

**ANA CATARINA LOURENÇO MONTEIRO**

**MECANISMO DE AÇÃO E PRINCIPAIS LIMITAÇÕES DA  
TERAPÊUTICA DAS DEMÊNCIAS**

Orientadora: Professora Doutora Maria Lúdia Palma

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias  
Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

**Lisboa  
2019**

**ANA CATARINA LOURENÇO MONTEIRO**

**MECANISMO DE AÇÃO E PRINCIPAIS LIMITAÇÕES DA  
TERAPÊUTICA DAS DEMÊNCIAS**

Dissertação defendida em prova pública na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 23/04/2019, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação nº 285/2018 de 11 de Setembro com a seguinte composição:

Presidente: Professor Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente: Professor Doutor João Guilherme Costa

Orientadora: Professora Doutora Maria Lídia Palma

Vogais: Professora Ana Mirco (Especialista ULHT)

Professora Maria Dulce Santos (Especialista ULHT)

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**  
**Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

Lisboa

2019

**Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias**  
**Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde**

*O que prevemos raramente ocorre; o que menos esperamos geralmente acontece.*

**Benjamin Disraeli**

## **Agradecimentos**

Agradeço imenso aos meus amigos e a toda a minha família, em especial aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avós, que sempre estiveram a meu lado, que me incentivaram a nunca baixar os braços e a acreditar sempre nas minhas capacidades. Agradeço ainda o orgulho que demonstram sentir quando me vêem a atingir os meus objetivos, a conquistar os meus sonhos.

Agradeço ao meu namorado, Eduardo Oliveira, por todo o apoio dado, por estar sempre presente a meu lado, por mostrar-me que conquistar os nossos sonhos só depende de nós e do nosso trabalho. O Eduardo tem sido uma fonte de inspiração, a minha força, o meu pilar.

Agradeço à minha entidade patronal e aos meus colegas de trabalho, que sempre me facilitaram na disponibilidade dada e que muitas das vezes aceitaram trocas de horários, de forma a conseguir estar presente nas unidades curriculares ao longo de todo o percurso académico.

Agradeço à Professora Doutora Maria Lídia Palma, na condição de Orientadora, toda a dedicação, disponibilidade e apoio ao longo da elaboração desta dissertação.

## **Resumo**

O presente trabalho procura apresentar uma revisão bibliográfica sobre o tema geral das demências. Por haver várias doenças que se podem enquadrar no âmbito das demências, esta dissertação centra-se fundamentalmente na Doença de Alzheimer, devido à sua prevalência e ao aumento do número de casos a nível global.

O objetivo principal deste trabalho, foi fazer uma revisão bibliográfica relativamente ao mecanismo de ação da Doença de Alzheimer, as terapêuticas atuais e as potencialmente utilizadas, abordando as principais limitações do tratamento desta patologia no quadro atual do conhecimento. De modo a conseguir atingir estes objetivos procedeu-se a uma revisão bibliográfica da literatura científica, privilegiando o PubMed como motor de busca, cuja pesquisa se centrou na procura de artigos com 10 anos de publicação, e em investigação focada em humanos. Como pesquisa complementar recorreu-se também ao MeSH, ao Google Scholar e ao Web of Science. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram Alzheimer disease, alzheimer disease treatment, neurodegenerative diseases, physiopathology of alzheimer's disease, gene therapy in Alzheimer's disease e diagnosis of Alzheimer's disease.

No final deste trabalho, apresentam-se alguns tratamentos ou substâncias que podem servir para retardar o avanço da doença, e melhoramento das alterações comportamentais, embora nenhuma cura tenha sido encontrada.

**Palavras-chave:** Demência; Alzheimer, Senescência; Senilidade; Terapêutica

## **Abstract**

The present work aims to present a review of the literature on the general theme of dementias. Because there are several diseases that can be classified as dementia, this dissertation focuses mainly on Alzheimer's disease, due to its prevalence and the increase in the number of cases globally.

The main goal of this work was to make a review of the literature regarding the mechanism of action of Alzheimer's disease, current and potential therapies, while addressing the main limitations of the treatment of this pathology within the current state of the art. In order to achieve these goals, a bibliographic review of the scientific literature, based mainly on PubMed, was carried out, whose research focused on the search for articles with 10 years of publication, referring to humans. Search engines like MeSH, Google Scholar and Web of Science were also used. The keywords used in the research were Alzheimer's disease, alzheimer's disease treatment, neurodegenerative diseases, physiopathology of Alzheimer's disease, gene therapy in Alzheimer's disease and diagnosis of Alzheimer's disease.

At the end of this paper, we present some treatments or substances that may serve to slow the progression of the disease, and improve behavioral changes, although no cure has been found.

**Keywords:** Dementia; Alzheimer's disease, Senescence; Senility; Therapy

## Lista de Siglas e Abreviaturas

**5-HT**- 5-hidroxitriptamina  
**A $\beta$** - Beta amilóide  
**A $\beta$ PP**- Precursor da proteína  $\beta$ -amilóide  
**Ach**- Acetilcolina  
**AchE**- Inibidores da acetilcolinestrase  
**ADT**- Antidepressivos tricíclicos  
**AINE**- Anti-inflamatórios não esteróides  
**ApoE  $\epsilon$ 4**- Apolipoproteína E  
**APP**- Proteína precursora da amilóide  
**AVC**- Acidente vascular cerebral  
**BACE**-  $\beta$ -secretase  
**BchE**- Inibidores da butirilcolinestrase  
**BHE**- Barreira hematoencefálica  
**CCL** - Comprometimento cognitivo leve  
**CDK5**- Proteína quinase  
**DA**- Doença de Alzheimer  
**DHA**- Ácido docosahexaenóico  
**DCL** - Demência por Corpos de Lewy  
**DFO**- Desferroxiamina  
**DFT**- Demência frontotemporal  
**DHA**- Ácido docosahexaenóico  
**DM<sub>2</sub>**. Diabetes melitus 2  
**DNA**- Deoxyribonucleic acid ou ácido desoxirribonucleico  
**DV**- Demência Vascular  
**EEG**- Eletroencefalografia  
**ENF**- Emaranhados neurofibrilares  
**FAD**- Familiar alzheimer's disease  
**FDA**- Food and Drug Administration  
**FDO**- Desferroxiamina  
**fMRI**- Ressonância magnética funcional  
**GABA**- Ácido  $\gamma$ -aminobutírico  
**GSK3B**- Glicogênio sintase quinase 3B  
**HDL**- Lipoproteína de alta densidade  
**HTA** - Hipertensão arterial  
**IL-1** - Interleucina-1  
**IL-6**- Interleucina-6  
**IMAO**- Inibidores de monoaminaoxidase  
**IRM**- Imagem de ressonância magnética  
**ISRS**- Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina  
**LCR**- Líquido cefalorraquidiano  
**LOAD**- Late onset alzheimer's disease  
**MCI**- Comprometimento cognitivo leve  
**MMSE**- Mini-mental state examination  
**nAChR**- Recetores nicotínicos de acetilcolina  
**NMDA**- N-metil-D-aspartato  
**NO**- Óxido nítrico  
**NT**- Neurotransmissores  
**OMS**- Organização Mundial de Saúde  
**PBA**- Proteína  $\beta$  amilóide  
**PET**- Positron emission tomography  
**PIB** - Composto B de Pittsburgh  
**PKC**- Proteína cinase C  
**PCR** - Proteína C-reativa

**PUFAs**- ácidos gordos poliinsaturados

**PrP**- Prião

**PSEN1**- Presenilina 1

**PSEN2**- Presenilina 2

**RM**- Ressonância magnética

**RNS** - Espécies reativas de nitrogénio

**ROI**- Regiões de interesse

**ROS**- Espécies reativas de oxigénio

**SIDA**- Síndrome da imunodeficiência adquirida

**SNC**- Sistema nervoso central

**SNP**- Sistema nervoso periférico

**SP**- Placas senis

**SPECT**- Tomografia Computadorizada por Emissão de Fotão Único

**TAC**- Tomografia axial computadorizada

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

**TCE**- Traumatismo crânio-encefálico

## Índice Geral

Introdução.....	1
1 - Enquadramento da demência desde o século XX.....	2
2 - Funcionamento do Sistema Nervoso .....	3
3 - Demência .....	4
3.1- Tipos de Demências.....	4
3.1.1- Demências não degenerativas .....	5
3.1.2 - Demências degenerativas.....	7
4 - Características do desenvolvimento da doença de Alzheimer .....	12
5 - Fatores etiológicos da Doença de Alzheimer .....	14
5.1 - Fatores de risco.....	14
5.1.1 - A idade.....	14
5.1.2 - História familiar .....	14
5.1.3 – Escolaridade .....	14
5.1.4 – Género .....	15
5.1.5 - Trabalho laboral.....	15
5.1.6 - Substâncias /compostos nocivos .....	15
5.1.7 - Patologias concomitantes .....	16
5.2 - Fatores protetores da Doença de alzheimer.....	18
5.2.1 – Dieta.....	18
5.2.2 - Prática de exercício Físico .....	18
5.2.3 - Atividade intelectual.....	19
6 - Fisiopatologia da Doença de Alzheimer.....	19
6.1 - Agregação e deposição de beta amiloide.....	19
6.2- Hipótese Colinérgica .....	21
6.3 - Hiperfosforilação da proteína Tau.....	21
6.4- Processos inflamatórios .....	23
6.5- “stress” oxidativo .....	24
6.6- Disfunção mitocondrial .....	24
7 - Epidemiologia da doença de Alzheimer.....	26
8 - Diagnóstico das demências .....	29
8.1 - Diagnóstico da DA.....	29
8.2 - Biomarcadores de diagnóstico da DA.....	31
8.2.1 - Biomarcadores no plasma.....	32

8.2.2 - Marcadores inflamatórios .....	33
8.2.3 - Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano.....	33
8.2.4 - Biomarcadores de imagem .....	34
8.2.4.1 - Ressonância magnética.....	35
8.2.4.2 - Tomografia computadorizada.....	35
8.2.4.3 - Tomografia de emissão de positrões.....	36
Tabela 3- Vantagens e desvantagens dos biomarcadores utilizados no diagnóstico da DA.(52) .....	37
8.3 - Outros exames .....	37
8.3.1 - Eletroencefalografia (EEG) .....	37
8.3.2 - Exames histológicos .....	37
8.3.3 - Testes genéticos .....	38
9 - Tratamento da DA .....	40
9.1- Terapêutica medicamentosa existente no mercado para o tratamento DA .....	41
9.1.1- Inibidores da acetilcolinestraxe .....	41
9.1.2 - Antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato .....	46
9.1.3- Agentes quelantes na DA.....	47
9.2 - Terapêutica medicamentosa para o tratamento das alterações comportamentais....	48
9.2.1- Fármacos Neurolépticos ou antipsicóticos .....	48
9.2.2- Ansiolíticos.....	49
9.2.3- Fármacos utilizados na perturbação do sono .....	50
9.2.4 - Anti-depressivos na DA.....	52
9.3 - Outras abordagens terapêuticas utilizadas na prevenção / para retardar a evolução da doença .....	55
9.3.1 – Terapia génica .....	55
9.3.2 – Inibição da produção A $\beta$ .....	56
9.3.4 – Sistemas de nanotecnologia .....	57
9.3.5 - Medicamentos anti-inflamatórios.....	57
9.3.3 - Ácido fólico e vitamina B12 .....	58
9.3.4 - Vitamina E .....	59
9.3.5 - Estatinas .....	59
9.3.6 - <i>Ginkgo biloba</i> .....	60
9.3.7 – Estrogénios .....	60
9.3.8 - Neurocirurgia na DA.....	61

