit beta-amyloid fibril formation. *Neuroreport* 9 (14), pp. 3321-3323.
- Bennett D. et al. (2003). Apolipoprotein E epsilon4 allele, AD pathology, and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Neurology* 60 (2), pp. 246-252.
- Bergqvist D. e Nilsson I. (1979). Hereditary alpha-2-macroglobulin deficiency. *Scand J Haemat* 23, pp. 433-436.
- Bertran L. et al. (2007). Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the Alzgene database. *Nat. Genet.* 39, pp. 17-23.
- Binder L. et al. (2005). Tau, tangles, and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease* 1739, pp. 216-223.
- Binetti G. et al. (2003). Atypical dementia associated with a novel presenilin-2 mutation. *Ann Neurol* 54 (6), pp. 832-836.
- Bird T. (1998). Enfermedad de Alzheimer y otras demenciais. In: FauceAS, Braunwald El, Wilson JB, Martin JB, Kasper DL, Hanser SL, et al. *Principios de Medicina Interna*. 14ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.
- Birks J. et al. (2003). Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD000442.
- Birks J. et al. (2002). Ginkgo-biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review9. In: Cochrane Library. *Cochrane Database Syst Rev* 4. CD003120.
- Blacker D. et al. (1998). Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 19 (4), pp. 357-360.
- Bourre J. (2006a). Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part I: Micronutrients. *J Nutr. Health Aging* 10(5),pp. 377-385.

- Boschert U. et al. (1999). Apolipoprotein E expression by neurons surviving excitotoxic stress. *Neurobiol Dis* 6 (6), pp. 508-514.
- Bowman B. (1992). Hepatic plasma proteins: mechanisms of function and regulation. Academic Press Inc.
- Braak H. e Braak E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 (4), pp. 239-259.
- Brookmeyer R. et al.(1998). Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J. Public Health* 88(9), pp.1337-1342.
- Burgener S. et al. (2008). Evidence supporting nutritional interventions for persons in early stage Alzheimer's disease (AD). *J Nutr. Health Aging* 12(1), pp. 18-21.
- Burns A. et al. (2002). Alzheimer's disease. *Lance*, 360 (9327), pp. 163-165.
- Cacabelos R. (1996). Diagnosis of Alzheimer's disease: defining genetic profiles (genotype vs phenotype). *Acta Neurol Scand Suppl*, 165, pp. 72-84.
- Callahan C. et al. (1995). Documentation and evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med* 122 (6), pp. 422-429.
- Check E. (2002). Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug. *Nature* 415(6871), pp. 462.
- Christensson L. et al. (2002). Evaluation of nutritional assessment techniques in elderly people newly admitted to municipal care. *Eur J Clin Nutr* 56 (9), pp. 810-818.
- Cirrito J. e Holtzman D. (2003). Amyloid-b and ALzheimer disease therapeutics: the devil may be in the details. *J. Clin Invest* pp. 112-113.
- Clark A. (1997). Neutral behavior of shared polymorphism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94, pp .7730-7734.
- Connell J. et al. (2001). Effects of FTDP-17 mutations on the in vitro phosphorylation of tau by glycogen synthase kinase 3beta identified by mass spectrometry demonstrate certain mutations exert long-range conformational changes, *FEBS Lett*, 493 (1), pp. 40-44.
- Corbo R. e Scacchi R. (1999). Apolipoprotein E (apoE) allele distribution in the world: is a apoE4 a "thrifty" allele? *Ann Hum Genet* 63, pp. 301-310.
- Corder E. et al. (1998). The role of APOE polymorphisms in late-onset dementias. *Cell Mol Life Sci* 54 (9), pp. 928-934.
- Corder E. et al. (1994). Protective affect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet* 7, pp. 180-184.
- Corder E. et al. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261 (5123), pp. 921-923.
- Craig D. et al. (2007). Analysis of the 5HT-2A T102C receptor polymorphism and psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 144B (1), pp. 126-128.
- Crismon M. (1994). Tacrine: first drug approved fo Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother* 28, pp. 744-751.
- Cummings J. et al.(2006). Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donezepil treatment. *Neurology*, 67, pp. 57-63.
- Czyzewski K. et al.(1998). [Apolipoprotein E function in the nervous system]. *Neurol Neurochir Pol*, 32 (1), pp. 125-132.

- Dahlin M. e Bjork E.(2001). Nasal administration of a physostigmine analogue (XXX-066) for Alzheimer's disease to rats. *Int J Pharm* 212, pp. 267-274.
- Davidson Y. et al. (2007). Apolipoprotein E epsilon4 allele frequency and age at onset of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 23 (1), pp. 60-66.
- De Felice F. e Ferreira S. (2002). Beta-amyloid production, aggregation, and clearance as targets for therapy in Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol* 22(56), pp. 545-563.
- De Leeuw F. et al.(2004). White matter lesions and hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Neurolog* 62 (2), pp. 310-312.
- Dekosky S.et al. (1996). Polygenic determinants of Alzheimer's disease: modulation of the risk by alpha-1-antichymotrypsin. *Ann N Y Acad Sci*, 802, pp. 27-34.
