

Acompanhamento Farmacoterapêutico e suas Implicações na terapia da Doença de Alzheimer

Chistiane Mendes Feitosa
Karícia Lima de Freitas Bonfim
(Organizadoras)



Atena
Editora
Ano 2020


FAPEPI
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA
DO ESTADO DO PIAUÍ

Acompanhamento Farmacoterapêutico e suas Implicações na terapia da Doença de Alzheimer

Chistiane Mendes Feitosa
Karícia Lima de Freitas Bonfim
(Organizadoras)



Atena
Editora
Ano 2020


FAPEPI
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA
DO ESTADO DO PIAUÍ

2020 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2020 Os autores

Copyright da Edição © 2020 Atena Editora

Editora Chefe: Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

Diagramação: Karine de Lima

Edição de Arte: Lorena Prestes

Revisão: Os Autores



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição 4.0 Internacional (CC BY 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial

Ciências Humanas e Sociais Aplicadas

Profª Drª Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins
Prof. Dr. Álvaro Augusto de Borba Barreto – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense
Prof. Dr. Constantino Ribeiro de Oliveira Junior – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Cristina Gaio – Universidade de Lisboa
Profª Drª Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná
Profª Drª Ivone Goulart Lopes – Istituto Internazionale delle Figlie di Maria Ausiliatrice
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense
Profª Drª Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Mato Grosso
Profª Drª Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará
Profª Drª Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Profª Drª Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

Ciências Agrárias e Multidisciplinar

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás
Profª Drª Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná

Profª Drª Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará
Profª Drª Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Profª Drª Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa
Profª Drª Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará
Profª Drª Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido
Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfenas

Ciências Biológicas e da Saúde

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília
Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

Ciências Exatas e da Terra e Engenharias

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto
Prof. Dr. Alexandre Leite dos Santos Silva – Universidade Federal do Piauí
Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás
Profª Drª Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná
Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá
Profª Drª Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

Conselho Técnico Científico

Prof. Msc. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo
Prof. Msc. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza
Prof. Dr. Adailson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba
Prof. Msc. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão
Profª Drª Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico
Profª Msc. Bianca Camargo Martins – UniCesumar
Prof. Msc. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Prof. Msc. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo
Prof. Msc. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará
Profª Msc. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil
 Prof. Msc. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita
 Prof. Msc. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária
 Prof. Msc. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná
 Prof^a Msc. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia
 Prof. Msc. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco
 Prof. Msc. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa
 Prof^a Msc. Lilian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará
 Prof^a Msc. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ
 Prof^a Dr^a Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás
 Prof. Msc. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof. Msc. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual de Maringá
 Prof. Msc. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados
 Prof^a Msc. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal
 Prof^a Msc. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo
 Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
 (eDOC BRASIL, Belo Horizonte/MG)**

A185 Acompanhamento farmacoterapêutico e suas implicações na terapia da doença de Alzheimer [recurso eletrônico] / Organizadoras Chistiane Mendes Feitosa, Karícia Lima de Freitas Bonfim. – Ponta Grossa, PR: Atena, 2020.

Formato: PDF
 Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader.
 Modo de acesso: World Wide Web.
 Inclui bibliografia
 ISBN 978-65-81740-36-8
 DOI 10.22533/at.ed.368200602

1. Alzheimer, Doença de – Pacientes – Cuidado e tratamento.
 2. Farmácia – Pesquisa – Brasil. I. Feitosa, Chistiane Mendes.
 II. Bonfim, Karícia Lima de Freitas.

CDD 616.831

Elaborado por Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Atena Editora
 Ponta Grossa – Paraná - Brasil
www.atenaeditora.com.br
 contato@atenaeditora.com.br

AGRADECIMENTOS

Gratidão eterna ao meu Deus que me guiou desde os primeiros passos e por ter me mostrado a cada dia qual a minha verdadeira missão nesse mundo. Aos meus pais, Nerivan e Nildemar pelo apoio e amor incondicional conduzidos desde a minha geração até os dias de hoje. À minha insubstituível madrinha Luiza, à qual eu tenho imenso apreço, carinho e admiração, obrigada por todo suporte emocional que sempre me deu e por tudo que já fez por mim desde a minha chegada a Teresina.

Aos meus companheiros de trabalho, que tanto contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional: Jean, Wisllan, Wanda e Maurício e a todos os meus adoráveis estagiários que me ajudaram e foram parceiros durante a realização desse trabalho.

Me. Karícia Lima de Freitas Bonfim

Agradeço á Deus e a minha família, Meus pais, Alice e Barbosa, minhas irmãs Diane e Liane, Meus filhos Marion Alice e Italo Benjamim, por ter realizado este trabalho. A Universidade Federal do Piauí (UFPI) e a Fundação de Apoio a pesquisa do Piauí (FAPEPI) pelo fundamental apoio.

Profa. Dra. Chistiane Mendes Feitosa

APRESENTAÇÃO

Nos últimos anos vem sendo concedida importante atenção ao envelhecimento e ao aumento da expectativa de vida da população, no âmbito das políticas públicas de saúde. O envelhecimento constitui-se de um processo biológico e progressivo que se caracteriza por modificações morfológicas, funcionais e bioquímicas e que causam alteração no processamento de fármacos, como as transformações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Dentre as várias comorbidades que afetam a população idosa encontra-se a Doença de Alzheimer (DA), que constitui em uma demência neurodegenerativa associada ao envelhecimento, clinicamente caracterizada por meio do estabelecimento de déficits cognitivos e o comprometimento da memória recente.

Define-se adesão ao tratamento (ADT) como o grau de concordância entre o comportamento de uma pessoa em relação às orientações do médico ou de outro profissional de saúde, requerendo uma relação colaborativa entre as partes. A ADT prescrito é essencial para o sucesso terapêutico das pessoas idosas e componente importante da atenção à saúde, visto que a não adesão aos medicamentos prescritos aumenta a probabilidade de fracasso terapêutico e de complicações desnecessárias, isto conduz a um maior gasto pelo sistema de saúde devido ao número de consultas e de internações hospitalares, como também eleva a prevalência de incapacidade e morte prematura. O baixo grau de adesão pode afetar negativamente a evolução clínica do paciente e a sua qualidade de vida, constituindo-se um problema de saúde pública relevante e que merece ser estudado com maior profundidade. Em pacientes geriátricos, o uso de medicamentos leva com frequência ao surgimento de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM), dentre eles citam-se as interações medicamentosas, que exigem estratégias de prevenção da morbi-mortalidade relacionada a esses produtos). Diante do exposto, entende-se que pacientes com DA possuem vários fatores de risco, dentre eles a alteração da memória, da funcionalidade, dentre outros, que influenciam e comprometem, conseqüentemente, a adesão medicamentosa.