9.3.9 - Desvio de Líquido Cefalorraquidiano (LCR) .....	62
10 - Principais Limitações na terapêutica das demências .....	64
Conclusão.....	68
Referências Bibliográficas .....	70
Anexos .....	79

### Índice de Figuras

<b>Figura 1-</b> Comparação de duas seções do cérebro, em que na seção correspondente à da DA observa-se uma atrofia e deterioração do hipocampo .....	8
<b>Figura 2-</b> Corpos de Lewy no cortex cerebral .....	9
<b>Figura 3-</b> Representação esquemática das diferenças entre um neurónio saudável (a) e um neurónio característico de um indivíduo com DA (b) neste último, observa-se a presença de placas e agregados, formados pelo peptídeo A $\beta$ , no espaço extracelular do tecido cerebral.....	20
<b>Figura 4-</b> Modelo esquemático que representa a formação de placas senis em indivíduos com DA vs indivíduos saudáveis.....	20
<b>Figura 5-</b> Papel da Tau nos microtúbulos .....	22
<b>Figura 6-</b> Degeneração neuronal provocada pela perpetuação da ativação da microglia devido a uma exposição prolongada de citocinas pró-inflamatórias que levou a alterações funcionais e estruturais.....	23
<b>Figura 7-</b> Esquema da sequência de eventos com base na fisiopatologia da DA, desde dos fatores desencadeantes às manifestações clínicas.....	25
<b>Figura 8-</b> Visualização de Pirâmides etárias referente ao nosso País, 2017 (estimativas, cinza) e 2080 (projeções, roxo) .....	28
<b>Figura 9-</b> Cronograma da progressão de alterações neuropatológicas da DA.....	32
<b>Figura 10-</b> Esquema representativo do mecanismo de ação dos fármacos inibidores da acetilcolinestraxe.....	42
<b>Figura 11-</b> Estruturas químicas de inibidores da acetilcolinesterase: tacrina (1), donepezilo (2), rivastigmina (3), galantamina (4) e no (5) antagonista do receptor de ácido N-metil-D-aspartico .....	43
<b>Figura 12-</b> Observa-se na imagem da esquerda um indivíduo saudável, com um normal tamanho dos ventrículos cerebrais, a imagem da direita observa-se o acumular de LCR, que causa um aumento da pressão no interior do cérebro, fazendo com que os ventrículos fiquem expandidos.....	62

**Figura 13-** Abordagem dos diferentes mecanismos aplicados na DA, texto a vermelho apresentam um efeito redutor, o texto a verde tem um efeito estimulante, setas a verde e vermelho, indicam um fator aumentado ou diminuído respetivamente. (11) .....63

**Figura- 14-** Exemplo de terapia combinada para o tratamento da DA .....65

### Índice de Tabelas

**Tabela-1-** População Portuguesa residente, distribuída por diferentes grupos etários referente ao período de 2012-2017..... 27

**Tabela-2-** Função cognitivas alteradas e respetivos sintomas comportamentais e psicológicos que se encontram alterados quando está presente a DA.....30

**Tabela 3-** Vantagens e desvantagens dos biomarcadores utilizados no diagnóstico da DA..37

**Tabela.4-** Tabela resumo das características dos diferentes inibidores da acetilcolinesterase.....45

**Tabela 5-** Diferentes classes de medicamentos utilizados na DA.....54

## Introdução

A presente dissertação, intitulada *Mecanismo de ação e principais limitações da terapêutica das demências*, insere-se no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Neste trabalho pretende-se elaborar uma investigação bibliográfica de revisão sobre o tema geral das demências, com foco no mecanismo de ação da patologia, nas terapêuticas e nas suas limitações. Como há vários tipos de demência, optou-se por estudar a Doença de Alzheimer porque, dentro das doenças degenerativas, é a mais prevalente, sendo também a que está a crescer, exponencialmente, a nível global e para a qual não há uma cura eficaz capaz de reverter a situação. Assim, pretende-se responder às seguintes questões: o que é a demência, a senescência e a senilidade? Quais os tipos de demência que existem? O que caracteriza o Alzheimer? Como se desenvolve esta doença? Qual a terapêutica e as suas limitações?

Para realizar este trabalho, consultou-se bibliografia especializada sobre o tema, recorrendo às bases de dados digitais, de onde se salienta o PubMed, o MeSH e o Web of Science, de modo a encontrar a melhor informação científica internacional disponível até ao momento.

## 1 - Enquadramento da demência desde o século XX

Até ao início do século XX, a esperança média de vida das populações era reduzida, a mortalidade infantil e as epidemias eram as principais causas para que poucas pessoas atingissem uma idade mais avançada. Todavia, na Europa, assim como em Portugal, a partir dos meados do século XX, a realidade modificou-se drasticamente, verificando-se um aumento da longevidade e uma diminuição das taxas de fertilidade, fruto de um desenvolvimento dos países, da promoção da saúde e da emancipação da mulher - fenómenos que tiveram um grande impacto no envelhecimento demográfico.

Quando se fala de envelhecimento, é necessário definir o que é um idoso, o que pode ser caracterizado como o indivíduo com idade igual ou superior a 60 anos em países em desenvolvimento e com idade igual ou superior a 65 anos em países desenvolvidos, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS). Consequentemente, com o aumento do número de idosos tem-se verificado um aumento de diferentes patologias e síndromes associados ao envelhecimento, como por exemplo o desenvolvimento de doenças crónicas, como a hipertensão arterial, hipercolesterémia e vários tipos de demências – em que se inclui uma disfunção cognitiva generalizada, que se reflete em alterações da memória, capacidade de raciocínio e de julgamento(1) (2).

O envelhecimento normal não é acompanhado necessariamente por um declínio do pensamento, *i.e.* a pessoa idosa pode manifestar algumas alterações da memória, em especial o aumento do tempo necessário para aprender ou para relembrar, designado por lentificação, o que não conduz, inevitavelmente, à demência.(3)

Neste ponto, é importante distinguir o processo de senescência de senilidade, uma vez que ambos os conceitos se encontram ligados ao envelhecimento. Apesar de apresentarem quadros com impactos muito diferentes sobre a saúde são por vezes confundidos. A senescência refere-se ao processo de envelhecimento natural e saudável em função da idade, que não compromete, nem perturba, as atividades diárias (alimentação, locomoção, higiene, entre outras) e deixa espaço para a evolução e aprendizagem. São exemplos de senescência o embranquecimento dos cabelos ou o aparecimento de rugas.(3) Por outro lado, quando o indivíduo idoso apresenta um declínio marcado das suas faculdades cognitivas, havendo por conseguinte uma perturbação das suas atividades, tanto a nível social como profissional, está-se perante um processo de senilidade. O termo senil compreende um declínio cognitivo, bem como dificuldades no normal funcionamento dos vários sistemas do nosso organismo, como o aparelho cardiovascular, urinário e imunológico, os quais ficam sujeitos a várias alterações. (3)

Segundo o relatório “Health at a Glance 2017” da OCDE publicado a 10 de novembro de 2017, no qual revelou dados estatísticos sobre a prevalência da demência a nível mundial, no qual constatou-se que Portugal encontrava-se em 4º lugar referente ao país com mais casos de indivíduos portadores de doença de Alzheimer por cada mil habitantes. Este elevado patamar pode dever-se ao fato de que o nosso país apresenta uma taxa de fertilidade muito reduzida, mas também deve-se ao elevado número de doenças cardiovasculares, metabólicas e obesidade. (4)

## 2 - Funcionamento do Sistema Nervoso

Uma vez que as demências afetam em grande medida o aspeto neurológico, importa compreender a constituição e o funcionamento do sistema nervoso. Assim, este sistema é formado por células especializadas cuja função consiste em receber estímulos sensitivos e consequentemente transmiti-los a órgãos efetores. (4)

O sistema nervoso divide-se em duas partes principais: sistema nervoso central (SNC), que consiste no cérebro e espinal medula e o sistema nervoso periférico (SNP), que consiste em pares cranianos, nervos espinais e respetivos gânglios. (5)

O SNC recebe estímulos sensoriais, avalia essa informação e desencadeia respostas ou ações. Por outro lado, o SNP é responsável por recolher esses estímulos, do interior ou exterior do corpo, e transmitir essa informação ao SNC, bem como conduzir as respostas do SNC ao órgãos que vão efetivar as ações, os músculos e as glândulas. (5)

O normal funcionamento cognitivo do cérebro depende da transmissão de informação entre os neurónios. O principal modo de comunicação intercelular é a transmissão de sinais químicos (neurotransmissores e hormonas). A comunicação intracelular rápida depende da propagação de sinais elétricos (potenciais de ação) ao longo da membrana plasmática da célula. Estes sinais são transmitidos em frações de segundos e em grande quantidade permitindo importantes ligações no cérebro com vista ao processo de aprendizagem, de raciocínio e do bom funcionamento dos órgãos dos sentidos.

Os principais neurotransmissores (NT) trocados pelos neurónios são: dopamina, acetilcolina, norepinefrina, ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), serotonina e glutamato. (5)

São diversas as doenças que estão intimamente ligadas a alterações relacionadas com os neurotransmissores. Cada NT apresenta um papel específico e, quando estes se encontram em défice, geram uma patologia – a doença de Alzheimer (DA) é um exemplo disso mesmo, uma vez que, neste caso, o NT que se encontra em défice é a acetilcolina. (6)

### 3 - Demência

Sendo as demências o foco deste trabalho, importa compreender a sua etiologia. O termo demência etimologicamente deriva da palavra latina “*dementia*”, que significa privação da mente.(7)

A demência é um dano no funcionamento intelectual que se caracteriza por um declínio cognitivo, de mudanças de personalidade e da afetividade, mas também, do plano de reconhecimento das pessoas e desorientações, que afetam o desempenho das atividades quotidianas.(3)(8)

A demência pode ter diferentes etiologias:

1. Doenças degenerativas, como doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy, parkinson, demência frontotemporal e doença de Huntington.
2. Doenças vasculares, como enfartes, hipoperfusão cerebral;
3. Doenças inflamatórias, como a esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistémico;
4. Doenças infecciosas, como a SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida);
5. Doenças neoplásicas;
6. Acidentes associados a traumatismo craniano encefálicos (frequentes em indivíduos praticantes de boxe)
7. Défices vitamínicos como défice de vitamina B1 (tiamina), B3 (niacina) ou B12 (cobalamina). (7)

As demências, têm uma elevada prevalência nas faixas etárias mais avançadas, pelo que são sobretudo um problema associado ao envelhecimento, sendo que, a maior parte delas são progressivas. Isto é, a função do cérebro vai-se deteriorando de uma forma gradual à medida que a idade avança.(8)

A deterioração cognitiva pode passar por diferentes fases, nomeadamente: afasia (dificuldades de linguagem), agnosia (incapacidade para reconhecer ou identificar objetos como, talheres, pentes, pessoas, como familiares próximos ou mesmo a sua própria imagem no espelho), e apraxia (incapacidade de executar tarefas motoras intencionais, apesar de apresentar capacidade física e desejo para as realizar).(7)

#### 3.1- Tipos de Demências

As demências podem ser classificadas de acordo com duas categorias distintas: não degenerativas e degenerativas.