- Dow D. et al. (1999). Alpha-2 macroglobulin polymorphism and Alzheimer disease risk in the UK. *Nat Genet* 22 (1), pp. 16-17.
- Evans R. et al. (2004). Cholesterol and APOE genotype interact to influence Alzheimer disease progression. *Neurology* 62(10), pp. 1869-1871.
- Ewbank D.(2002). A multistate model of the genetic risk of Alzheimer's disease. *Exp Aging Res* 28, pp. 477-499.
- Farlow M. e Evans R. (1998). Pharmacology treatment of cognition in Alzheimer's dementia. *JAMA*, 51, pp. 36-44.
- Finch C. (2003). Toward a biology of middle age. In: Lachman, M. E. (ed.) *Handbook of Midlife Development*. New York, John Wiley & Sons, pp. 77-108 .
- Finch C. e Sapolsky R. (1999). The evolution of Alzheimer disease, the reproductive schedule, and apoE isoforms. *Neurobiol, Aging* 20(4), pp. 407-428.
- Finefrock A. (2003). Current status of metals as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 51(8), pp.1143-1148.
- Flynn B. e Ranno A. (1999). Pharmacologic mangement of Alzheimer disease. Part II: Antioxidants, antihypertensives, and ergolid derivatives. *Ann. Pharmacother* 33, pp. 188-197.
- Folstein M.et al.(1975). Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinican. *J Psychiatr Res* 12, pp. 189-198.
- Forlenza O. (2005). Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Revista Psiquiatria Clínica*, 32 (3), pp. 137-148.
- Fox N. et al. (2004). Effects of A-beta Immunotherapy (AN1792) on MRI Measures of brain, Ventricle and Hippocampal Volumes in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 25(S2):84.
- Fridman C. et al. (2004). Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Rev. Psiq. Clin.*, 31, pp. 19-25.
- Frigerio S. et al. (2005).PEN-2 gene mutation in a familial Alzheimer's disease case. *J Neurol*, 252,pp. 1033-1036.
- Fullerton S. et al. (2000). Apolipoprotein E variation at the sequence haloptype level: implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism. *Am J Hum Genet* 67. pp. 881-900.
- Gandy S. (2005). The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 115 (5), pp. 1121-1129.
- Geldmacher D. et al. (2006). Realistic expectations for treatment success in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 10, pp. 417-429.
- Geerts H. (2004). NC-531 (Neurochem). *Curr Opin Investig Drugs* 5(1), pp. 95-100.

- Ghanbari H. et al. (1998). Biochemical assay for AD7C-NTP in urine as an Alzheimer's disease marker, *J Clin Lab Anal* 12 (5), pp. 285-288.
- Gilgun-Sherki Y. et al. (2001). Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology* 40, pp. 959-975.
- Gillette-Guyonnet S. et al. (2000). Weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 71 (2), pp. 637S-642S.
- Gilman S. et al.(2004).Neuropsychological, CFS, and neuropathological effects of A-beta immunotherapy (AN1792) of Alzheimer's disease in an interrupted trial. *Neurobiol Aging* 25(S2):84.
- Goate A. et al. (1991). Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 349 (6311), pp. 704-706.
- Gold C. e Budson A. (2008). Memory loss in Alzheimer's disease: implications for development of therapeutics. *Expert Rev Neurother* 8 (12), pp. 1879-1891.
- Goldman J. et al. (2004). When sporadic disease is not sporadic: the potential for genetic etiology. *Arch Neurol* 61 (2), pp. 213-216.
- Gore A. et al. (1998). Comparative biomembrane permeation of tacrine using Yucatan minipigs and domestic pigs as the animal model. *J Pharm Sci* 87, pp. 441-447.
- Gotz J. et al. (2004). Amyloid-induced neurofibrillary tangle formation in Alzheimer's disease: insight from transgenic mouse and tissue-culture models. *Int J Dev Neurosci* 22 (7), pp. 453-465.
- Green P. et al.(1996).Estradiol protects against beta-amyloid (25-35)-induced toxicity in SK-N-SH human neuroblastoma cells. *Neurosci Lett* 218(3), pp. 165-168.
- Grilo P. A. (2007). Como efectuar um diagnóstico precoce da doença de Alzheimer. Lisboa, 123(12), pp. 99-106.
- Grilo P. A. (2009). Doença de Alzheimer. Epidemiologia, etiologia, diagnóstico clínico e intervenções terapêuticas. Lisboa, 1ª ed. pp. 15-17.
- Grimaldi L. et al. (2000). Association of early-onset Alzheimer's disease with an interleukin-1alpha gene polymorphism. *Ann Neurol* 47(3), pp. 361-365.
- Guerin O. et al. (2005). Different modes of weight loss in Alzheimer disease: a prospective study of 395 patients. *Am J Clin Nutr* 82 (2), pp. 435-441.
- Hacia J. et al. (1999). Determination of ancestral alleles for human single-nucleotide polymorphism using high-density oligonucleotide arrays. *Nat Genet* ,22, pp.164-167.