As interações medicamentosas têm sido um importante objeto de investigação, uma vez que o aumento das doenças crônico-degenerativas em pacientes idosos, implica no aumento do consumo de medicamentos, conseqüentemente associado à polifarmácia e a iatrogenia. Os idosos com demência, todavia, estão mais susceptíveis à polifarmácia devido à idade avançada, presença de outras condições patológicas, dependência funcional e fragilidade. O perfil farmacológico do tratamento das síndromes demenciais é responsável pela maior susceptibilidade às interações medicamentosas, uma vez que esse pode afetar sensivelmente tanto a farmacocinética como a farmacodinâmica da maioria dos fármacos, comprometendo a duração da atividade farmacológica, ou ainda aumentando a toxicidade medicamentosa e o risco de reações adversas. Portanto, é de grande importância avaliar e divulgar a adesão e as interações medicamentosas com as medicações utilizadas na terapia de pacientes

com DA.

Esta obra aborda a fisiopatologia da doença de Alzheimer, seus avanços e a importância da adesão e as interações medicamentosas durante seu tratamento, bem como a Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de saúde. Esta obra é direcionada a profissionais da saúde, leigos e estudantes de graduação e pós graduação.

Chistiane Mendes Feitosa
Karícia Lima de Freitas Bonfim
(Organizadoras)

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	1
ENVELHECIMENTO POPULACIONAL E A DOENÇA DE ALZHEIMER	
Chistiane Mendes Feitosa	
Karicia Lima de Freitas Bonfim	
Ronaldo dos Santos Sousa Junior	
Mahendra Kumar Rai	
DOI 10.22533/at.ed.3682006021	
CAPÍTULO 2	15
FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER	
Denise Barbosa Santos	
Antonia Amanda Cardoso de Almeida	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
DOI 10.22533/at.ed.3682006022	
CAPÍTULO 3	27
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER E NOVOS AVANÇOS TERAPÊUTICOS	
Chistiane Mendes Feitosa	
Ronaldo dos Santos Sousa Junior	
Valéria Lima Silva	
Mahendra Kumar Rai	
DOI 10.22533/at.ed.3682006023	
CAPÍTULO 4	46
ADESÃO MEDICAMENTOSA DO PACIENTE COM DOENÇA DE ALZHEIMER	
Karicia Lima de Freitas Bonfim	
Antonia Amanda Cardoso de Almeida	
Paulo Michel Pinheiro Ferreira	
Chistiane Mendes Feitosa	
Ana Clara Duarte dos Santos	
Dandara Lima Fernandes	
Raimunda Aline Maciel Feitosa da Silva	
DOI 10.22533/at.ed.3682006024	
CAPÍTULO 5	60
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	
Chistiane Mendes Feitosa	
Karícia Lima de Freitas Bonfim	
Pablo Ricardo Barbosa Ferreira	
Antônia Laís Vieira Moura	
Kellyane Soares Sousa	
DOI 10.22533/at.ed.3682006025	
CAPÍTULO 6	89
PLANTAS MEDICINAIS PERSPECTIVAS DE USOS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER	
Chistiane Mendes Feitosa	
Layana Karine Farias Lima	
Mahendra Kumar Rai	
DOI 10.22533/at.ed.3682006026	

CAPÍTULO 7 97

ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE E A DOENÇA DE ALZHEIMER

Karícia Lima de Freitas Bonfim
Chistiane Mendes Feitosa
Mayara Ladeira Coêlho
Ronaldo dos Santos Sousa Junior
Amanda Lorena Alencar de Castro
Mayra Najara Alves Veloso
Renato Santana Vieira da Silva

DOI 10.22533/at.ed.3682006027

SOBRE AS ORGANIZADORAS..... 110

ÍNDICE REMISSIVO 111

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Denise Barbosa Santos

Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Piauí, Floriano – PI

Antonia Amanda Cardoso de Almeida

Departamento de Biofísica e Fisiologia, Laboratório de Cancerologia Experimental, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI

Paulo Michel Pinheiro Ferreira

Departamento de Biofísica e Fisiologia, Laboratório de Cancerologia Experimental, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina – PI

Autor para correspondência: pmfp@ufpi.edu.br

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais. Os principais achados neuropatológicos da DA podem ser divididos em alterações macroscópicas e microscópicas. Macroscopicamente, são observadas áreas atrofiadas no cérebro, incluindo o córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral. A ressonância magnética e a tomografia computadorizada por emissão de

pósitrons - PET são as duas tecnologias de neuroimagem mais importantes na pesquisa da DA e ambas possuem a vantagem de serem substancialmente versáteis e vem nos ajudando no diagnóstico desta doença.

PALAVRAS-CHAVE: Doença de Alzheimer, ressonância magnética, PET

PHYSIOPATHOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is a progressive and fatal neurodegenerative disorder manifested by cognitive and memory impairment, progressive loss of daily living activities and a variety of neuropsychiatric symptoms and behavioral changes. The main neuropathological findings of AD can be divided into macroscopic and microscopic alterations. Macroscopically, atrophied areas of the brain are observed, including the cerebral cortex, hippocampus, entorhinal cortex and ventral striatum. Magnetic resonance imaging and PET positron emission computed tomography are the two most important neuroimaging technologies in AD research, and both have the advantage of being substantially versatile and has been helping us in the diagnosis of this disease.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, MRI, PET

1 | INTRODUÇÃO

Desde meados do século XX, vem ocorrendo um aumento exponencial na expectativa de vida, fenômeno conhecido como “epidemia do envelhecimento”. Este fenômeno foi observado primeiramente nos países desenvolvidos e, mais recentemente, tem se observado nos países em desenvolvimento (WEKSLER et al., 2009). No Brasil, a expectativa de vida era de 48 anos em 1970. Atualmente, segundo o IBGE (2010) chega a 73 anos de idade. Estima-se que em 2050, haverá 226 idosos com mais de 60 anos ou mais para cada 100 crianças e adolescentes. Este aumento na expectativa de vida combinado com a queda da taxa de natalidade na população mundial, está provocando um aumento na prevalência do desenvolvimento de doenças associadas ao envelhecimento, as chamadas Doenças Neurodegenerativas (DN's) (REMOR, 2014).