### 3.1.1- Demências não degenerativas

As demências não degenerativas podem ser atribuídas a diversos fatores como, acidentes vasculares, traumatismos, processos infecciosos, deficiências nutricionais e neoplasias entre outras patologias. A demência vascular é a forma prevalente de demências não degenerativas.(9)

#### 3.1.1.1- Demência Vascular

A demência vascular (DV) é definida como sendo uma demência do tipo irreversível. Encontra-se associada a várias doenças cerebrovasculares, em que estão presentes alterações vasculares, nomeadamente, uma hipoperfusão, hipóxia, isquémia e acidente vascular cerebral, que, por conseguinte, é responsável por um comprometimento cognitivo progressivo, resultando em alterações na aprendizagem, memória e linguagem. (10)

Dentro das demências existentes, a DV é a segunda mais prevalente. (9)

Pode apresentar diferentes subtipos consoante a localização das lesões:

- Pode derivar de enfartes múltiplos cerebrais, também conhecidos por acidentes isquémicos transitórios;
- DV por infartes estratégicos, que são pequenos infartes localizados estrategicamente em zonas corticais, como por exemplo o hipocampo, ou zonas subcorticais como por exemplo o tálamo;
- DV por isquémia subcortical, cuja causa deve-se a uma patologia derivada da microcirculação, provocada por alterações da hipertensão arterial, diabetes mellitus, entre outras, e que, por sua vez, afeta a fluidez dos vasos sanguíneos.(11)

Apesar de a DV apresentar uma sintomatologia semelhante à Doença de Alzheimer, é comum algumas pessoas apresentarem um quadro combinado destes dois tipos de demência, designando por sua vez demência mista. (9)

Entre os fatores de risco que levam à DV encontram-se a idade, a hipertensão arterial (HTA), a arterosclerose, a diabetes mellitus, hiperlipidémia, o tabagismo, história clínica de patologia cerebrovascular, AVC e insuficiência cardíaca. (9)(12)

Relativamente à sintomatologia desta patologia, estas podem variar dependendo, por um lado, da gravidade das alterações dos vasos sanguíneos ou da sua integridade e, por outro lado, dependendo da área do cérebro que foi lesada, cujo fluxo sanguíneo é diminuto.

Os sintomas podem passar por haver um pouco de confusão, alguma desorientação, alterações na linguagem e compreensão, alterações visuais, entre outros. (9)

### **3.1.1.2- Síndrome de Korsakoff**

Síndrome de Wernicke-Korsakoff, ou também denominada por encefalopatia alcohólica, é uma demência causada pela carência de tiamina (vitamina B1) – uma das vitaminas essenciais do complexo B. Esta vitamina é responsável pelo catabolismo dos hidratos, metabolismo energético e formação de neurotransmissores, refletindo por conseguinte a nível da sintomatologia desta patologia. Esta síndrome pode ser atribuída a um alcoolismo crónico, uma vez que o álcool diminui a absorção de vitamina B no organismo, podendo levar a danos cerebrais irreversíveis. Contudo, pode também ser devido a traumatismos cranianos, intoxicação por monóxido de carbono e encefalite herpética. (13)

Um indivíduo que sofra desta síndrome apresenta como principais sintomas a amnésia anterógrada, bem como alguma confusão e apatia, uma ataxia acentuada com marcha instável e um descontrolo no movimento ocular.(13)

A administração de vitamina B1 (tiamina) por via IV ou IM e muita hidratação ajudam a prevenir e a melhorar a sintomatologia. Em alguns casos, pode ser necessário a suplementação de magnésio e potássio, de forma a aliviar principalmente os sintomas ligados aos músculos. Porém, nem sempre esta terapêutica é suficiente para reverter esta síndrome, levando à morte do mesmo. (14)

### **3.1.1.3 - Doença de Creutzfeldt-Jacob**

A doença de Creutzfeldt-Jacob é uma patologia neurodegenerativa, extremamente rara, de rápida progressão a nível do sistema nervoso, acabando por levar à morte do indivíduo. Faz parte de um grupo de doenças denominadas por encefalopatias espongiformes transmissíveis, sendo causada por um isómero anormal de uma glicoproteína denominada por prião (PrP). O PrP é um tipo de isoforma, cujo desdobraimento da proteína prião foi feito incorretamente e portanto irá ser responsável pela fisiopatologia desta doença.(15) (16)

As manifestações clínicas diferem de acordo com o estadio da doença, os primeiros sintomas incluem fadiga, falhas de memória, alterações comportamentais e falta de coordenação. À medida que a doença progride exponencialmente, a deterioração mental torna-se evidente: surgem movimentos involuntários, podendo a pessoa cegar, desenvolver

fraqueza nos membros e, por fim, entrar em coma. Os doentes frequentemente acabam por falecer por uma infeção do tracto respiratório, dentro de 1 ano após início da doença.(17)(16)

Não existe um tratamento para esta patologia, sendo apenas feitos cuidados paliativos, para o alívio dos sintomas. (16)

### **3.1.2 - Demências degenerativas**

As demências degenerativas podem ser de origem predominantemente cortical como a Doença de Alzheimer (DA) ou subcortical como a doença de Huntington. Esta divisão entre demência cortical e subcortical deve-se à localização da lesão cerebral.(7)

As demências relacionadas com um distúrbio cerebral degenerativo, representam a maior parte dos casos de síndrome demencial, sendo a doença de Alzheimer o exemplo mais característico. (6)

#### **3.1.2.1 - Doença de Alzheimer (DA)**

A doença de Alzheimer (AD, do inglês Alzheimer's Disease) é a demência mais prevalente.(1)

Em Portugal afeta, atualmente, cerca de 90 mil indivíduos, número que tende a aumentar, exponencialmente, à medida que a população vai envelhecendo.(1)

A doença de Alzheimer advém de uma perturbação neurodegenerativa, que resulta de uma lesão irreversível e progressiva do sistema nervoso central (SNC), evoluindo durante um período de vários anos. É sobretudo um problema associado ao envelhecimento, constatando-se uma elevada prevalência nas faixas etárias mais avançadas.(1) (18)

Durante o processo de envelhecimento a morte neuronal é pouco evidente. Contudo, num indivíduo com DA, várias células nervosas são alteradas e perdem a sua ligação, deixando desta forma de funcionar a cabando por morrer por apoptose. No início, esta perda faz-se especialmente em zonas responsáveis pela memória, no hipocampo, razão pela qual há perda de memória espacial e deterioração da passagem de informação para a memória de longo prazo. Posteriormente, irá afetar o córtex, responsável pela linguagem e memória. (ver figura 1)(7)

A fase inicial da DA é caracterizada por perdas de memória e confusão. Estes sintomas levam, gradualmente, a perturbações cognitivas, a mudanças de personalidade que afetam a memória, a linguagem e a tomada de decisões e a perturbações motoras e comportamentais. Estas alterações podem manifestar-se em diferentes graus e sob diversas

formas, tornando-se suficientemente constante, afetando as atividades quotidianas e sociais bem como, a autonomia e a independência.(34)

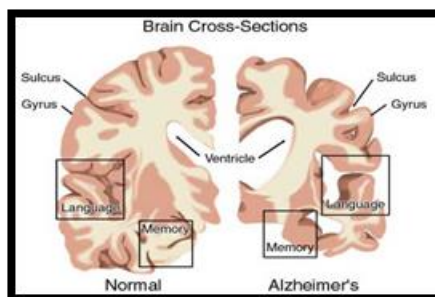


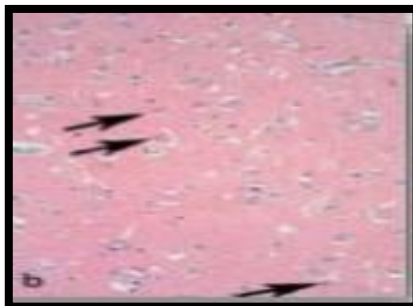
Figura 1- Comparação entre o cérebro normal e o outro afetado pela DA.(7)

Esta patologia apresenta um enorme desafio não só pela característica da doença que afeta uma parte tão nobre do nosso organismo, o cérebro; como pelo sofrimento, do doente e dos seus familiares, para além da inquietação relativa à atual inexistência de um tratamento eficaz desta patologia.

### 3.2.1.2 - Demência por Corpos de Lewy

A demência por corpos de Lewy (DCL) é a segunda causa mais comum de demência neurodegenerativa em idosos. (19)

Em 1912, Lewy descreveu a presença de inclusões citoplasmáticas eosinófilas arredondadas, comprimindo o núcleo, em doentes afetados pela doença de Parkinson, razão pela qual, se relacionava a demência por corpos de Lewy com a doença de Parkinson. Atualmente, considera-se uma patologia degenerativa, cujo substrato da lesão está representado por numerosos corpos de Lewy (figura 2), dispostos de forma difusa nas estruturas sub-corticais e corticais. Neste tipo de demência, apenas é observado a presença de placas senis.(9)



**Figura 2-** Corpos de Lewy no cortex cerebral <sup>(9)</sup>

Esta patologia compartilha características clínicas e patológicas de outras demências como, a doença de Parkinson, doença de Alzheimer e outras condições neurológicas.(19)

A DCL difere da DA no que respeita à progressão da mesma sendo que, habitualmente, esta é mais rápida. Da mesma forma que acontece com a DA, trata-se de uma condição degenerativa que leva à dependência completa. A morte resulta, normalmente, de outra doença, como por exemplo, devido a uma pneumonia ou uma infeção. A esperança média de vida após o início dos sintomas é de cerca de sete anos.(20)

Uma das características da DCL, que deve ser obrigatoriamente observada, é a presença de uma acentuada deterioração a nível cognitivo, que se reflete na presença de sintomas parkinsónicos (rigidez e distúrbios na marcha), alucinações visuais recorrentes e flutuações das funções cognitivas. Esta patologia é de difícil diagnóstico, uma vez que apresenta sintomas similares à doença de Parkinson. (3)

O diagnóstico é feito através da avaliação do padrão dos sintomas e com a exclusão de outras causas e de outras demências, como a Demência Vasculare e a Doença de Alzheimer. O exame imagiológico pode revelar uma degeneração cerebral, mas os corpos de Lewy só podem ser identificados pela análise do tecido cerebral após a morte, através de uma autópsia.(20)

### **3.2.1.3 - Doença de Parkinson**

A Doença de Parkinson é uma patologia muito prevalente a nível mundial, considerada progressiva e degenerativa, que afeta o sistema nervoso central e cuja incidência aumenta com a idade.(20)

Com o desenvolvimento da doença, esta tende a tornar-se incapacitante afetando, por conseguinte, as atividades diárias do indivíduo. As manifestações clínicas características desta patologia incluem: dificuldade no movimento coordenado (fazendo com que

posteriormente se desenvolva uma postura encurvada para a frente); caminhada em passos curtos, lentos e por vezes arrastados (o que pode levar a perda de equilíbrio); presença de tremores de repouso assimétrico (agitação involuntária e rítmica de uma extremidade de um membro do corpo); aumento do tônus muscular ou rigidez e falta de flexibilidade principalmente nos membros e articulações (originando dor e tensão muscular); e bradicinésia (lentidão anormal dos movimentos). Numa fase mais avançada da doença, algumas pessoas podem desenvolver Demência. A medicação pode melhorar a sintomatologia física, mas também pode provocar efeitos secundários que incluem: alucinações, delírios, aumento temporário da confusão e movimentos anormais.(21)(22)(23)

#### **3.2.1.4 - Demência frontotemporal**

A demência frontotemporal (DFT) é a terceira forma mais comum de demência em todos os grupos etários, após a doença de Alzheimer e da demência com corpos de Lewy e é um dos principais tipos de demência de início precoce (idade < 65 anos).(20)

Trata-se de doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela disfunção dos lobos frontal e temporal. As manifestações clínicas associadas a esta patologia regem-se essencialmente por alterações do comportamento, mudanças de personalidade (desinibição sexual, irritabilidade), dificuldade de execução de tarefas e linguagem (afasia, redução da fluidez do raciocínio).(24)

Durante muito tempo, este tipo de demência era considerada rara e difícil de distinguir da DA, contudo esta patologia apresenta características próprias que permitem a sua distinção face às restantes demências, recorrendo a exames de neuroimagem estrutural para revelar a localização da atrofia fronto-temporal.(24)