- Hanlon C. e Rubinsztein D.(1995). Arginine residues at codons 112 and 158 in the apolipoprotein E gene correspond to the ancestral state in humans. *Atherosclerosis* 112, pp. 85-90.
- Hansson C. et al. (2004). Nicastrin, Presenilin, APh-1, and PEN-2 Form Active γ -Secretase Complexes in Mitochondria. *J Biol Chem*, 279(49), pp. 51654-51660.
- Harman D. (1996). A hypothesis on the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 786, pp. 152-168.
- Harris F. et al. (2003). Carboxyl-terminal-truncated apolipoprotein E4 causes Alzheimer's disease-like neurodegeneration and behavioral deficits in transgenic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 100 (19), pp. 10966-10971.
- Henderson V. et al. (2000). Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 54(2), pp. 165-168.
- Hixson J. et al. (1988). The baboon apolipoprotein E gene: structure, expression, and linkage with the gene for apolipoprotein C-1. *Genomics* 2, pp. 315-323.

- Hogquist K. et al. (1991). Interleukin 1 is processed and released during apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 88 (19), pp. 8485-8489.
- Holmes C. et al. (2004). The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 63, pp. 214-219.
- Holmes C. (2002). Genotype and phenotype in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry*, 180, pp. 131-134.
- Holmes C. et al. (1998). 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* 7 (9), pp. 1507-1509.
- Hoozemans J. et al. (2003). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase in Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets*, 4(6), pp.461-468.
- Hu M. et al. (2000). Promoter polymorphism of the 5-HT transporter and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 294 (1), pp. 63-65.
- Hussain M. e Molica J. (1991). Intranasal absorption of physostigmine and arecoline. *J Pharm Sci* 80, pp. 750-751.
- in'T Veld B. et al. (1998). NSAIDs and incident Alzheimer's disease. The Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 19(6), pp. 607-611.
- in'T Veld B. et al. (2001). Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 345, pp. 1515-1521.
- Iwata N. et al. (2005). Metabolism of amyloid-beta peptide and Alzheimer's disease. *Pharmacol Ther* 108 (2), pp. 129-148.
- Jann M. (1998). Pharmacology and clinical efficacy of cholinesterase inhibitors - *Am J Health Systm Pharm* 55(Suppl2): S22-5.
- Jannus C. et al. (2000). A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 408(6815), pp. 979-982.
- Jarvis B. e Figgitt D. (2003). Memantine. *Drugs Aging* 20(6), pp. 465-476.
- Jerrel J. et al. (2001). One Protein causes the loss of memory in: *Journal of Neurosciense*, 3, pp. 29-35.
- Jong M. et al. (1999). Role of ApoCs i lipoprotein metabolism: function differences between Apo C1, Apo C2, and Apo C3. *Arterioscler Thromb Vas Biol*, 19, pp. 472-484.
- Kamboh M. et al. (1995). APOE*4-associated Alzheimer's disease risk is modified by alpha 1-antichymotrypsin polymorphism. *Nat Genet* 10 (4), pp. 486-488.
- Kan R. et al. (2004). Association of the HTR6 polymorphism C267T with late-onset Alzheimer's disease in Chinese. *Neurosci Lett* 372 (1-2), pp. 27-29.
- Kang D. et al. (1997). Genetic association of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene (LRP), an apolipoprotein E receptor, with late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 49 (1), pp. 56-61.
- Kardia L. et al. (1999). An evolutionary perspective on the genetic architecture of susceptibility to cardiovascular disease. In: Stearns, S.C., (ed). *Evolution in Health and Disease*. Oxford University Press, Oxford, pp. 231-245.
- Kennedy D. et al. (2000). The dose-dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo-biloba to healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 151, pp. 416-423.
- Ki C. et al. (2002a). Genetic association of an a apolipoprotein C-I(APOC1) gene polymorphism with late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Letters* 319, pp.75-78.

- Ki C. et al. (2002b). Lack of association of the interleukin-1-alpha gene polymorphism with Alzheimer's disease in a Korean population. (Letter) *Ann Neurol* 49, pp. 818-819.
- Kim T. et al. (1997). Alternative cleavage of Alzheimer-associated presenilins during apoptosis by a caspase-3 family protease. *Science* 277 (5324), pp. 373-376.
- Klaffki H. et al. (2006). Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain* 129, pp. 2840-2855.
- Klunk W. et al. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55 (3), pp. 306-319.
- Kolsch H. et al. (2001). Gene polymorphisms of interleukin-1alpha influence the course of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 49 (6), pp. 818-819.
- Kolsch H. et al. (2005). ACE I/D polymorphism is a risk factor of Alzheimer's disease but not of a vascular dementia. *Neurosci Letters* 377, pp. 37-39.
- Kosik K. e Shimura H. (2005). Phosphorylated tau and the neurodegenerative foldopathies. *Biochim. Biophys. Acta* 1739, pp. 298-310.