As DN's constituem um importante problema médico e socioeconômico da atualidade. Estas patologias são definidas como condições debilitantes e incuráveis, sendo mais comum em idosos, diminuindo a qualidade de vida a quem sofre deste tipo de doenças (JPND, 2014). Os sintomas das DN's são o resultado de uma degeneração progressiva e irreversível de células nervosas, designadas como neurônios, estes se tratam da unidade funcional do Sistema Nervoso, sendo os principais responsáveis pelo funcionamento deste. Desta forma, o paciente acaba por perder, progressivamente, as suas funções motoras, fisiológicas e cognitivas, levando a problemas de movimentação, como ataxias ou problemas de funcionamento cerebral, nomeadamente demência (ROSADO, 2015).

Existem diversas DN's, porém, as mais conhecidas incluem Doença de Parkinson (DP), de Alzheimer (DA) e Huntington (DH), assim como a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) e demências fronto-temporais. Podendo variar na sua patofisiologia, estas doenças estão associadas ao envelhecimento geral da população e a processos designados como misfolding e agregação protéica, excitotoxicidade, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e inflamação (OLIVEIRA, 2009; GONÇALVES; OUTEIRO, 2015).

Em particular, a Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal que se manifesta por deterioração cognitiva e da memória, comprometimento progressivo das atividades de vida diária e uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Foi em 1906, em Tübingen, Alemanha, que o neuropatologista Alois Alzheimer expôs à comunidade científica mundial uma enfermidade psíquica que cursava com variações no estado de ânimo e considerável perda de memória, ao analisar os tecidos cerebrais desses indivíduos. Alzheimer observou alterações citoarquiteturais que ele correlacionou com as alterações de personalidade apresentadas (BRANDT et al., 2004).

Os dados do censo de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

(IBGE) apontam para uma população de mais de 190 milhões de pessoas, sendo que idosos acima de 60 anos formam o grupo que mais cresceu na última década, representando 12,1% da população brasileira (AZEVEDO et al., 2010). As pessoas pertencentes à faixa etária de maior risco da DA representarão 22% da população mundial em 2050, com 80% desse percentual na Ásia, América Latina e África. No Brasil, projeções indicam que a prevalência média se apresenta mais alta que a mundial. Na população com 65 anos e mais, passando de 7,6% e 7,9% entre 2010 e 2020, ou seja, 55.000 novos casos por ano (GUTIERREZ et al., 2014).

2 | PROCESSO PATOLÓGICO

ADase instala, em geral, de modo insidioso e se desenvolve lenta e continuamente por entre 5 e 10 anos e a redução da expectativa de vida situa-se ao redor de 50% (ALMEIDA et al., 2014). Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até certo estágio da doença. Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram-se à medida que a patologia evolui, entre elas a capacidade de fazer cálculos, as habilidades visuais e espaciais e a capacidade de usar objetos comuns e ferramentas (LINDENBOOM et al., 2004). Os fatores de risco bem estabelecidos para DA são idade e histórico familiar (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados) (COSTA et al., 1996).

Os principais achados neuropatológicos da DA podem ser divididos em alterações macroscópicas e microscópicas. Macroscopicamente, são observadas áreas atrofiadas no cérebro, incluindo o córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral (SELKOE et al., 2001). Estas áreas são afetadas pela proteína Tau e essas patologias são conhecidas como taupatias. Cash et al. (2013) sugere ainda que em casos familiares da DA é encontrada atrofia no corpo cíngulo, além disso, alterações no corpo caloso e angiopatia amiloide grave também pode estar relacionado à DA e esse achado está relacionado a um efeito sinérgico da degeneração celular e isquemia no Sistema Nervoso Central (SNC).

Microscopicamente são encontrados acúmulos extracelulares da proteína β -amiloide e emaranhados neurofibrilares intracelulares, mesmo não sendo considerados como critérios para o diagnóstico, possuem elevada importância fisiopatológica (MONTINE et al., 2012).

As placas amilóides contêm proteína β -amiloide ($A\beta$). $A\beta$ é um peptídeo de aminoácidos, formado pela clivagem de Proteína Precursora de Amiloide (PPA) por ação das enzimas secretases β e γ . A PPA é secretada de células neurais e não neurais saudáveis, como pele e intestino e circula tanto no Líquido Cefalorraquidiano Humano (LCH), como no sangue (GOURAS et al., 2000). Normalmente a proteína é transportada através da barreira hematoencefálica por um transportador conhecido como LRP1 (Proteína 1 relacionada ao receptor de LDL). Em cérebros de pacientes com Alzheimer, essa proteína transportadora está perturbada, com consequente

acúmulo e agregação do peptídeo (SHIBATA et al., 2000) (Figura 1).

Os principais produtos da clivagem da PPA são os peptídeos A β 1-40 e A β 1-42. Um relativo aumento de A β 1-42 leva a agregação da proteína em oligômeros e fibrilas que se reúnem em placas senis. Além disso, o peptídeo A β 1-42 é menos solúvel se comparado ao A β 1-40 e possui uma predisposição em agregar-se espontaneamente, o que também levaria à formação das placas senis (BALLARD et al., 2011). Em pesquisa realizada por Flood et al (1994), a injeção de quantidades patológicas de peptídeo β -amiloide diretamente no cérebro de ratos causa nestes, amnésia, essas altas doses também aumentam a enzima glicogênio sintase quinase 3 β , que possui dentre outras ações, a fosforilação da proteína tau, com aumento do dano oxidativo neuronal, perturbação da barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, acúmulo de placas amilóides (KUMAR, 2000; FAAR, 2014) (Figura 3).

O acúmulo de A β 1-42 nos espaços extracelulares, parênquima e paredes vasculares é conhecido como Angiopatia Amiloide Cerebral (AAC) (CALDERON-GARCIDUEÑAS; DUYCKAERTS, 2018). Dois tipos de AAC foram descritos por Thal et al. (2002), elas têm em comum o envolvimento da leptomeníngea e vasos corticais: os capilares que estão envolvidos no tipo 1 (microangiopatia), são poupados no tipo 2 (macroangiopatia). O tipo 1 é frequentemente associado a um ou dois alelos da ApoE4, a depósitos capilares de A β 1-42 e lesões parenquimatosas. O tipo 2 é mais frequente, porém, o alelo ApoE4 é quatro vezes menos representado que no tipo 1. A ApoE4 é o gene mais comumente associado à DA de início tardio, seu principal efeito é alterar a depuração da proteína A β do Sistema Nervoso Central e, com isso, levar à neurotoxicidade (SCHELTENS et al., 2016).