#### **3.2.1.5 - Doença de Huntington**

A Doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa hereditária autossómica dominante, que afeta o cérebro e o corpo. É resultado de uma mutação genética no 4º cromossoma, que provoca a morte de células nervosas localizadas no gânglio basal. Surge habitualmente na faixa etária entre os 30 e 50 anos de idade.(25)

Relativamente à sintomatologia, há um défice de atenção e concentração, observam-se movimentos irregulares involuntários dos membros e/ou músculos faciais e há uma perda de peso gradual. Relativamente aos sintomas comportamentais, os mais comuns são humor depressivo, irritabilidade, ansiedade e apatia. Dentro destes sintomas, a apatia é o único sintoma comportamental que se agrava à medida que a doença evolui.(19)

Não existe tratamento disponível para impedir a sua progressão, contudo a medicação pode controlar as perturbações do movimento e os sintomas psiquiátricos.(25)

## 4 - Características do desenvolvimento da doença de Alzheimer

Nesta patologia é possível descrever diferentes etapas na progressão da doença:

1. Estado pré-clínico, em que no início o indivíduo manifesta ligeiras perdas de memória, humor instável, perda de interesse por atividades quotidianas (ver tabela 1, no anexo 2).(25)

2. Estadio inicial, no qual a sintomatologia ainda é pouco perceptível pelos que rodeiam o indivíduo, o qual não se lembra de certos acontecimentos do seu dia-a-dia, como por exemplo, o que lhe foi dito, ou das compras que deveria ter comprado (sem que assuma estas situações). Para além de não gostar de reconhecer estas falhas, irrita-se facilmente quando o acusam. Surge uma desorientação espacial e temporal (a hora, a data, o dia da semana em que se encontra são difíceis de memorizar), a agitação aumenta, o indivíduo deambula, vagueia sem descanso e se alguém o interpela com o objetivo de o acalmar, torna-se agressivo (ver tabela 2 no anexo 2).(25)

3. Estadio moderado, nesta etapa observa-se o desenvolvimento abrupto e acentuado dos sintomas em geral - o indivíduo deixa de ter memória recente, esquece as horas das refeições e o diálogo torna-se uma tarefa difícil, uma vez que, tanto a compreensão como a interpretação se encontram deteriorados. Pode ainda manifestar delírios, alucinações auditivas e visuais, levando ao aparecimento de sentimentos como medo, desconfiança, etc. Nesta fase, os indivíduos encontram-se dependentes de terceiros para efetuarem as suas tarefas diárias (ver tabela 1 do anexo 3).(25)

4. O último estadio da DA é o estado avançado - nesta fase, a deterioração é total em, praticamente, todos os planos/aspetos, como podemos constatar pela tabela 2 presente no anexo 3. A memória de curto e de longo prazo estão ausentes e o indivíduo não responde a estímulos. A linguagem encontra-se debilitada e é feita por monossílabos. Com o avanço do estadio, torna-se frequente o choro, os gemidos e os gritos; a sonolência encontra-se aumentada; o indivíduo está completamente dependente; o controlo da bexiga e do intestino está altamente comprometido, assim como a deglutição.(26)

A DA numa fase inicial pode progredir lentamente, sendo que estes doentes devem ter um acompanhamento médico regular após o diagnóstico e em cada seis meses. É necessário falar sobre a doença, as suas implicações no que diz respeito ao trabalho e, por uma questão de segurança, às limitações como a condução. É extremamente importante iniciar terapêutica farmacológica, recomendar intervenções para promover o bom funcionamento das tarefas do seu quotidiano, ajudar na sua independência e manter a saúde

cognitiva ativa, incluindo a prática de exercício físico, estimulação cognitiva e apoio psicossocial.(27)

## 5 - Fatores etiológicos da Doença de Alzheimer

A causa ou causas desta patologia não são totalmente conhecidas, sendo esta uma importante área de investigação. No entanto, para além da genética, não existe nenhuma que seja inequivocamente explicativa, uma vez que os problemas etiológicos identificados não desencadeiam, sistematicamente, uma demência. Contudo, pensa-se que há uma combinação de fatores predominantes no desenvolvimento da doença de Alzheimer, nomeadamente: a idade, a história familiar, a escolaridade, o género, o trabalho laboral, as substâncias nocivas e patologias concomitantes (8)

### 5.1 - Fatores de risco

#### 5.1.1 - A idade

A idade constitui o principal fator mais facilmente identificável. Os estudos indicam uma relação exponencial entre a idade e a prevalência da doença, em que estimativas atuais sugerem um aumento de 10% no risco para pessoas com idade superior a 65 anos e um aumento de 50% do risco para pessoas idade superior a 85 anos, sendo que estes valores não variam com a etnia.(28)

O início dos sintomas de Alzheimer antes dos 60 anos está associado a mutações autossómicas dominantes, que levam a uma deposição excessiva de A $\beta$  no cérebro. Por outro lado, o início tardio da DA é muito mais comum e a incidência aumenta com a idade.(29)(30)

#### 5.1.2 - História familiar

Relativamente à história familiar, vários estudos demonstram que indivíduos com antecedentes familiares, os quais têm ou tiveram um familiar direto com DA, apresentam maior probabilidade de vir a desenvolver a doença. O genótipo é, neste sentido, um fator determinante no desenvolvimento da DA.(30)

#### 5.1.3 – Escolaridade

Muitos autores observaram que indivíduos com baixos níveis de escolaridade, inferior a 7 anos, seria um fator preponderante para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, tornando-se mais vulneráveis, uma vez que, um elevado nível de instrução aumentaria a rede sináptica e teria por isso, conseqüentemente, um efeito protetor. Pensa-se que se trate de um efeito de reserva, em que a atividade cerebral ligada a determinadas atividades, como a

leitura, a escrita, resolução de problemas entre outras situações, permitem criar múltiplas ligações interneuronais.(3)(30)

#### **5.1.4 – Género**

O género também tem sido um dos fatores analisados no estudo do desenvolvimento desta patologia. Antigamente pensava-se que eram as mulheres que tinham maior predisposição de sofrerem desta patologia. Todavia, atualmente esta relação não é clara, uma vez que são as mulheres que têm maior longevidade e portanto maior incidência. Contudo, em países onde a longevidade feminina e masculina são igualáveis, a diferença de incidência é muito menos marcada.(3)(30)

Estudos epidemiológicos demonstram maior prevalência de sofrer de DA em mulheres do que em homens, não só pela maior longevidade, mas também devido a fatores genéticos, alterações metabólicas e hormonais (nomeadamente estrogénios), juntamente com a presença de fatores de risco como obesidade ou neuroinflamação.(31)

Um polimorfismo comum no gene que codifica a apolipoproteína E (o alelo  $\epsilon 4$ ) aumenta o risco predominantemente para as mulheres do que para os homens. (29)

#### **5.1.5 - Trabalho laboral**

O trabalho laboral, segundo um estudo do *Centre de Recherche pour le Développement International*, em indivíduos expostos a compostos como inseticidas, colas e fertilizantes, mostrou nestes casos um maior risco de desenvolver a DA. Por este motivo, é importante criar medidas preventivas aquando a sua utilização e procedimentos na manipulação desses materiais.(3)

#### **5.1.6 - Substâncias /compostos nocivos**

O alumínio é um fator com alguma controvérsia, pois em algumas autópsias observou-se que as pessoas com Alzheimer apresentavam elevados níveis deste composto no organismo, nomeadamente no cérebro, ao contrário do que acontece em indivíduos sãos. O alumínio encontra-se presente no nosso quotidiano, nomeadamente em medicamentos (antiácidos, laxantes), na cosmética (desodorizantes) e em alimentos desidratados, entre outros. Contudo, ainda não é claro como ele é absorvido pelo organismo e como se acumula no cérebro.(3)

Relativamente ao tabagismo, estudos prospectivos mostraram que o tabagismo aumenta o risco de aparecimento de DA, por aumentar a produção de espécies reativas de

oxigênio, aumentando o “stress” oxidativo, afetando o sistema imune inflamatório, levando à ativação de fagócitos e dano oxidativo. Por outro lado, o dióxido de carbono libertado aquando a combustão substitui uma parte do oxigênio transportado no sangue e favorece os depósitos de colesterol nas paredes das artérias. A nicotina, por outro lado, é responsável pelo aumento do ritmo cardíaco e da tensão arterial, pela diminuição do colesterol bom (HDL) e aumento da agregação plaquetária, fatores que contribuem para a formação de trombos.(3) Contudo, outros estudos mostraram evidências que o tabaco possa ter um efeito protetor, sugerindo que a nicotina induz aumentos nos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), contrabalançando assim a perda de nAChR observada na DA, levando a défice colinérgicos.(32)

### **5.1.7 - Patologias concomitantes**

A presença de comorbilidades pode desencadear DA, nomeadamente a diabetes ou a hipertensão arterial (HTA). Estas, quando não se encontram adequadamente controladas, conferem um risco avultado. Os traumatismos na cabeça com perda de consciência, problemas cardíacos e acidentes vasculares cerebrais (AVC) podem também ser responsáveis pelo surgimento desta patologia.(30)

#### Diabetes tipo 2

Tanto a obesidade como o diabetes contribuem para a resistência à insulina neuronal e para a patologia da DA. A obesidade é caracterizada pelo excesso de gordura corporal, desregulação do tecido adiposo, elevações nos valores de citocinas inflamatórias, como por exemplo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e interleucina 6 (IL-6). A resistência à insulina no músculo e no tecido adiposo é a marca do diabetes melitus 2 (DM<sub>2</sub>), o que leva a hiperglicémia e hiperinsulinémia compensatória, que por sua vez promove neuroinflamação e deposição de A $\beta$ .(33)

Em estudos observacionais, verificou-se que o DM<sub>2</sub> quase duplica o risco de DA, devido à resistência celular à insulina, esta patologia provoca uma sobrecarga da insulina circulante e promove por conseguinte, um maior risco de “stress” oxidativo e inflamatório.(3)

#### Hipertensão Arterial

A alteração nos vasos sanguíneos resultante da HTA é um fator de risco da DA. Estudos observacionais demonstraram a associação entre níveis elevados de pressão arterial na meia-idade (40-60 anos de idade) e o comprometimento cognitivo tardio, em que a pressão arterial elevada na meia-idade aumenta o risco de comprometimento cognitivo da velhice, demência e DA. A hipertensão pode aumentar o risco de DA através de um efeito na integridade vascular da barreira hematoencefálica (BHE), resultando assim num extravasamento de proteínas no tecido cerebral, que, por sua vez, leva a danos celulares e a apoptose. No entanto, com o envelhecimento, o efeito da hipertensão arterial elevada sobre o risco de DA diminui, apresenta um efeito protetor devido ao fato de que, após o início da DA, a pressão arterial diminui, possivelmente devido ao endurecimento dos vasos sanguíneos, perda de peso e mudanças na regulação do fluxo sanguíneo.(3)

### Traumatismos

Indivíduos com uma história de traumatismo crânio-encefálico (TCE) apresentam maior risco de sofrerem de demência. Duas meta-análises demonstraram que entre os doentes com TCE, o risco de demência era maior em homens do que em mulheres. Estudos post-mortem e estudos experimentais constataram que a lesão cerebral, a extensão da concentração A $\beta$  e de Tau aumentam no tecido cerebral, os níveis de A $\beta$  no líquido cefalorraquidiano (CSF) igualmente elevados.(32)

### Doenças cardíacas e acidentes cerebrovasculares

Nas doenças cardíacas com hipercolesterolemia associada, os valores de homocisteína estão normalmente elevados, este trata-se de um aminoácido que ataca os neurónios, altera o seu normal funcionamento, promovendo, por conseguinte, a sua morte. (29)