- Kowalska A. et al. (2003). Molecular genetics of Alzheimer's disease: presenilin 1 gene analysis in a cohort of patients from the Poznan region. *J Appl Genet* 44 (2), pp. 231-234.
- Kounnas M. et al. (1995). LDL receptor-related protein, a multifunctional ApoE receptor, binds secreted beta-amyloid precursor protein and mediates its degradation, 82, pp. 331-340.
- Kunugi H. et al. (2000). Alzheimer's disease and 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene: no evidence for an association. *Am J Med Genet* 96 (3), pp. 307-309.
- Lambert J. et al. (2001). The -48 C/T polymorphism in the presenilin 1 promoter is associated with an increased risk of developing Alzheimer's disease and an increased Abeta load in brain. *J Med Genet* 38 (6), pp. 353-355.
- Lane R. e Farlow M. (2005). Lipid homeostasis and apolipoprotein E in the development and progression of Alzheimer's disease. *J Lipid Res* 46 (5), pp. 949-968.
- Laskowitz D. et al. (1997). Apolipoprotein E-deficient mice have increased susceptibility to focal cerebral ischemia. *J. Cereb. Blood Flow Metab* 17(7), pp. 753-758.
- Laws S. et al. (2003). Expanding the association between the APOE gene and the risk of Alzheimer's disease: possible roles for APOE promoter polymorphisms and alterations in APOE transcription. *J Neurochem* 84 (6), pp. 1215-1236.
- Le Bars P. et al. (1997). A placebo controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo-biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 278, pp. 1327-1332.
- Le Bars P. et al. (2002). Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 45, pp.19-26.
- Lee V. et al. (2004). More than just two peas in a pod: common amyloidogenic properties of tau and alpha-synuclein in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci*, 27 (3), pp. 129-134.
- Levy-Lahad E. et al. (1995). Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269, pp. 973-977.
- Li G. et al. (2004). Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 63(9), pp.1624-1628.
- Lim G. et al. (2001). Ibuprofen effects on Alzheimer pathology and open field activity in APPsw transgenic mice. *Neurobiol Aging* 22(6), pp. 983-991.

- Li T. et al. (1997). Allelic functional variation of serotonin transporter expression is a susceptibility factor for late onset Alzheimer's disease. *Neuroreport* 8 (3), pp. 683-686.
- Li W. et al. (1988). The apolipoprotein multigene family: biosynthesis, structure, structure-function relationships, and evolution. *J Lipid Res* 29, pp. 245-271.
- Lin C. et al. (1986). Immunoreactive apolipoprotein E is a widely distributed cellular protein. Immunohistochemical localization of apolipoprotein E in baboon tissues. *J Clin Invest* 78 (4), pp. 947-958.
- Liu R. (2003). Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am. J. Clin. Nutr.* 78 (3suppl.), 517-520S.
- Logiudice D. (2002). Dementia: an update to refresh your memory. *Intern Med J*, 32 (11), pp. 535-540.
- Lopera F. et al. (1997). Clinical features of early-onset Alzheimer disease in a large kindred with an E280A presenilin-1 mutation. *JAMA*, 277 (10), pp. 793-799.
- Lou G. et al. (1996). Bioavailability and pharmacokinetic disposition of tacrine in elderly patients with Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* 21, pp. 334-339.
- Low L. et al. (2009). Will testing for apolipoprotein E assist in tailoring dementia risk reduction? A review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* doi:10.1016/j.neubiorev.2009.08.007
- Luchsinger J. e Mayeux R. (2004). Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Curr. Atheroscler. Rep.* 6(4), pp. 261-266.
- Lucotte G. et al. (1997). Pattern of gradient of apolipoprotein E allele*4 frequencies in western Europe. *Hum Biol* 69, pp. 253-262.
- Luo Y. et al. (2002). Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3-activation by the ginkgo-biloba extract EGb 761. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(19), pp. 12197-12202.
- Luo Y. (2001). Ginkgo-biloba neuroprotection: therapeutic implications in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 3(4), pp. 401-407.
- Mackness M. et al. (1991). Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett* 286, pp. 152-154.
- Machado J. et al. (2006). Fatores Dietéticos Relacionados à Doença de Alzheimer. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, 21, pp. 252-257.
- Mahley R. e Rall S. (2000). Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 1, pp. 507-537.
- Malamud D. (1972). Neuropathology of organic brain syndromes associated with aging. In Gaitz CM, editor. *Aging and the brain*. New York; Plenum Press.
- Mann D. et al. (1997). Amyloid (Aβ) deposition in chromosome 1-linked Alzheimer's disease: the Volga German families. *Ann Neurol* 41 (1), pp. 52-57.
- Marambaud P. et al. (1998). Alzheimer's disease-linked mutation of presenilin 2 (N141I-PS2) drastically lowers APPα secretion: control by the proteasome. *Biochem Biophys Res Commun*, 252 (1), pp. 134-138.
- Martin E. et al. (2000). SNPing away at complex disease: analysis of single-nucleotide polymorphisms around APOE in Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 67, pp. 383-394.