Além disso, as placas amilóides estão intimamente associadas à micróglia que expressam em sua superfície antígenos associados à ativação, como CD45 e HLA-DR, estes são cercados por astrócitos reativos exibindo abundantes filamentos gliais. A micróglia está geralmente dentro e adjacente ao núcleo amiloide central da placa senil, enquanto os astrócitos são frequentemente encontrados do lado externo da placa, com um dos seus processos se estendendo centripetamente em direção ao núcleo amiloide (SELKOE, 2001).

Com isso, têm-se uma forte associação da DA a processos inflamatórios, uma vez que a micróglia são uma das primeiras candidatas a responder à cascata patogênica mediada por A β , isso porque elas representam os monócitos, que são células derivadas dos macrófagos no sistema nervoso e capazes de responder rapidamente à presença de material “estranho”. Portanto, subentende-se que micróglia e astrócitos percebem a presença de oligômeros A β e fibrilas como nunca observados no desenvolvimento do cérebro e no sistema nervoso imaturo, com isso, é provável que ativem a via clássica do complemento C1q (ROGERS et al., 1992).

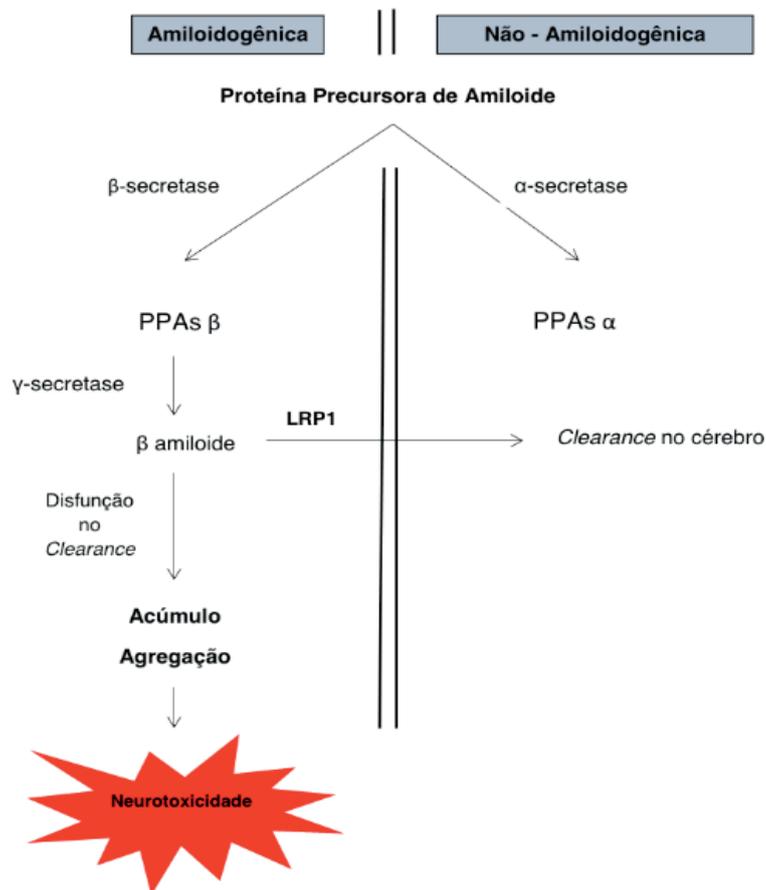


Figura 1. Vias amiloidogênica e não-amiloidogênica. A clivagem da PPA por β e γ secretases produz peptídeos β – amiloide. Em condições normais, sua liberação no cérebro requer um transportador – LRP1. No cérebro de Alzheimer, a via amiloidogênica, esse transporte é perturbado, resultando no acúmulo e agregação do peptídeo Aβ1-42, levando à morte neuronal.

A tau é uma das proteínas envolvidas na formação dos microtúbulos. É um componente essencial para o crescimento axonal normal e desenvolvimento neuronal. Várias quinases estão associadas à sua fosforilação, como o glicogênio quinase-3, quinase-5 dependente de ciclina, e quinase reguladora de microtúbulos (IRWIIN et al., 2012). A tau é principalmente localizada no axônio, mas também pode ser encontrada nas sinapses, o acúmulo da mesma na forma fosforilada nas espinhas dendríticas tem consequências prejudiciais na plasticidade sináptica (FRANDERMICHE et al., 2014).

Os emaranhados neurofibrilares são formados pela hiperfosforilação da proteína tau que são depositados preferencialmente dentro dos neurônios do lobo temporal (hipocampo), regiões parietal e temporal laterais e o córtex de associação frontal (Schelstens et al., 2016). Todo o neurônio se torna imunorreativo no início da patologia. Mais tarde, os dendritos tau-positivos parecem se soltar do corpo celular e se tornam tortuosos, formando fios de neurópilo (BRAAK et al., 1994).

A correlação entre a localização, densidade, sintomas e gravidade da DA são sugestivos do papel crítico que os emaranhados possuem na fisiopatologia da DA. De acordo com a hipótese amiloide, as alterações patológicas da tau são eventos paralelos da deposição de Aβ, mas estudos mostram que a tau pode agir independentemente a Aβ para causar neurodegeneração. Portanto, é possível que tau e Aβ possam agir

em caminhos distintos causando a DA e reforçando os efeitos tóxicos um do outro (SCHELSTENS et al., 2016).

A relação de todos os eventos neuropatológicos que ocorrem na DA está descrita na Figura 2.