Alterações cerebrovasculares como os enfartes hemorrágicos ou vasculopatias aumentam o risco de demência, na medida em que provocam danos nas regiões do cérebro responsáveis pela memória e aumentam a deposição de A $\beta$ , que por sua vez pode levar ao declínio cognitivo. Nestas situações, em que há uma hipoperfusão, há a ativação da proteína quinase CDK5, responsável pela apoptose e morte neuronal, bem como é interveniente na fosforilação anormal da Tau, contribuindo para a formação de emaranhados neurofibrilares (ENFs).(30)

## 5.2 - Fatores protetores da Doença de Alzheimer

### 5.2.1 – Dieta

Há evidências de que a ingestão de uma dieta mediterrânea está associada a uma incidência reduzida de DA e comprometimento cognitivo leve (MCI). Neste tipo de alimentação há uma elevada ingestão de alimentos vegetais e peixe, com recurso ao azeite como fonte primária de gordura monoinsaturada, baixa ingestão de carne vermelha e de aves e ingestão moderada de vinho. Nesta dieta há um elevado consumo de frutas e vegetais que são ricas em antioxidantes e ácidos gordos poliinsaturados. Vários estudos *in vitro* sugerem que a vitamina E reduz a peroxidação lipídica e apoptose associadas a A $\beta$ . Além disso, carotenos e vitamina C protegem contra a peroxidação lipídica, e a vitamina C reduz a formação de nitrosaminas e pode afetar a síntese de catecolaminas. Também é possível que a ingestão de antioxidantes reduza o risco de DA por diminuir o risco de doença cerebrovascular e o “stress” oxidativo.(32)

O principal componente dos ácidos gordos essenciais, ricos em ómega-3, é o ácido docosahexaenóico (DHA), cujos estudos indicam um efeito benéfico sobre a cognição. Assim, seria útil a utilização de suplementos e alimentos ricos em DHA, uma vez que doentes com Alzheimer têm reduzidos níveis lipídicos de DHA no líquido cefalorraquidiano.(34)

### 5.2.2 - Prática de exercício Físico

A prática de exercício ajuda ao bom funcionamento do coração, no que diz respeito à sua contração e transporte de oxigénio para todas as partes do nosso organismo, especialmente para o cérebro. (31)

Dados epidemiológicos e experimentais sugerem que o exercício físico pode promover a saúde cerebral. Estudos observacionais examinaram a relação entre os níveis de exercício e demência: enquanto alguns estudos indicaram que a atividade física tem um efeito benéfico sobre a saúde do cérebro, outros estudos, contudo não mostraram associação entre essas variáveis. (32)

O exercício deve conter uma mistura de elementos aeróbicos e anaeróbicos. O exercício aeróbico melhora preferencialmente a sensibilidade à insulina, sendo que, a assiduidade da prática de exercício físico é central na redução da carga oxidativa e no risco de DA.(33)

### 5.2.3 - Atividade intelectual

Vários estudos sugerem que tanto os jovens como os idosos, que exerçam atividades cognitivamente estimulantes, como o aprender, ler ou jogar, têm menos probabilidade de desenvolver demência do que indivíduos que não se envolvem nesse tipo de atividades. (30)

## 6 - Fisiopatologia da Doença de Alzheimer

A DA é caracterizada neuropatologicamente pela presença de placas amilóides, placas neuríticas e ENFs. Essas lesões ocorrem não apenas em indivíduos com DA, mas também, em indivíduos não dementes, isto é, encontram-se na fase pré-clínica.(35)

De acordo com a literatura, o desenvolvimento da DA está associada a disfunções nas vias de sinalização, nomeadamente: na agregação e deposição de beta amilóide; na hiperfosforilação da proteína **Tau**, quando esta proteína fica dissociada torna-se responsável pela formação de filamentos que se reúnem em emaranhados neurofibrilares, responsável pela histopatologia desta doença; na disfunção neurovascular; nos processos inflamatórios; no “stress” oxidativo e na disfunção mitocondrial.(35)(38)(42)

### 6.1 - Agregação e deposição de beta amilóide

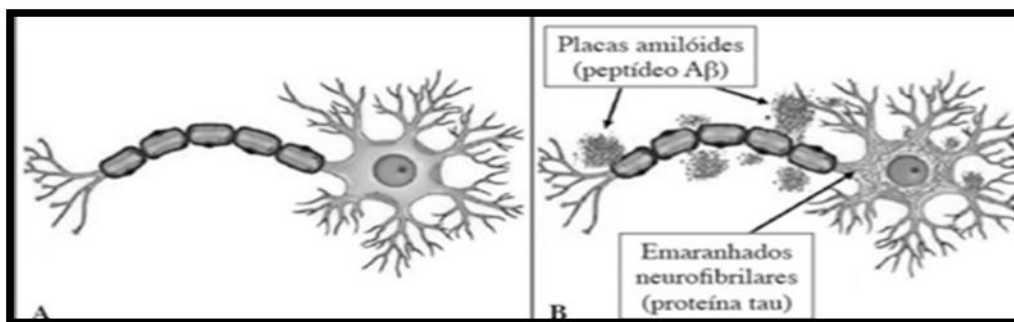
Relativamente aos mecanismos responsáveis pelas disfunções, que levam ao depósito de placas beta amilóides e ao desenvolvimento de emaranhados, ou tranças neurofibrilares e conseqüentemente, à neurodegenerescência e alterações cognitivas características da doença de Alzheimer, não são completamente conhecidos.(35)

Sabe-se que quando é diagnosticado DA, lesões extracelulares em forma de placas encontram-se presentes, estas devem-se a uma acumulação de uma proteína anormal, do tipo peptídica, mais especificamente, a beta-amilóide(A $\beta$ ) (figura 3).(36)

A beta-amilóide é um fragmento da proteína percussora  $\beta$ -amilóide (A $\beta$ PP) importante nos processos de crescimento, sobrevivência e de reparação dos danos provocados nos neurónios. Este peptídeo encontra-se depositado no cérebro de indivíduos saudáveis em reduzidas concentrações. (26)

Pensa-se que o anormal funcionamento do peptídeo A $\beta$ , devido a mutações de A $\beta$ PP e  $\gamma$  secretase, leva ao início da cascata patológica neurodegenerativa. De acordo com a hipótese da cascata amilóide, há um desequilíbrio entre a produção e a eliminação dos peptídeos A $\beta$ , especialmente a isoforma A $\beta$ <sub>1-42</sub> peptídeo, com propriedades hidrofóbicas, o que faz com que leva à sua agregação nos tecidos e vasos corticais. Essa deposição de A $\beta$

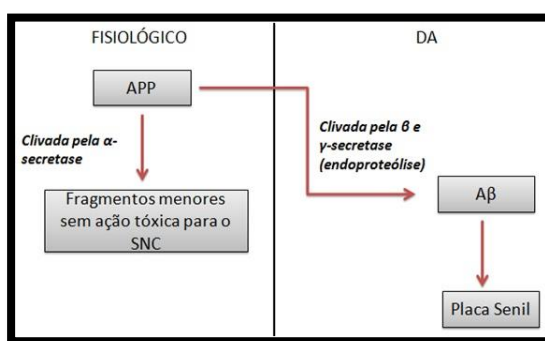
no cérebro afeta por conseguinte as concentrações plasmáticas, havendo a formação de aglomerados do péptido A $\beta$ , o qual promove a formação de placas senis insolúveis, neuríticas ou amilóides pela clivagem  $\beta$  e  $\gamma$  secretase. Sumariamente, estes fenómenos podem ser observados na figura 3.(35)



**Figura 3-** Representação esquemática das diferenças entre um neurónio saudável (a) e um neurónio característico de um indivíduo com DA (b) neste último, observa-se a presença de placas e agregados, formados pelo peptídeo A $\beta$ , no espaço extracelular do tecido cerebral. (35)

As placas senis são placas insolúveis, extracelulares, formadas por fragmentos, originados por uma clivagem incorreta da A $\beta$ PP. (ver figura 4)(37)

Assim sendo, quando se encontram depósitos amilóides ou placas senis, estes vão ser responsáveis pela interrupção das comunicações entre as células, impedindo desta forma, o seu funcionamento e levando, por conseguinte, à morte dos neurónios. Com o passar do tempo a diminuição de vários neurónios, especialmente aqueles que se situam nas zonas responsáveis pela memória e aprendizagem, faz com que diminua o volume cerebral, em particular do hipocampo. Isto leva igualmente à diminuição de determinados NT, fazendo com que haja um declínio a nível cognitivo do indivíduo.(36)



**Figura 4-** Modelo esquemático que representa a formação de placas senis em indivíduos com DA vs indivíduos saudáveis. (30)

## 6.2- Hipótese Colinérgica

Inicialmente pensava-se que a patogénese da DA era devida a uma alteração do sistema colinérgico, isto porque a acetilcolina (ACh) é um neurotransmissor com um papel importante não só na comunicação entre os neurónios como também na contração muscular, fundamentais para os processos de aprendizagem e memória, bem como, no bom funcionamento dos sistemas cardiovasculares e respiratórios. Indivíduos com DA, apresentaram uma elevada degeneração neuronal, bem como uma diminuição dos marcadores colinérgicos, em que indivíduos portadores do alelo  $\epsilon 4$  da APOE apresentam um maior défice colinérgico do que os que não têm esse alelo. (36) (38)

Na Doença de Alzheimer há uma diminuição na síntese da colina acetiltransferase (CAT) e, conseqüentemente, da acetilcolina, favorecendo a formação do peptídeo beta-amiloide e a hiperfosforilação da proteína Tau. O núcleo basal de Meynert é responsável pela síntese de CAT, enzima que catalisa a síntese de ACh a partir de colina e da acetilcoenzima A. A CAT é posteriormente transportada para o SNC e é depois libertada na fenda sináptica, onde se liga posteriormente aos receptores muscarínicos ou nicotínicos de acetolcolina. Assim sendo, a administração de fármacos que alterem a função colinérgica, faz com que os níveis sinápticos de ACh aumentem pela inibição da ação da acetilcolinesterase ou pela estimulação da libertação de ACh e a resposta dos receptores pós-sinápticos de ACh. (36)

## 6.3 - Hiperfosforilação da proteína Tau

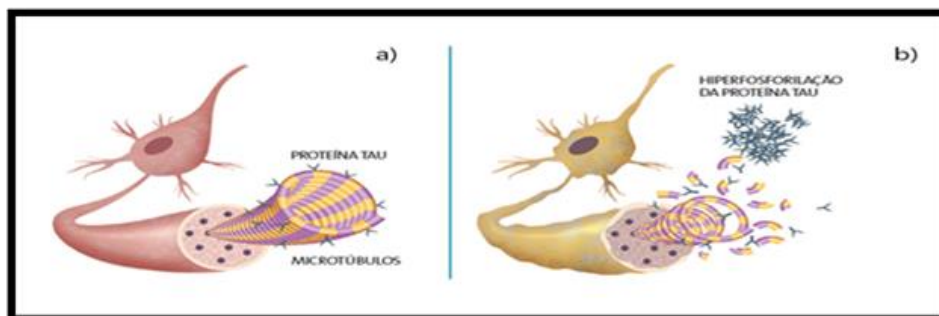
Pensa-se que os ENF, ou tranças neurofibrilares, são formados a partir da desestruturação do citoesqueleto a nível do neurónio, decorrente da hiperfosforilação da proteína Tau. (ver figura 5) (39)

A Tau é uma proteína solúvel, pertence à família de proteínas associadas a microtúbulos, cuja principal função é a estabilizar a estrutura dos microtúbulos. Trata-se de um constituinte normal presente nos neurónios, o qual interage com a tubulina e promove a sua associação nos microtúbulos axonais pela interação com heterodímeros de  $\alpha$  e  $\beta$ -tubulina. A Tau nuclear também tem a função de regular a atividade de transcrição e manter a integridade do DNA /RNA sob condições fisiológicas e de “stress”. (39)(40)

Neste contexto, na DA, a acumulação do péptido A $\beta$  quando se expressa no interior dos neurónios comprometidos, promove uma alteração da fosforilação da proteína Tau (tauopatia), altera por conseguinte a sua solubilidade (torna-se insolúvel), que leva à formação de ENF, causando a rutura da estrutura do citoesqueleto, que por sua vez, desregula as respetivas vias de sinalização (figura 5). Quando as células morrem, estes filamentos juntam-

se como agregados neurofibrilares extracelulares, que apresentam um aspeto microscópico bem característico.(39) (41)

Com a evolução da doença, o processo degenerativo espalha-se para o neocórtex fazendo com que processos cognitivos como a razão, a lógica e a interação social fiquem alterados.(42)



**Figura 5-** Papel da *Tau* nos microtúbulos em que na situação a) a proteína Tau estabiliza os microtúbulos e não se verifica a hiperfosforilação da mesma, mantendo uma função neuronal normal.