- Martins R. et al. (1995). ApoE genotypes in Australia: roles in early and late onset Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Neuroreport* 6, pp. 1513-1516.

- Maruszak A. et al. (2007). Sigma receptor type 1 gene variation in a group of Polish patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 23 (6), pp. 432-438.
- Masters C.e Beyreuther K. (2006). Alzheimer's centesimal legacy: prospects for rational therapeutic intervention targeting the A β amyloid pathway. *Brain* 129(11), pp. 1763-1769.
- Mattila K. et al. (2000). Dipeptidyl carboxypeptidase 1 (DCP1) and butyrylcholinesterase (BCHE) gene interactions with the apolipoprotein E epsilon4 allele as risk factors in Alzheimer's disease and in Parkinson's disease with coexisting Alzheimer pathology. *J Med Genet* 37 (10), pp. 766-770.
- Maurice T. et al. (2006). Neuro(active)steroids actions at the neuromodulatory signal (sigma1) receptor: biochemical and physiological evidences, consequences in neuroprotection. *Pharmacol Biochem Behav* 84 (4), pp. 581-597.
- Mayeux R. et al. (1998). Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Centers Consortium on Apolipoprotein E and Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 338 (8), pp. 506-511.
- Mckhann G. et al. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34 (7), pp. 939-944.
- Menéndez S. et al. (2002). Peptido beta amiloide, proteina Tau y enfermedad de Alzheimer. *Rev. Cubana Invest Biomed* 21, pp. 253-261.
- Mesenkamp A. et al. (1999). Apolipoprotein E participates in the regulation of very low density lipoprotein-triglyceride secretion by the liver. *J Biol Chem* 274, pp. 35711-35718.
- Mestel R. (1996). Putting prions to the test. *Science* 273 (5272), pp. 184-189.
- Mesulam M. e Geula C. (1994). Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. *Ann Neurol* 36(5), pp. 722-727.
- Mix J. e Crews A. (2002). A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo-biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol* 17(6), pp. 267-277.
- Monastero R. et al. (2002). Lack of association between angiotensin converting enzyme polymorphism and sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 335 (2), pp. 147-149.
- Monte S. et al. (1997). Characterization of the AD7C-NTP cDNA expression in Alzheimer's disease and measurement of a 41-kD protein in cerebrospinal fluid. *J Clin Invest* 100 (12), pp. 3093-3104.
- Morgan D. et al.(2000). A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 408(6815), pp. 982-985.
- Monsonogo A. et al. (2003). Increased T cell reactivity to amyloid beta protein in older humans and patients with Alzheimer disease. *J Clin Invest* 112(3), pp. 415-422.
- Moriguti J. et al. (2001). Involuntary weight loss in elderly individuals: assessment and treatment. Sao Paulo, *Med J* 119 (2), pp. 72-77.
- Mullan M. et al. (1992). A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of beta-amyloid. *Nat Genet*, 1 (5), pp. 345-347.
- Mulnard R. et al. (2000). Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA*. 283(8), pp. 1007-1015.
- Nakai M. et al. (1996). Expression of apolipoprotein E mRNA in rat microglia. *Neurosci Lett* 211 (1), pp. 41-44.

- Narita M. et al. (1997). Alpha2-macroglobulin complexes with and mediates the endocytosis of beta-amyloid peptide via cell surface low-density lipoprotein receptor-related protein. *J Neurochem* 69 (5), pp. 1904-1911.
- Nickerson D. et al. (2000). Sequence diversity and large-scale typing of SNPs in the human apolipoprotein E gene. *Genome Res* 10. pp.1532-1545.
- Nicoll J. et al. (2003). Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 9(4), pp. 448-452.
- Nilsberth C. et al. (2001). The 'Arctic' APP mutation (E693G) causes Alzheimer's disease by enhanced Abeta protofibril formation. *Nat Neurosci*, 4 (9), pp. 887-893.
- Nitsch R. et al. (1996). Serotonin 5-HT2a and 5-HT2c receptors stimulate amyloid precursor protein ectodomain secretion. *J Biol Chem* 271 (8), pp. 4188-4194.
- Nordberg A. et al. (2003). New targets for Alzheimer therapy. In: Iqbal K Winblad B. (ed). Alzheimer's Disease and Related Disorders: Research Advances. Bucharest, Romania: Ana Aslan International Academy of Aging, pp. 499-512.
- Oliveira J. e Zatz M. (1999). The study of genetic polymorphisms related to serotonin in Alzheimer's disease: a new perspective in a heterogenic disorder. *Braz J Med Biol Re*, 32 (4), pp. 463-467.
- Organização Mundial da Saúde. Alzheimer's disease. In: Mental health, related diseases.[acessado em 16 mar2007a]. Disponível em:http://www.afro.who.int/mentalhealth/related/alzheimer_disease.html
- Orgogozo J. et al. (2003). Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 61(1), pp. 46-54.
- Paik Y. et al. (1985). Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 82 (10), pp. 3445-3449.
- Pantev M. et al. (1993). Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under Memantine treatment. *Zeitschrift fur Gerontopsychologie und- psychiatrie*, 6, pp.103-117.