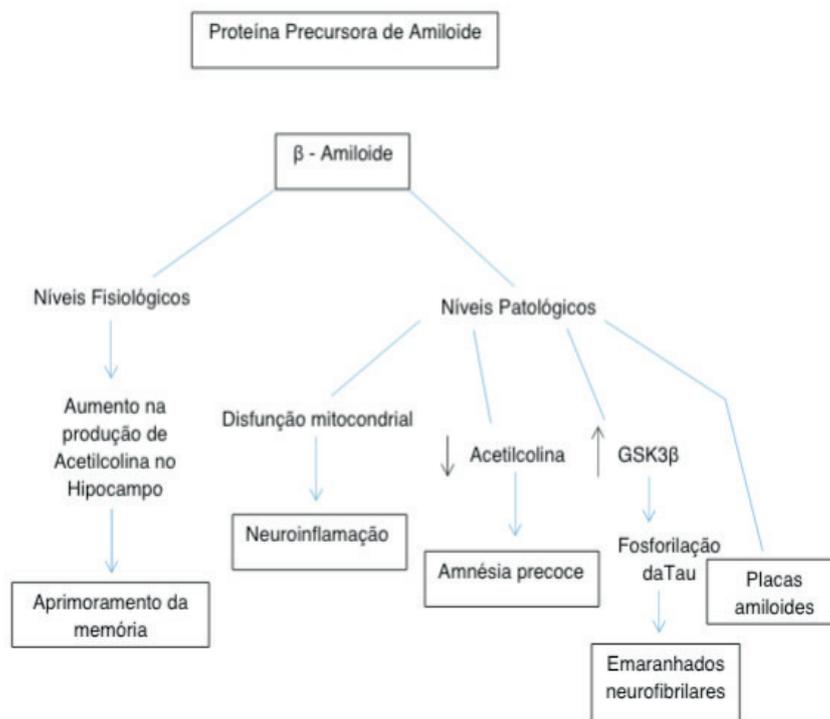


Figura 2. Efeitos dos níveis fisiológicos e patológicos de β – Amiloide.

Dentre os estudos genéticos que fazem ligação à DA, o primeiro a ser relatado foi a ocorrência de mutações na PPA (Tabela 1). As mutações são estrategicamente localizadas nos sítios de clivagem das três secretases. O gene codificador da PPA reside no cromossomo 21 e, por isso, algumas pesquisas têm demonstrado a relação da Síndrome de Down com a predisposição de acúmulo precoce de $A\beta$ e o surgimento da demência em pacientes com Alzheimer (BIRD, 2005; COTRAN, 2006).

A constatação que a DA autossômica dominante é geneticamente heterogênea levou a buscas no genoma da PPA, para explicar o surgimento da DA em famílias que não possuíam alterações no cromossomo 21. Estudos mostram a ligação do cromossomo 14, mais especificamente do gene 14q, mais conhecido como presenilina 1 (Sherrington et al., 1995). Pouco tempo depois um gene homólogo foi descoberto no cromossomo 1 e ficou conhecido como presenilina 2 (LEVY-LAHAD et al., 1995). O mecanismo pelo qual a presenilina leva à DA está elucidado nos estudos de De Strooper et al., (1998), que demonstrou que camundongos knockouts de presenilina apresentaram níveis normais de PPA, bem como derivados secretórios normais das enzimas de clivagem α e β –secretases, mas grosseiramente anormal da γ -secretase. Com isso, mutações nas presenilinas aumentam a produção e a deposição de $A\beta$ e também são alvos de clivagem por caspases ativadas durante a apoptose, sugerindo um papel dessas proteínas na morte neuronal (COTRAM et al., 2000; NUSSBAUM et

al., 2002).

Aproximadamente 10% dos pacientes apresentam síndromes clínicas antes dos 50 anos, e estas manifestações são herdadas de uma maneira autossômica dominante; 30% desses casos estão ligados ao gene da presenilina. Mas os mecanismos pelos quais a expressão desse gene leva à DA não são inteiramente conhecidos; sabe-se apenas que os pacientes com mutações dessa proteína apresentam níveis elevados de A β sob suas formas mais tóxicas para o tecido nervoso (NUSSBAUM et al., 2002).

Em geral, a DA em idosos tem um importante componente genético, com pelo menos 30 genes identificados (LAMBERT et al., 2013). Um exemplo é o TREM2 que ativa a proteína receptora transmembrana na membrana da micróglia, ela desempenha um papel importante na diminuição da formação de placas neuríticas. Vários outros genes associados à micróglia e ativação imunológica também foram identificados: o gene SYK (Spleen Associated Tyrosine Kinase) é um gene regulador da β -amiloide e da hiperfosforilação da tau. A ADAM10 (ADAM Metalloproteinase Domain 10) é uma α -secretase que cliva a PPA. TYROBP (TYRO Protein Tyrosine Kinase Binding Protein) ativa o TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2) e também desempenha um papel na clivagem da PPA. Entende-se com que a precisão que a medicina está alcançando, com os estudos em farmacogenética, algumas doenças, como o Alzheimer, podem exigir tratamento específico e individualizado para se obter alguma resposta (MORLEY et al., 2018).

Cromossomo	Defeito no gene	Fenótipo
21	Mutações em PPA β	Aumento da produção de A β
19	Polimorfismo em ApoE4	Aumento na densidade das placas amilóides
14	Mutações em presenilina 1	Aumento na produção do peptídeo A β 1-42
1	Mutações em presenilina 2	Aumento na produção do peptídeo A β 1-42

Tabela 1. Fatores genéticos confirmados que predispõem à Doença de Alzheimer.

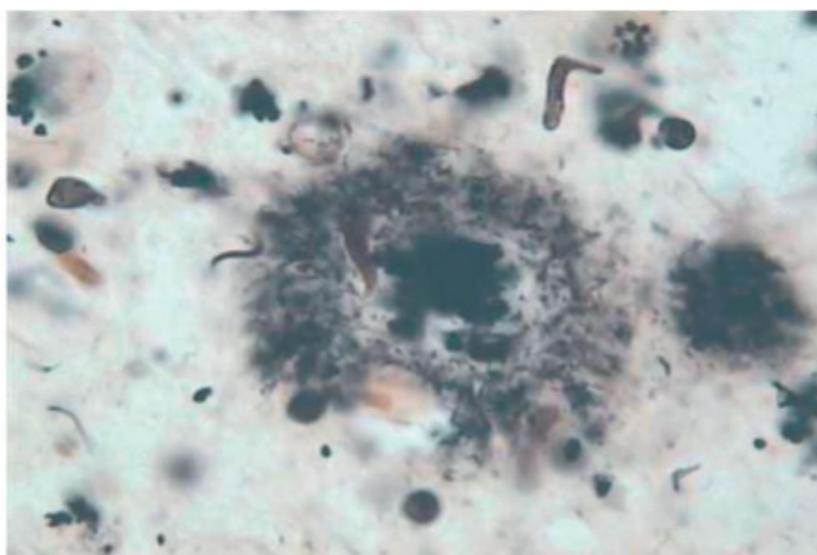


Figura 3. Placa neurítica com centro amiloide no córtex cerebral corada pela prata (aumento 100X). (Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Campos).