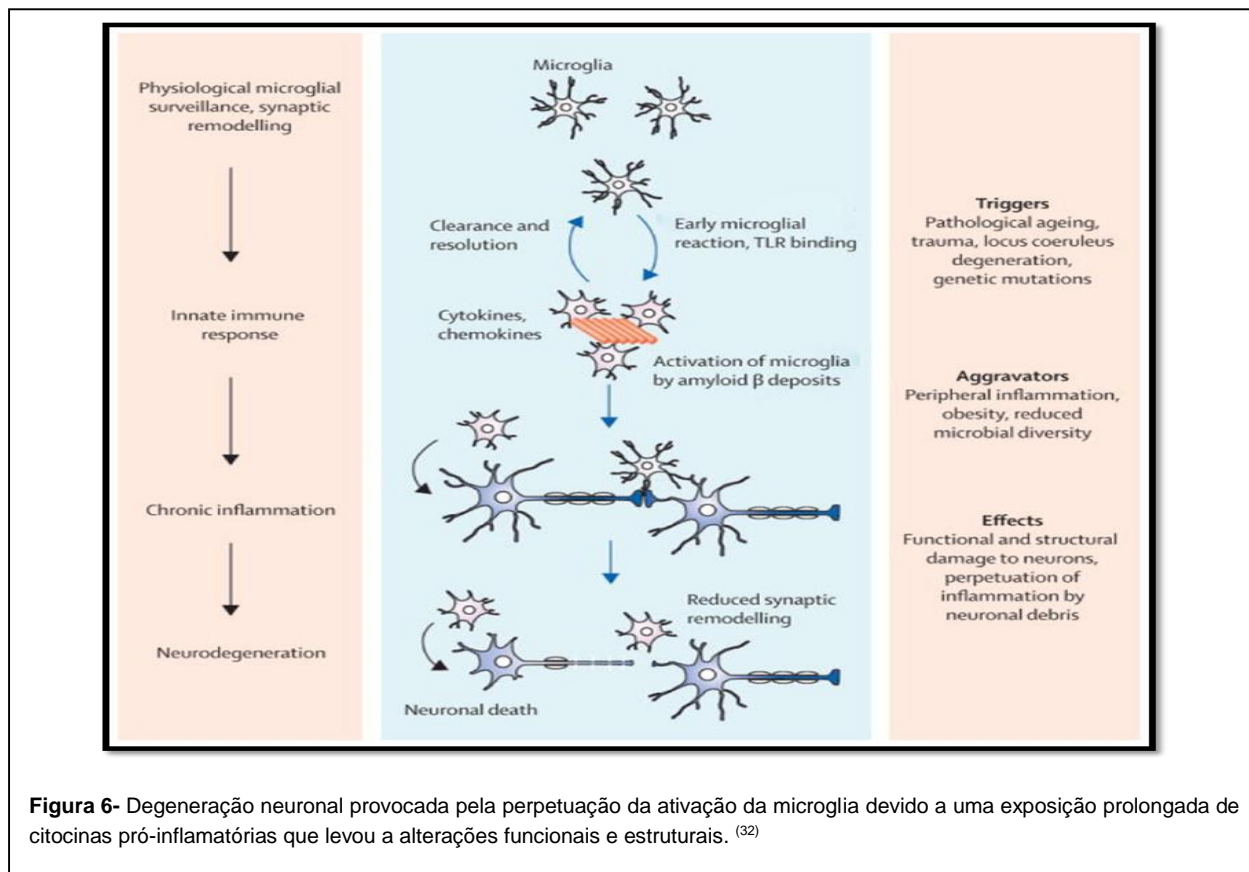
Na situação b) há a formação de tranças neurofibrilares, em que a proteína *Tau* tem defeito e, conseqüentemente, não consegue fixar os microtúbulos, ocorre hiperfosforilação desta com respetiva formação de tranças neurofibrilares, que conseqüentemente conduzem a uma lesão neuronal e, posteriormente, ao aparecimento de DA. <sup>(33)</sup>

## 6.4- Processos inflamatórios

Vários autores sugerem que uma possível causa da patogênese da DA deve-se a uma alteração dos mecanismos imunológicos no cérebro, em que proteínas desdobradas e agregadas se ligam a receptores de reconhecimento de padrões na microglia que desencadeiam uma resposta imune inata, levando a uma libertação de mediadores inflamatórios, que, por sua vez, contribuem para a progressão e gravidade da DA. (43)

A neuroinflamação pode ocorrer por uma interação complexa entre as células da microglia, astrócitos e neurónios.(39)

A microglia também desempenha um papel crítico na DA e nas Tauopatias. As células microgliais apresentam a capacidade de detetar e eliminar neurónios apoptóticos por fagocitose, mas essa capacidade é consideravelmente diminuída quando se encontra num contexto pró-inflamatório. Estas células podem ser ativadas por A $\beta$ , pesticidas, vírus, poluição, partículas de células danificadas e citocinas pró-inflamatórias, o que por consequente leva à estimulação, produção e libertação de fatores citotóxicos, citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas como espécies reativas de oxigénio (ROS), fator de necrose tumoral (TNF) - $\alpha$ , óxido nítrico (NO), interleucina (IL) e algumas enzimas. (40) (44)



A morte neuronal ocorre ativando cada vez mais microglia e destruindo por conseguinte uma maior quantidade de neurónios (figura 6).(43)

## 6.5- “stress” oxidativo

As mitocôndrias são organelos essenciais à homeostase celular. Têm a função de produzir energia, manter o nível homeostático de espécies reativas de oxigênio (ROS) e cálcio e ainda de coordenar a morte celular por apoptose.(43)(44)

A oxidação pode ser destrutiva para quaisquer estruturas cujos componentes possam ser oxidados. A estrutura e os elementos que fazem parte das células, incluindo membranas, organelos e DNA podem ser oxidados e conseqüentemente perdem a sua integridade estrutural e função fisiológica.(45)

Baixas concentrações dos antioxidantes endógenos, elevada concentração de ácidos gordos poliinsaturados (PUFAs) fazem com que o cérebro seja um alvo suscetível à peroxidação lipídica, que danifica as membranas neuronais afetando o funcionamento celular. Estudos referem que a peroxidação lipídica produz aldeídos eletrofílicos altamente reativos, como malondialdeído (MDA), 4-hidroxi-2-nonenal (HNE) e acroleína, que se encontram em elevadas concentrações no cérebro com DA.(44)

A proteína  $\beta$  amilóide (PBA) interage com as proteínas mitocondriais que, por sua vez, alteram a estrutura membranar contribuindo para a diminuição da fosforilação oxidativa. Isto contribui para o aumento da vulnerabilidade a tóxicos e indução de mutações de DNA/RNA que, por conseguinte, levam à alteração da homeostasia do cálcio e induzem à apoptose, perturbando, desta forma, toda a dinâmica mitocondrial, sendo que, o aumento do PBA leva à apoptose nas áreas afetadas.(44)

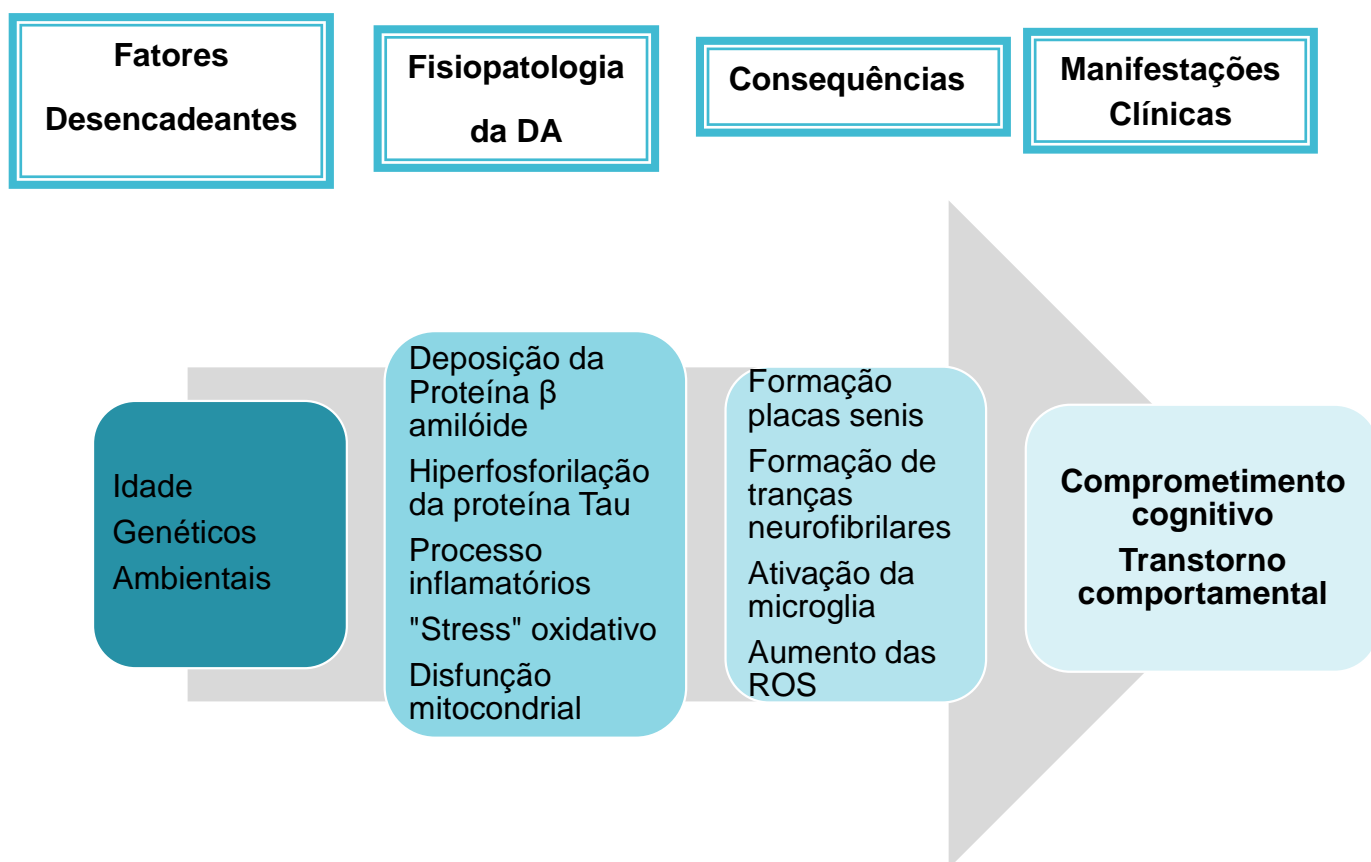
Com o envelhecimento há também a deposição de alguns iões metálicos, como por exemplo, ferro, zinco e cobre no cérebro, esta acumulação contribui para a fisiopatologia da DA, uma vez que, o PBA aumenta a produção de ROS e de espécies reativas de nitrogénio (RNS) – processos que são intensificados pela presença dos iões metálicos que comprometem o processo metabólico de eliminação de ROS e RNS.(46)

## 6.6- Disfunção mitocondrial

A disfunção mitocondrial promove uma diminuição do metabolismo energético que, por sua vez, afeta negativamente todas as funções celulares levando a uma produção excessiva de ROS e conseqüentemente, um aumento do “stress” oxidativo cujos mecanismos de compensação estão descontrolados.(45)

O processo patológico que produz a disfunção mitocondrial poderá estar relacionado com envelhecimento do indivíduo, devido a mutações do DNA mitocondrial transmitidas por via materna ou mutações genéticas espontâneas ou por outro lado, com a hipoperfusão cerebrovascular associada ao início da disfunção mitocondrial.(6) (44)

Constata-se que, hoje em dia, embora existam várias hipóteses estudadas na comunidade científica, o conhecimento disponível sobre este assunto ainda é insuficiente o que, por sua vez, limita o desenvolvimento de soluções terapêuticas eficazes.