- Panza F. et al. (2002). Genetics of late-onset Alzheimer's disease: vascular risk and beta-amyloid metabolism. *Recenti Prog Med* 9, pp. 489-497.
- Papassotiropoulos A. et al. (1999). Genetic polymorphism of cathepsin D is strongly associated with the risk for developing sporadic Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 262, pp.171-174.
- Parsons C. et al. (1993). Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine(1-amino-3,5-dimethyladamantan). *Neuropharmacology* 32 (12), pp.1337-1350.
- Patterson C. et al. (2007). General risk factors for dementia. *Alzheimer's Dementia* 3, pp. 348-354.
- Pelzer M.(2002). A Enfermagem e o Idoso Portador de Demência Tipo Alzheimer: desafios do cuidar no novo milênio. *Estudos Interdisciplinares do Envelhecimento* 4, pp. 97-111.
- Pennanen C. et al. (2004). Hippocampus and entorhinal cortex in mild cognitive impairment and early AD. *Neurobiol Aging* 25 (3), pp. 303-310.
- Perez-Tur J. (2000). La genética y la enfermedad de Alzheimer. *REv. Neurol.* 30, pp.161-169.
- Pericak-Vance M. et al. (1997). Complete genomic screen in late-onset familial Alzheimer disease. Evidence for a new locus on chromosome 12, *JAMA* 278 (15), pp. 1237-1241.
- Petersen R. et al. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.* 56(3), pp. 303-308.

- Petit-Turcotte C. et al. (2001). Apolipoprotein C-I expression in the brain in Alzheimer's disease *Neurobiol Dis* 8 (6), pp. 953-963.
- Petot G. e Friedland, R. (2004). Lipids, diet and Alzheimer's disease: an extended summary. *J. Neurol. Sci.* 226(1/2), pp. 31-33.
- Pitas R. et al. (1987). Astrocytes synthesize apolipoprotein E and metabolize apolipoprotein E-containing lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 917 (1), pp. 148-161.
- Pitchumoni S. e Doraiswamy P. (1998). Current status of antioxidant therapy for Alzheimer's disease. *J. Am. Geriatr. Soc.* 46, pp. 1566-1572.
- Poduslo S. et al. (1995). A closely linked gene to apolipoprotein E may serve as an additional risk factor for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 201 (1), pp. 81-83.
- Poulin P. e Zakzanis K. (2002). In vivo neuroanatomy of Alzheimer's disease: evidence from structural and functional brain imaging. *Brain Cogn* 49 (2), pp. 220-225.
- Puglielli L. et al. (2003). Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nat Neurosci* 6, pp. 345-351.
- Purnell C. et al. (2008). Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer's disease: a systematic review of the literature. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 23 (1), pp.1-10.
- Rademakers R. et al. (2003). Tau (MAPT) mutation Arg406Trp presenting clinically with Alzheimer disease does not share a common founder in Western Europe. *Hum Mutat* 22 (5), pp. 409-411.
- Rall S. et al.(1982). Human apolipoprotein E. The complete amino acid sequence. *J Biol Chem* 257 (8), pp. 4171-4178.
- Reisberg B. et al.(2003). Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 348(14), pp. 1333-1341.
- Retz W. et al.(2001). Potential genetic markers of sporadic Alzheimer's dementia. *Psychiatr Genet* 11 (3), pp. 115-122.
- Rigney U. et al.(1999). The effects of acute doses of standardized Ginkgo-biloba extract on memory and psychomotor performance in volunteers. *Phytother Res* 13(5), pp. 408-415.
- Rippon G. et al.(2003). Presenilin 1 mutation in an african american family presenting with atypical Alzheimer dementia. *Arch Neurol* 60 (6), pp. 884-888.
- Ritchie C. et al.(2003). Metal-protein attenuation with iodochohydroxyquin and toxicity in Alzheimer disease. a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol* 60(12), pp. 1685-1691.
- Rogaev E. et al.(1995). Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 376 (6543), pp. 775-778.
- Rogaeva E.(2002). The solved and unsolved mysteries of the genetics of early-onset Alzheimer's disease, *Neuromolecular Med* 2 (1), pp. 1-10.
- Rogaeva E. et al. (1999). An alpha-2-macroglobulin insertion-deletion polymorphism in Alzheimer disease. *Nat Genet* 22 (1), pp. 19-22.
- Rogawski M. e Wenk G.(2003). The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 9(3), pp. 275-308.
- Rogers J. (2000). An IL-1 alpha susceptibility polymorphism in Alzheimer's disease:new fuel for the inflammation hypothesis. *Neurology* 55 (4), pp. 464-465.
- Roses A. (2000). Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 405, pp. 857-865.

- Roses A. et al.(1998). Cis-acting human ApoE tissue expression element is associated with human pattern of intraneuronal ApoE in transgenic mice. *Neurobiol Aging* 19 (1 Suppl), pp. S53-58.