Bioquimicamente, há uma redução de 50% a 90% na atividade da colina acetiltransferase no córtex cerebral e no hipocampo; a gravidade da perda cognitiva é proporcional à perda desta enzima (KADUSZKIEWIC et al., 2005; FORLENZA, 2005). Essa enzima é encontrada em neurônios colinérgicos, principalmente da via colinérgica de núcleos profundos próximos à área de Broca e hipocampo e próximos do núcleo de Meynert. Em indivíduos com DA observou-se uma menor ligação da acetilcolina com receptores colinérgicos M2 (receptores muscarínicos pré-sinápticos) nessas regiões (SERENIKI et al., 2008).

Evidências recentes sugerem também um papel protetor da progranulina na DA, esta se caracteriza por ser precursora do peptídeo glicosilado que regula o crescimento celular. Sabe-se que perdas de mutações funcionais nos genes da progranulina aumentam a possibilidade de o indivíduo desenvolver DA. Além disso, a progranulina parece melhorar a sobrevivência neuronal e diminuir a neuroinflamação, os níveis cerebrais da mesma encontram-se diminuídas em pacientes com DA (Figura 4) (JING et al., 2016; MAO et al., 2017).



Figura 4. Deficiência de progranulina.

3 | EVIDÊNCIAS DE IMAGEM

A ressonância magnética (RM) e o PET são as duas tecnologias de neuroimagem mais importantes na pesquisa da DA e ambas possuem a vantagem de serem substancialmente versáteis (SCHONHAUTE; RABINOVICI, 2016). ARM pode ser usada para quantificar padrões espaciais de atrofia cerebral, tanto na massa cinzenta, quanto na branca. Estudos apontam para o hipocampo como uma região marcante de atrofia relacionada à DA, com redução de aproximadamente 25% nos pacientes, comparados aos indivíduos controle (SHI et al., 2009). Além da atrofia do hipocampo, verifica-se redução da substância branca e da cinzenta associado à desmielinização e perda axonal juntamente com doença isquêmica de pequenos vasos, que frequentemente ocorre na DA (PRINS; SCHELTENS, 2015).

Demais mudanças que ocorrem na DA se referem ao metabolismo da glicose,

sendo este um marcador da atividade neuronal, isso porque 80% do consumo de glicose no cérebro estão diretamente relacionados à sinalização celular (SIBSON et al., 1998). Níveis baixos do produto do metabolismo da glicose, a fluoro-2-desoxi-D-glicose (FDG), correspondem a reduções regionais na densidade e atividade sináptica (ROCHER et al., 2003). A FDG foi o primeiro traço considerado no PET e associado à demência e ao envelhecimento (FERRIS et al., 1980).

Com a resolução espacial dos scanners PET melhorados, os estudos da FDG identificaram um conjunto claro de regiões hipometabólicas na DA, incluindo o córtex temporoparietal lateral, cíngulo posterior/precuneus e, em menor grau, córtex pré-frontal dorsolateral (HOFFMAN et al., 2000; HERHOLZ et al., 2002). Longitudinalmente, essas regiões continuam a diminuir ao longo da progressão da doença, com o córtex parietal posterior permanecendo mais afetado (JAGUST et al., 1988; ALEXANDER et al., 2002).

A perda de neurônios funcionais e consequente atrofia cerebral é o grande marco da doença, o que resulta diretamente sobre as atividades do portador. O déficit cognitivo e a gradual perda de memória são os sinais mais evidentes, uma vez que as sinapses desses circuitos são “desligadas” e não reestabelecidas, o que condiciona o indivíduo a uma baixa qualidade de vida e a uma alienação da realidade em que vive (PEÇANHA; NERI, 2007).

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, G. E.; CHEN, K.; PIETRINI, P.; RAPOPORT, S. I., REIMAN, E. M. Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: a potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies. **American Journal of Psychiatry**, v.159, n.5, p.738-745, 2002.
- ALMEIDA, M. C.; GOMES, C. M.; NASCIMENTO, L.F. Spatial distribution of deaths due to Alzheimer's disease in the state of São Paulo, Brazil. **São Paulo Medical Journal**, v.132, n.4, p.199- 204, 2014.
- AZEVEDO, P. G.; LANDIM, M. E.; FÁVERO, G. P.; CHIAPPETTA, A. L. M. L. Linguagem e memória na Doença de Alzheimer em fase moderada. **Revista CEFAC**, v.12, n.3, p.393-399, 2010.
- Ballard, C.; Gauthier, S.; Corbett, A.; Brayne, C.; Aarsland, D.; Jones, E. **Alzheimer's disease**. *Lancet*, v.977, n.9770, p.1019-1031, 2011.
- BIRD, T. D. Genetic Factors in Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v.352, p.862-864, 2005.
- BRAAK, E.; BRAAK, H.; MANDELKOW, E. M. A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. **Acta Neuropathologica**, v.87, n.6, p.554-567, 1994.
- BRANDT, R.; HANSER, H. O enigma de Alzheimer. **Revista Viver Mente e Cérebro**, v.18, n.142, p.68-73, 2004.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Alzheimer. **Portaria n. 1298/2013**. Disponível em <bvsms.saude.gov.br > bvs > saudelegis > sas > prt1298_21_11_2013>. Acesso em: 14 jul. 2018.
- CALDERON-GARCIDUEÑAS, A. L.; DUYCKAER T. S. Alzheimer Disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v.145, p.325-337, 2017.