**Figura 7-** Esquema da sequência de eventos com base na fisiopatologia da DA, desde dos fatores desencadeantes às manifestações clínicas.

## 7 - Epidemiologia da doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é conhecida desde há muito tempo, razão pela qual a hipótese de que a demência nas pessoas idosas sempre existiu. Esta hipótese é sustentada em livros escritos num passado remoto, como é o caso da Bíblia, em que se refere o seguinte: “*Meu filho, vem em ajuda de teu pai na sua velhice, não lhe dêes desgosto durante a sua vida. Mesmo se o seu espírito enfraquece, sê indulgente, não o desprezes, tu que estás em plena força*” (Eclesiastes.3. 13, Bíblia Osty, 1973, p.1044). O enfraquecimento da memória ligado ao envelhecimento é por outro lado evocado no papiro de Ebers, redigido no Vale do Nilo, no Egito.(3)

A origem do nome desta patologia deve-se ao Doutor Alois Alzheimer (1864-1915), psiquiatra e neuropatologista alemão, uma vez que foi o primeiro a identificar e analisar o cérebro de pessoas que apresentavam sintomas e características neuropatológicas. Esse exame foi possível devido ao recurso de novas técnicas, nomeadamente de coloração. Posteriormente, Alois juntamente com o colega Emil Kraepelin descreveram esta doença, através de um exame ao cérebro de uma mulher de 56 anos, falecida após a perda progressiva das suas faculdades mentais. Os autores do estudo fizeram uma importante associação entre as lesões cerebrais observadas na autópsia e o comportamento anormal dessa utente.(3) Observaram ainda duas lesões anormais características desta doença: a presença de placa senil e a degenerescência neurofibrilar responsáveis pela perda irreversível e sucessiva dos neurónios, fazendo com que o cérebro deixe de funcionar resultando por conseguinte numa demência progressiva e inconvertível. (9)

Em 1976 Daves e Bowen observaram uma diminuição da concentração da uma enzima, a colina acetiltransferase, fundamental para o metabolismo da acetilcolina. Este neurotransmissor tem como função a transmissão de mensagens entre neurónios. (3)

A doença de Alzheimer é considerada um flagelo a nível mundial, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS). Estima-se que em todo o mundo existam 47.5 milhões de indivíduos com demência, valor que pode aumentar para 75.6 milhões em 2030 e quase triplicar em 2050 para os 135.5 milhões. A DA assume, portanto, um lugar de destaque, representando cerca de 60 a 70% de todos os casos de demência.(3)

Em Portugal, os estudos publicados sobre a epidemiologia da DA são diminutos, mas sabe-se que o nosso país encontra-se a largos anos num envelhecimento demográfico. Vários são os fatores responsáveis pela atual estrutura demográfica, nomeadamente: redução tanto da mortalidade como da natalidade, aumento da esperança média de vida, devido aos avanços tecnológicos da medicina a nível mundial, mas não menos importante devido também à valorização de medidas preventivas, como a toma de suplementos, melhores meios para

manter uma melhor qualidade de vida, prática de atividade física, alimentação saudável, etc. A par das alterações na saúde pública, possui-se hoje em dia meios melhores e mais sofisticados, que respondem às necessidades da população no que concerne ao diagnóstico e tratamento.

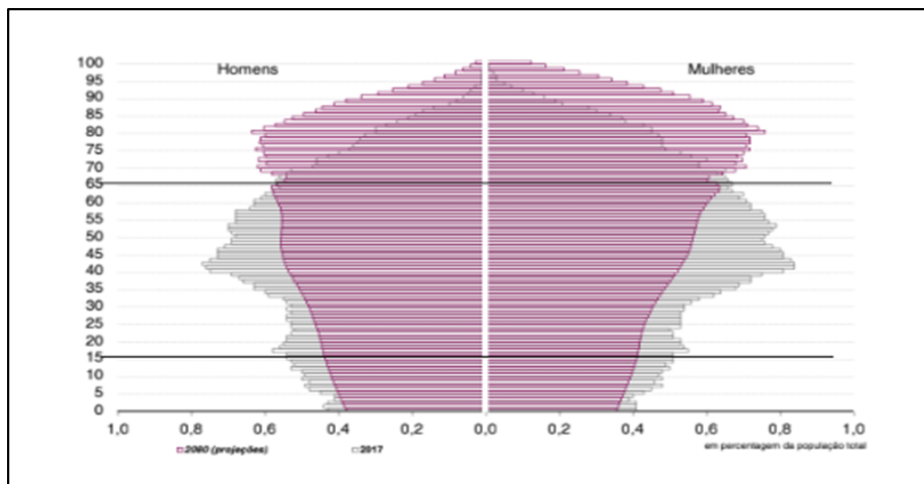
Os mais recentes dados epidemiológicos indicam que, segundo os valores percentuais, em 2017, a população residente em Portugal era composta por 13,8% de jovens, 64,7% de pessoas em idade ativa e 21,5% de idosos. Relativamente ao período entre 2012 a 2017, verificou-se que a proporção de jovens teve um decréscimo de 14,8% para 13,8%. Tal situação também se verificou em relação ao número de indivíduos em idade ativa, que passou de 65,8% para 64,7%. Todavia, a percentagem de idosos teve um aumento de 19,4% para 21,5%, sendo este último um dado que abrange igualmente todas as regiões do nosso País. (ver tabela 1)(47)

**Tabela 1-** População Portuguesa residente, distribuída por diferentes grupos etários referente ao período de 2012-2017.(47)

	Portugal	Norte	Centro	A. M. Lisboa	Alentejo	Algarve	R. A. Açores	R. A. Madeira
<b>População dos 0 aos 14 anos de idade (N°)</b>								
2012	1 550 201	535 720	310 487	448 181	101 049	68 943	43 386	42 435
2013	1 521 854	520 775	303 099	447 308	99 171	68 069	42 479	40 953
2014	1 490 241	504 861	294 490	446 751	96 211	67 169	41 481	39 278
2015	1 460 832	489 458	286 949	445 953	93 558	66 629	40 389	37 896
2016	1 442 416	477 792	281 444	448 401	92 050	66 567	39 673	36 489
2017	1 423 896	467 038	275 886	450 480	90 184	66 146	38 802	35 360
<b>População dos 15 aos 64 anos de idade (N°)</b>								
2012	6 904 482	2 493 688	1 477 585	1 823 009	468 668	287 313	171 998	182 221
2013	6 835 604	2 471 127	1 461 752	1 799 138	464 895	284 551	172 692	181 449
2014	6 779 414	2 449 345	1 448 290	1 788 405	457 726	283 196	172 262	180 190
2015	6 739 674	2 431 418	1 443 401	1 779 426	451 611	283 083	172 108	178 627
2016	6 690 517	2 407 352	1 432 077	1 773 328	446 776	281 631	171 650	177 703
2017	6 653 857	2 393 037	1 420 215	1 771 378	442 089	279 377	170 409	177 352
<b>População de 65 e mais anos de idade (N°)</b>								
2012	2 032 606	636 826	510 866	547 198	178 982	88 134	32 165	38 435
2013	2 069 843	652 293	516 313	561 079	179 240	89 738	32 269	38 911
2014	2 105 167	667 579	521 212	574 012	179 433	91 103	32 610	39 218
2015	2 140 824	682 902	526 014	587 299	179 222	92 217	33 269	39 901
2016	2 176 640	699 431	530 413	599 620	179 261	93 271	33 960	40 684
2017	2 213 274	716 130	535 245	611 821	179 677	94 094	34 651	41 656

Estudos realizados com base nos dados do instituto nacional de estatística sugerem que a projeção do índice de envelhecimento, que compara a população idosa com a população jovem, poderá duplicar entre 2017 e 2080, passando de 155 para 309 idosos por cada 100 jovens (ver figura 8). Com o progressivo envelhecimento demográfico em Portugal,

é expetável que o número de casos de doenças crónicas e de demência venham a aumentar nos próximos anos.(46)



**Figura 8-** Visualização de Pirâmides etárias referente ao nosso País, 2017 (estimativas, cinza) e 2080 (projeções, roxo)(47)

Tendo em conta que Portugal é um dos países mais envelhecidos a nível da Europa, as previsões futuras, levam a um aumento do número de indivíduos com esta patologia, fazendo com que se torne a epidemia deste século. Em paralelo, acresce a necessidade da obrigação de aprender a conviver com este aterrorizador diagnóstico e de cuidar de um doente com DA. Portanto torna-se urgente reconhecer a DA como uma das demências mais prevalentes a nível mundial, dando particular importância na definição de estratégias de tratamento a implementar, bem como, a nível de instituições e cuidadores de indivíduos com DA.

## 8 - Diagnóstico das demências

Quando há uma suspeita de que um indivíduo esteja a desencadear um quadro de demência, existem cinco áreas cognitivas que necessitam de ser estudadas, nomeadamente: a atenção, a memória (tanto a imediata como a tardia) e a aprendizagem de memória, as habilidades viso-espaciais, a linguagem e as funções executivas. Estes critérios encontram-se definidos a nível internacional.(48)

Para efetuar essa avaliação, é necessário recorrer a inúmeros testes e escalas que ajudam no correto diagnóstico. A avaliação do indivíduo passa pelos seguintes procedimentos: (49)

- Examinar os sinais e sintomas; verificar o histórico familiar; as patologias concomitantes (anemia, depressão etc); avaliar a função neurológica, observando o equilíbrio, os sentidos e os reflexos.