- Rosler M. et al. (1998). Free radicals in Alzheimer's dementia: currently available therapeutic strategies. *J Neural Transm. Suppl.* 54, pp. 211-219.
- Rudrasingham V. et al. (1999). Alpha-2 macroglobulin gene and Alzheimer disease. *Nat Genet* 22 (1), pp. 17-19.
- Sakane T. et al. (1991). The transport of a drug to the cerebrospinal fluid directly from the nasal cavity: the relation to the lipophilicity of the drug. *Chem Pharm Bull(Tokyo)* 39, pp. 2456-2458.
- Salloway S. e Correia S. (2009). Alzheimer disease: Time to improve its diagnosis and treatment. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 76(1), pp. 49-58.
- Sano M. et al. (1997). A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease; the Alzheimer's disease Cooperative Study. *N Engl. J. Med.* 336, pp. 1216-1222.
- Sastre J. et al. (2000). Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life* 49(5), pp. 427-435.
- Saunders A. et al.(2003).Genetic association of Alzheimer's disease with multiple polymorphism in alpha-2-macroglobulin. *Hum Mol Genet* 12, pp. 2765-2776.
- Saunders A. et al. (1993). Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 43(8), pp.1467-1472.
- Schenk D. et al. (1999). Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP. *Nature* 400(6740), pp. 173-177.
- Scacchi R. et al. (1999). Plasma levels of apolipoprotein E and genetic markers in elderly patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 259 (1), pp. 33-36.
- Scarmeas N. et al. (2007). Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology* 69 (11), pp. 1084-1093.
- Scarmeas N. et al. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer disease. *Ann. Neurol.* 59 (6), pp. 912-921.
- Schelleberg G. et al. (1992). Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science* 241, pp. 1507-1510.
- Seeman P. et al. (2008). Memantine agonist action at dopamine D2^{High} receptors. *Synapse* 62(2), pp. 149-153.
- Shi J. et al. (2004). Association between apolipoprotein CI HpaI polymorphism and sporadic Alzheimer's disease in Chinese. *Acta Neurol Scand* 109, pp. 140-145.
- Schmechel D. et al. (1993). Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90 (20), pp. 9649-9653.
- Schumaker S. et al. (2004). Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 291(24), pp. 2947-2958.
- Schumaker S. et al. (2003). Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 289(20), pp. 2651-2662.
- Siemers E. et al. (2004). Safety, tolerability and changes in plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta concentrations after administration of a functional gamma-secretase inhibitor in healthy volunteers. *Neurobiol Aging* 25(S2), 569.

- Scott W. et al. (1998). No genetic association between the LRP receptor and sporadic or late-onset familial Alzheimer disease. *Neurogenetics* 1 (3), pp. 179-183.
- Selkoe D. (2001a). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev*, 81 (2), pp. 741-766.
- Selkoe D. (2001b). Presenilin, Notch, and the genesis and treatment of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 98, pp. 11039-11041.
- Sherrington R. et al. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 375 (6534), pp. 754-760.
- Siest G. et al. (1995). Apolipoprotein E: an important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem* 41, pp. 1068-1086.
- Smith M. et al. (2001). Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *Ann Neurol*, 49 (1), pp. 125-129.
- Smit M. et al. (1988). Apolipoprotein gene cluster on chromosome 19: Definite localization of the APOC2 gene and the polymorphic HpaI site associated with type III hyperlipoproteinemia. *Hum. Genet* 78, pp: 90-93.
- Sramek J. et al. (2000). Review of the acetylcholinesterase inhibitor galantamine. *Expert Opin Investing Drugs* 9, pp. 2393-2402.
- Stahl S. (2000). The new cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *J Clin. Psychiatry* 61(11) pp. 813-814.
- St. George-Hyslop P. et al. (1987). The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps. *Science* 235, pp. 885-890.
- Strittmatter W. et al. (1993). Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 90 (5), pp. 1977-1981.
- Tabet N. e Feldmand H. (2003). Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Systm Rev* 2: CD004031.
- Tanzi R. e Bertram L. (2001). New frontiers in Alzheimer's disease genetics. *Neuron* 32 (2), pp. 181-184.
- Tariot P. et al. (2004). Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 291(3), pp. 317-24.
- Theuns J. e Broeckhoven C. (2000). Transcriptional regulation of Alzheimer's disease genes: implications for susceptibility. *Hum Mol Genet* 9, pp. 2383-94.
- Theuns J. et al. (2000). Genetic variability in the regulatory region of presenilin 1 associated with risk for Alzheimer's disease and variable expression. *Hum Mol Genet* 9(3), pp. 325-331.
- Thinakaran G. et al. (1996). Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives in vivo. *Neuron* 17(1), pp. 181-190.
- Thome J. et al. (2001). Association analysis of HTR6 and HTR2A polymorphisms in sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 108 (10), pp. 1175-1180.
- Tsai S. et al. (1999). Association analysis of the 5-HT6 receptor polymorphism C267T in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 276, pp. 138-139.
- Turiiski V. et al. (2004). In vivo and in vitro study of the influence of the anticholinesterase drug galantamine on motor and evacuative functions of rat gastrointestinal tract. *Eur J Pharmacol* 49, pp. 233-239.