- CASH, D. M.; RIDGWAY, G. R.; LIANG, Y. **The pattern of atrophy in familial Alzheimer disease: volumetric MRI results from the DIAN study.** *Neurology*, v.81, p.1425–1433, 2013.
- Cotran, R. S.; Kumar, V.; Collins, T. **Patologia Estrutural e Funcional.** Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2000.
- SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria**, RS, v. 30, n.1 Supl, 2008.
- STROOPER, B.; SAFTIG, P.; CRAESSAERTS, K.; VANDERSTICHELE, H.; GUNDULA, G.; ANNAERT, W.; VON FUGURA, K.; VAN LEUVEN, F. **Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein.** *Nature*, v.391, p.387–390, 1998.
- FARR, S. A.; SANDOVAL, K. E.; NIEHOFF, M. L. Central and peripheral administration of antisense oligonucleotide targeting amyloid- β protein precursor improves learning and memory and reduces neuroinflammatory cytokines in Tg2576 (AbPPswe) mice. **Journal Alzheimer's Disease**, v.40, p.1005-1016, 2014.
- FERRIS, S. H.; DE LEON, M. J.; WOLF, A. P.; FARKAS, T.; CHRISTMAN, D. R.; REISBERG, B.; FOWLER, J. S.; MACGREGOR, R.; GOLDMAN, A.; GEORGE, A. E.; RAMPAL, S. **Positron emission tomography in the study of aging and senile dementia.** *Neurobiology of Aging*, v.1, p.127-131, 1980.
- FLOOD, J. F.; ROBERTS, E.; SHERMAN, M. A. **Topography of a binding site for small amnestic peptides deduced from structure-activity studies: relation to amnestic effect of amyloid beta protein.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.91, p.380-384, 1994.
- FORLENZA, O. V. **Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer.** *Revista de Psiquiatria Clínica*, v.32, n.3, p.137- 148, 2005.
- FRANDEMICHE, M. L.; DE SERANNO, S.; RUSH, T.; BOREL, E.; ELIE, A.; ARNAL, I.; LANTÉ, F.; BUISSON, A. Activity-dependent tau protein translocation to excitatory synapse is disrupted by exposure to amyloid-beta oligomers. **Journal of Neuroscience**, v.34, p.6084–6097, 2014.
- GONÇALVES, S. A.; OUTEIRO, T. F. A. A Disfunção Cognitiva nas Doenças Neurodegenerativas. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v.12, p.256-267, 2015.
- GOURAS, G. K.; TSAI, J.; NASLUND, J.; VINCENT, B.; EDGAR, M.; CHECLER, F.; GREENFIELD, J. P.; HAROUTUNIAN, V.; BUXBAUM, J. D.; XU, H.; GREENGARD, P.; RELKIN, N. R. Intraneuronal A β 42 Accumulation in human brain. **The American Journal of Pathology**, v.156, p.15–20, 2000.
- GUTIERREZ, B. A. O.; SILVA, H. S.; GUIMARÃES, C.; CAMPINO, A. C. Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos? **Ciência & Saúde Coletiva**, v.19, p.4479-4486, 2014.
- HERHOLZ, K.; SALMON, E.; PERANI, D.; BARON, J. C.; HOLTHOFF, V.; FRÖLICH, L.; SCHÖNKNECHT, P.; ITO, K.; MIELKE, R.; KALBE, E.; ZÜNDORF, G.; DELBEUCK, X.; PELATI, O.; ANCHISI, D.; FAZIO, F.; KERROUCHE, N.; DESGRANGES, B.; EUSTACHE, F.; BEUTHIEN-BAUMANN, B.; MENZEL, C.; SCHRÖDER, J.; KATO, T.; ARAHATA, Y.; HENZE, M.; HEISS, W. D. **Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET.** *NeuroImage*, v.17, p;302-316, 2002.
- HERRERA, E.; CARAMELLI, P.; SILVEIRA, A. S.; NITRINI, R. **Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population.** *Alzheimer Disease Association Disorder*, v.16, n.2, p.103-108, 2002.
- HOFFMAN, J. M.; WELSH-BOHMER, K. A.; HANSON, M.; CRAIN, B.; HULETTE, C. M.; EARL, N.; COLEMAN, R. E. FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. **Journal of Nuclear Medicine**, v.41, p.1920-1928, 2000.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **Evolução da razão de dependência da população, total e por grupos de idade específicos e índice de envelhecimento - Brasil - 1940-2050**. Rio de Janeiro: Indicadores Sociodemográficos e de Saúde no Brasil, 2009.

IRWIN, D. J.; COHEN, T. J.; GROSSMAN, M.; ARNOLD, S. E.; XIE, S. X.; LEE, V. M.; TROJANOWSKI, J. K. **Acetylated tau, a novel pathological signature in Alzheimer's disease and other tauopathies**. *Brain*, v.135, p.807–818, 2012.

JAGUST, W. J.; LANDAU, S. M.; KOEPE, R. A.; REIMAN, E. M.; CHEN, K.; MATHIS, C. A.; PRICE, J. C.; FOSTER, N. L.; WANG, A. Y. **The Alzheimer's disease neuroimaging initiative 2 PET core: 2015**. *Alzheimer's Dementia*, v.11, n.17, p.757-771, 2015.

JING, H.; TAN, M. S.; YU, J. T. **The role of PGRN in Alzheimer's disease**. *Molecular Neurobiology*, v.53, p.4189-4196, 2016.

KADUSZKIEWICZ, H.; ZIMMERMANN, T.; BECK-BORNHOLDT, H.; VANDEN, B. H. **Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's Disease: systematic review of randomized clinical trials**. *British Medical Association*, v.331, n. 7512, p.321-327, 2005.

KUMAR, V. B.; FARR, S. A.; FLOOD, J. F. **Site-directed antisense oligonucleotide decreases the expression of amyloid precursor protein and reverses deficits in learning and memory in aged SAMP8 mice**. *Peptides*, v.21, n.12, p.1769-1775, 2000.

LAMBERT, J. C.; IBRAHIM-VERBAAS, C. A.; HAROLD, D. **Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease**. *Nature Genetics*, v.45, n.12, p.1452-1458, 2013.

LEVY-LAHAD, E.; WASCO, W.; POORKAJ, P.; ROMANO, D. M.; OSHIMA, J.; PETTINGELL, H.; YU, C.; JONDRO, P. D.; SCHIMDT, S. D.; WANG, K.; CROWLEY, A. C.; FU, Y-H.; GUENTETTE, S. Y.; GALAS, D.; NEMENS, E.; WIJSMAN, E. M.; BIRD, T. D.; CHELLENBERG, G. D.; TANZI, R. E. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. **Science**, v.269, p.973–977, 1995.

LINDEBOOM, J.; WEINSTEIN, H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. **European Journal of Pharmacology**, v.490, n.1-3, p.83-86, 2004.

MAO, Q.; WANG, D.; LI, Y. Disease and region specificity of granulin immunopositivities in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. **Journal of Neuropathology Experimental Neurology**, v.76, p.957-968, 2017.

MONTINE, T. J.; PHELPS, C. H.; BEACH, T. G. **National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach**. *Acta Neuropathologica*, v.123, n.1, p.1-11, 2012.

MORLEY, J. E.; FARR, S. A.; NGUYEN, A. D. Alzheimer Disease. **Clinical Geriatric Medic**, v.34, p.591-601, 2018.

NITRINI, R.; CAMELLI, P.; HERRERA, E.; BAHIA, V. S.; CAIXETA, L. F.; RADANOVIC, M. **Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population**. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, v.18, n.4, p.241-246, 2004.

NUSSBAUM, R. L.; MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F. **Genética Médica**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2002.

OLIVEIRA, L. J. **Sistema endocanabinóide e neuroproteção no Sistema Nervoso Central**. Coimbra, 2009, p. 17. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra (PT).

PEÇANHA, M. A. P.; NERI, V. C. **Estudo neuropatológico e Funcional da Doença de Alzheimer**.

Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos, v.2, n.1, p.8-17, 2007.

PRINS, N. D.; SCHELTENS, P. **White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update.** Nature Reviews Neurology, v.11, n.3, p.1-9, 2015.

REMOR, A. P. **Hiperglicemia e a predisposição ao desenvolvimento das Doenças Neurodegenerativas: papel da readaptação metabólica.** Florianópolis 2014, p.47. Tese (Doutorado em Neurociências). Universidade Federal de Santa Catarina (SC).

ROCHER, A. B.; CHAPON, F.; BLAIZOT, X.; BARON, J.-C.; CHAVOIX, C. **Resting-state brain glucose utilization as measured by PET is directly related to regional synaptophysin levels: a study in baboons.** NeuroImage, v.20, n.3, p.1894-1898, 2003.

ROGERS, J.; COOPER, N. R.; WEBSTER, S.; SCHULTZ, J.; MCGEER, P. L.; STYREN, S. D.; BRACHOVAL, L.; BRADT, B.; WARD, P.; LIEBERBURG, I. **Complement activation by b-amyloid in Alzheimer disease.** Proceedings of the National Academy of Sciences USA, v.89, n.21, p.10016–10020, 1992.

ROSADO, J.R.S. **Potencial farmacológico dos canabinóides sintéticos nas doenças neurodegenerativas.** Monte de Caparica, 2015. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egaz Moniz de Almada (Portugal).

RUBIN, E.; GORSTEIN, F.; RUBIN, R.; SCHWARTING, R.; STRAYER, D. **Bases Clinicopatológicas da Medicina.** Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2006.

SCHELTENS, P.; BLENNOW, K.; BRETELER, M. M. B. **Alzheimer's disease.** Lancet, v.388, n.10043, p.505-517, 2016.

SELKOE, D. **Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy.** Physiological Reviews, v 81, n.2, p.741-766, 2001.

SHERRINGTON, R.; ROGAEV, E. I.; LIANG, Y.; ROGAEV, E. A.; LEVESQUE, G.; IKEDA, M.; CHI, H.; LIN, C.; HOLMAN, K.; TSUDA, T.; MAR, L.; FONCIN, J. F.; BRUNI, A. C.; MONTESI, M. P.; SORBI, S.; RAINERO, I.; PINESSI, L.; NEE, L.; CHUMAKOV, I.; POLLEN, D. A.; ROSES, A. D.; FRASER, P. E.; ROMMENS, J. M.; ST. GEROGHEYSLOP, P. H. **Cloning of a novel gene bearing missense mutations in early onset familial Alzheimer disease.** Nature, v.375, n.6534, p.754-760, 1995.

SHI, F.; LIU, B.; ZHOU, Y.; YU, C.; JIANG, T. **Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: meta-analyses of MRI studies.** Hippocampus, v.19, n.11, p.1055-1064, 2009.

Shibata, M., Yamada, S., Kumar, S. R., Calero, M., Bading, J., Frangione, B., et al.(2000) Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. **J Clin Invest** , 106, pp. 1489- 1499.

SCHONHAUT, D. R.; RABINOVICI, G. D. **Neuroimaging advances in Alzheimer's Disease.** Genomics, Circuits and Pathways in Clinical Neuropsychiatry, p.263-282, 2016.

THAL, D.R.; RÜB, U.; ORANTES, M.; BRAAK, H. **Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD.** Neurology, v.58, n.12, p.1791-1800, 2002.

TILLEMENT, L.; LECANU, L.; PAPADOPOULOS, V. **Alzheimer's disease: Effects of β -amyloid on mitochondria. Mitochondrion,** v.11, n.1, p.13-21, 2011.

SIBSON, N.R.; DHANKHAR, A.; MASON, G.F.; ROTHMAN, D.L; BEHAR, K.L.; SHULMAN, R.G. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. **Neurobiology**, v. 95, n. January, p, 316-321, 1998.

ÍNDICE REMISSIVO

A

Adesão medicamentosa 30, 44, 46, 49, 51, 54, 55, 62, 105, 106, 109
Anatomic therapeutic chemical 60, 63
Anticolinesterasicos 89
Assistência farmacêutica 82, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110
Avanços em Alzheimer 27

C

Cognitivo 4, 6, 9, 23, 31, 32, 35, 36, 46, 49, 50, 53, 54, 71, 76, 77, 78, 79, 82, 103
Comprometimento 3, 4, 15, 16, 30, 31, 35, 36, 46, 49, 50, 53, 56, 71, 76, 77, 78, 79, 81, 103

D

Doença de Alzheimer 1, 7, 11, 12, 14, 15, 16, 21, 23, 24, 25, 27, 29, 31, 32, 35, 36, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 58, 60, 81, 89, 90, 91, 94, 97, 99, 104, 107, 110, 111, 112
Drogas anticolinesterasicas 60

E

Envelhecimento 1, 2, 3, 4, 8, 9, 11, 16, 23, 24, 25, 30, 35, 54, 62, 67, 74, 83, 98, 99, 102, 106, 107

F

Fatores socioeconômicos 46

G

Galantamina 27, 32, 33, 49, 51, 54, 60, 63, 65, 66, 70, 75, 76, 78, 80, 89, 95, 104

I

Idosos 1, 2, 3, 7, 8, 11, 13, 16, 17, 21, 29, 31, 36, 49, 51, 53, 55, 57, 58, 60, 61, 62, 63, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 81, 82, 84, 85, 87, 93, 94, 97, 98, 99, 100, 102, 105, 106, 108
Interações 2, 11, 31, 33, 34, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 94, 95, 103, 105, 106, 107

M

Medicamentosas 2, 11, 31, 32, 33, 34, 49, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60, 61, 63, 65, 67, 69, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 94, 95, 103, 106, 107

P

PET 15, 22, 23, 24, 25, 26, 38, 45
Plantas medicinais 43, 55, 57, 82, 89, 93, 94, 95, 110

R

Ressonância magnética 7, 15, 22, 37

S

Souvenaid 27, 28, 40, 41, 44

T

Tratamento 2, 11, 12, 21, 24, 27, 29, 30, 31, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 54, 55, 57, 58, 60, 63, 65, 66, 67, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 85, 89, 90, 91, 94, 95, 96, 97, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 108, 110

 **Atena**
Editora

2 0 2 0