- Turner P. et al. (2003). Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory. *Prog Neurobiol* 70 (1), pp. 1-32.

- Tycko B. et al. (2004). APOE and APOC1 promoter polymorphisms and the risk of Alzheimer disease in African American and Caribbean Hispanic individuals. *Arch Neurol* 61 (9), pp. 1434-1439.
- Uchida N. et al. (2005). A variant of the sigma receptor type-1 gene is a protective factor for Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 13(12), pp. 1062-1066.
- Utermann G. et al. (1980). Polymorphism of apolipoprotein E. III. Effect of a single polymorphic gene locus on plasma lipid levels in man. *Clin. Genet* 32, pp. 339-347.
- Vallejo R. (2003). Introducion a la psicopatologia y psiquiatria. *In: Masso (ed.) 5ª ed. Barcelona*
- Valverde A. et al. (1999). Senna vs polyethylene glycol for mechanical preparation the evening before elective colonic or rectal resection: a multicenter controlled trial. French Association for Surgical Research. *Arch Surg* 134(5), pp. 514-519.
- Van der Beek E. e kamphius P.(2008). The potential role of nutritional components in the management of Alzheimer's Disease. *Eur. J. Pharmacol*, 585(1), pp.197-207.
- Van Marum R.J. (2008). Current and future therapy in Alzheimer's disease. *Fundamen. Clin. Pharmacol* 22(3), pp. 265-274.
- Vassar R. et al. (1999). Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science* 286 (5440), pp. 735-741.
- Vaya J. e Schipper H. (2007). Oxysterols, cholesterol homeostasis, and Alzheimer disease. *J Neurochem* 102(6), pp. 1727-1737.
- Vellas B. et al. (1999). The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its Use in Grading the Nutritional State of Elderly Patients. *Nutrition* Burbank, 15(2):116-122.
- Wakutani Y. et al. (2004). Novel amyloid precursor protein gene missense mutation (D678N) in probable familial Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75(7), pp. 1039-1042.
- Walter K. et al. (1995).Pharmacokinetics of physostigmine in man following a single application of a transdermal system. *Br J Clin Pharmacol* 39, pp. 59-63.
- Wang J. et. al. (2007). Kinases and phosphatases and tau sites involved in Alzheimer neurofibrillary degeneration. *Eur J Neurosci* 25(1), pp. 59-68.
- Wang X. et al. (2002). Genetic variation in alpha(1)-antichymotrypsin and its association with Alzheimer's disease. *Hum Genet* 110 (4), pp. 356-365.
- Wang Y. et al. (1998). Brain uptake of dihydroergotamine after intravenous and nasal administration in the rat. *Biopharm Drug Dispos* 19, pp. 571-575.
- Weisgraber K. et al. (1982). Abnormal lipoprotein receptor-binding activity of the human E apoprotein due to cysteine-arginine interchange at a single site. *J Biol Chem* 257 (5), pp. 2518-2521.
- Weisgraber K. et al. (1981). Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem* 256 (17), pp. 9077-9083.
- Wenk G. et al. (2000). No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use. *Life Sci* 66(12), pp.1079-1083.
- White A. e Hawke S.(2003). Immunotherapy as a therapeutic treatment for neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 87, pp. 801-808.
- World Health Organization(WHO). The ICD-10classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 1993.

- Wilcock G. et al. (2008). Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised Phase II trial. *Lancet Neurol* 7(6):483-493.
- Windler E. et al. (1980). Regulation of the hepatic uptake of triglyceride-rich lipoproteins in the rat. Opposing effects of homologous apolipoprotein E and individual C apoproteins. *J Biol Chem* 255 (17), pp. 8303-8307.
- Winbland B. e Poritis N. (1999). Memantine in severe deentia: results of the 9M-Best Study Benefit and efficacy in severaly demented patients during treatment with memantine. *Int Geriatr Psychiatry* 14(2) pp.135-146.
- Wolozin B. e Bednar M. (2006). Interventions for heart disease and their effects on Alzheimer's disease. *Neurol, Res.* 28(6), pp. 630-636.
- Wortmann, M. (2009). Alzheimer's Disease International. Annual Report. USA. Alzheimer's Disease International.
- Xu P. et al. (1999). Specific regional transcription of apolipoprotein E in human brain neurons. *Am J Pathol* 154, pp. 601-611.
- Yang Z. et al. (2005). Microdialysis evaluation of the brain distribution of stavudine following intranasal and intravenous administration to rats. *J Pharm Sci* 94, pp. 1577-1588.
- Ying W. (1996). Deleterious network hypothesis of Alzheimer's disease. *Med Hypoth* 46, pp. 421-428.
- Zandi P. et al. (2005). Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 62(2), pp. 217-224.
- Zhou L. e Zhu X.(2000). Reactive oxygen species-induced apoptosis in PC12 cells and protective effect of bilobalide. *J Pharmacol Exp Ther* 293(3), pp. 982-988.