- Incluir exames laboratoriais, nomeadamente exames sanguíneos e de urina.(8)(50)

- Realizar exames complementares, nomeadamente, ressonância magnética do cérebro, que tem como propósito observar uma imagem detalhada da estrutura do cérebro. A repetição do exame passado algum tempo permite comparar, observar mudanças/evoluções de estadios, numa determinada parte do cérebro. (26)

- A TAC (Tomografia Axial Computorizada) é também, normalmente, solicitada. Este exame mede a espessura de uma parte do cérebro que se torna rapidamente mais fino em indivíduos que apresentam a doença de Alzheimer. A ressonância magnética (RM) deve ser realizada com a finalidade de excluir outras possibilidades diagnósticas, além de comorbidades. O SPECT (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único) auxilia no diagnóstico de outras demências, como DA, Demência FrontoTemporal, Demência Corpus Lewy e Degeneração córtico-basal.(26)

### 8.1 - Diagnóstico da DA

O diagnóstico da DA é, na maior parte das vezes, realizado numa fase em que já ocorreu algum tipo de manifestação de alguns sintomas, incluindo as alterações cognitivas e não cognitivas inerentes à doença. (ver tabela 2) (6) (7)

O conhecimento abrangente dos diferentes tipos de demências pode ajudar no diagnóstico precoce e promove, deste modo, melhores condições de qualidade de vida para o indivíduo.(7)

**Tabela 2-** Função cognitivas alteradas e respetivos sintomas comportamentais e psicológicos que se encontram alterados quando está presente a DA.(8)

Problemas cognitivos	Sintomas comportamentais e psicológicos
<b>Perda de memória</b>	Inquietação motora (andar sem sentido, perturbações do sono)
<b>Desorientação</b>	Gritar, presença de alucinações.
<b>Dificuldades de comunicação</b>	Agitação, agressão física, depressão e apatia
<b>Dificuldades em reconhecer pessoas e objetos</b>	Delírio (o indivíduo insiste que alguém lhe roubou um determinado objeto, quando foi o próprio que o arrumou, num determinado local).

### **Avaliação de comorbilidades**

O diagnóstico de demências é uma tarefa difícil, principalmente nas fases iniciais, uma vez que os sintomas são semelhantes a outras patologias. As comorbilidades são frequentes, principalmente nos idosos, e podem agravar de um modo rápido o seu estado cognitivo e funcional. Perante a avaliação inicial da suspeita de demência, deve-se fazer exames de forma a descartar diagnósticos diferenciais como o delirium ou a depressão. Delirium é definido como uma síndrome aguda, com características oscilantes e pode ser reversível. Neste caso, o principal domínio cognitivo afetado é a atenção, que pode ser causado por infeções pulmonar, urinária e intestinal ou, por outro lado, devido a uma alteração metabólica derivada de doença renal aguda, administração de determinados fármacos, nomeadamente, as benzodiazepinas e neurolépticos. O diagnóstico diferencial da depressão é fundamental ser efetuado. Neste caso, o neurologista recorre à utilização de uma escala de depressão geriátrica (quadro 1) para auxiliar o correto diagnóstico de depressão. (Ver anexo) É necessário avaliar também a presença de doenças cardiovasculares, infeções, desidratação, possíveis efeitos secundários de medicamentos, incontinência, anorexia, obesidade uma vez que são comorbilidades ou complicações frequentemente observadas nas faixas etárias mais avançadas. De salientar que esta avaliação deve ser realizada tanto durante o diagnóstico, mas também durante a progressão da doença e principalmente quando há uma alteração súbita da cognição ou alterações comportamentais. (7)

### **Avaliação das funções cognitivas**

Quando a DA está presente sabe-se que as funções cognitivas estão alteradas (Ver tabela 2 no anexo 1) e que tendem a evoluir de uma forma lenta e progressiva, durante um longo período de tempo, e conduzir a diferentes alterações comportamentais.(51)

É de salientar que alguns sintomas descritos, anteriormente, nas fases mais avançadas podem surgir em fases iniciais e alguns dos sintomas descritos podem não estar presentes.(8)

É necessário efetuar uma avaliação neuropsicológica, isto é, uma avaliação clínica global de um doente com lesão ou uma disfunção cerebral, útil em casos com demência ou suspeitas de demência, ou casos em que existam queixas de diminuição de memória. Esta abrange uma análise global, que leva em consideração aspectos cognitivos e não-cognitivos do quadro clínico. Para tal, recorre-se a escalas, nomeadamente *mini-mental state examination* (MMSE) de Folstein, constituído por um questionário cujo objetivo é avaliar as funções cognitivas (ver anexo 4), ou a escala de Katz, que permite avaliar a autonomia do idoso para a realização das atividades básicas diárias (ver anexo 5), entre outras.(3) (38)

As questões que podem ser solicitadas para testar habilidades cognitivas incluem: Qual a sua idade? Que horas são? Em que ano estamos? Qual é o nome da cidade em que estamos? Qual a sua data de nascimento? Nomeie o atual presidente da república? Conte por ordem decrescente de 1 a10. (3) (38)

## **8.2 - Biomarcadores de diagnóstico da DA**

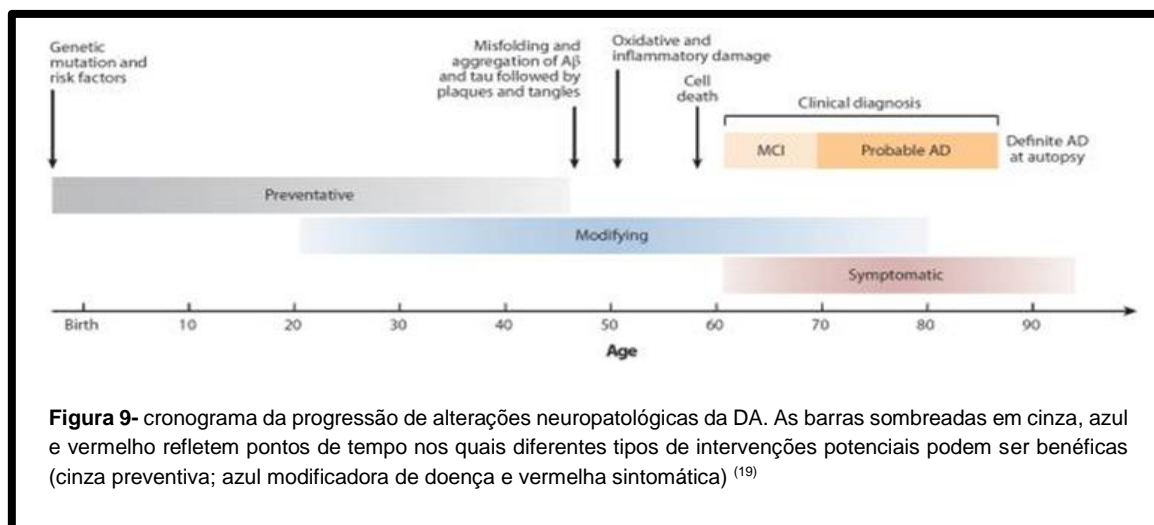
A detecção precoce da doença de Alzheimer é um objetivo importante, sendo mais eficaz nos estadios pré-clínicos e iniciais da doença (figura 9). Para tal, recorre-se a biomarcadores.

Os grupos-alvo que apresentam maior risco de sofrerem DA no futuro podem ser agrupados em:

- (a) Idosos saudáveis, cognitivamente saudáveis que apresentam um acúmulo anormal de amiloide usando medidas Tomografia por Emissão de Positrões (PET) ou CSF;
- (b) Indivíduos com antecedentes genéticos e / ou história familiar de DA;
- (c) Idosos com queixas cognitivas, particularmente no domínio da memória. (25)

Os biomarcadores têm a capacidade para avaliar o risco da doença ou prognóstico. Pode ser usado para diagnóstico de demências ou para monitorizar intervenções terapêuticas. O biomarcador ideal utilizado na avaliação da DA, deverá detectar uma característica fundamental da neuropatologia e ser validado em casos confirmados neuropatologicamente.

(14) O biomarcador utilizado deverá ser confiável, sensível, específico, reprodutível, não-invasivo, simples de efectuar e económico. (14)(26)



Os biomarcadores são geralmente analisados em fluidos corporais, como sangue, urina ou líquido cefalorraquidiano (LCR), e também se pode recorrer a métodos de neuroimagem.(52)

### 8.2.1 - Biomarcadores no plasma

Os biomarcadores sanguíneos poderão adquirir importância no diagnóstico de DA dado serem menos invasivos face à análise de LCR, mais acessíveis, mais simples de efectuar e mais económicos comparativamente com os métodos de imagem.(31) (51)

Os biomarcadores plasmáticos da DA compreendem apenas proteínas pequenas ou lipofílicas e proteínas transportadas por transportadores capazes de atravessar a BHE. Na DA familiar e no síndrome de Down apresentam triplicação da APP, os níveis no plasma são elevados. Na DA esporádica, os estudos foram inconclusivos, provavelmente devido à variabilidade no tempo de colheita das amostras entre os estudos, ao uso de diferentes anticorpos para detectar A $\beta$  e à falta de validação de A $\beta$  plasmático como biomarcador de risco para DA.(32)

Os peptídeos A $\beta$ <sub>1-40</sub> e A $\beta$ <sub>1-42</sub> são os dois biomarcadores da DA mais estudados, que podem ser medidos no plasma através de técnicas minimamente invasivas, podem por conseguinte, ser determinados em grandes amostras.(35)

Entre outras moléculas que foram investigadas como biomarcadores plasmáticos para risco de DA, contam-se o colesterol, homocisteína ou proteínas relacionadas à

inflamação, incluindo proteína C-reativa (PCR), IL-1 $\beta$ , TNF. Todavia foram inconsistentes entre os estudos.(32)

### 8.2.2 - Marcadores inflamatórios

Alguns estudos sugerem que o aumento de fatores de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) pode ser um fator de risco para a DA, além de estar relacionado com a progressão da doença. A produção sistêmica de TNF- $\alpha$ , encontra-se associada a um declínio cognitivo em indivíduos com DA leve e grave. (20)

A proteína cinase C (PKC) tem como principal função ajudar a controlar a fosforilação da proteína precursora amilóide (APP) que tem a capacidade de inibir indiretamente uma das enzimas responsáveis pela fosforilação da Tau a glicogénio sintase quinase 3  $\beta$ (GSK-3- $\beta$ ), reduzindo desta forma a produção de agregados de p-Tau, ENF e  $\alpha\beta$ . A PKC encontra-se alterada em fibroblastos e linfócitos do sangue em indivíduos com DA. (33)

A PCR é uma proteína de fase aguda sintetizada pelos hepatócitos quando em contato com citocinas pró-inflamatórias durante processos inflamatórios ou infecciosos. É, portanto, um biomarcador da inflamação aguda, encontrando-se, no entanto, associada a inflamação crónica e doenças neurodegenerativas presentes em diversas patologias como a doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, acidente vascular cerebral hemorrágico, doença de Alzheimer e doença de Parkinson. A PCR foi claramente reconhecida nas placas senis (SP) de indivíduos com DA recorrendo à imunomarcação, assim sendo, níveis elevados de PCR está associado a um maior risco de desenvolvimento de DA.(53)

### 8.2.3 - Biomarcadores no líquido cefalorraquidiano

Devido ao transporte de proteínas entre o cérebro e o líquido cefalorraquidiano (LCR), os níveis de A $\beta$ <sub>1-42</sub>, proteínas Tau total (t-tau) e Tau fosforilada (p-Tau) no LCR refletem os processos metabólicos no cérebro e podem ser usados para auxiliar no diagnóstico da DA num estadio inicial da doença. Na DA, os níveis de A $\beta$ <sub>1-42</sub> no LCR estão diminuídos enquanto t-Tau ou p-Tau estão aumentados em comparação com indivíduos cognitivamente normais. (32)

Para além da acumulação de A $\beta$ <sub>42</sub>, a DA pode também ser iniciada não apenas pela produção excessiva deste péptido, mas pode também ser causada por alterações nos mecanismos fisiológicos de clearance ou drenagem destes péptidos do cérebro. A drenagem é efetuada pela micróglia, astrócitos e macrófagos, que fagocitam os péptidos e drenam-nos para os espaços perivasculares. Quanto maior a idade do indivíduo, menores são os níveis

de A  $\beta_{42}$  no LCR. A relação Tau/  $\alpha\beta_{42}$  no LCR poderia prever o desenvolvimento da doença no futuro em adultos normais.(31)(53)

Há também evidências de vários estudos de que os biomarcadores do LCR também podem ser úteis para prever quais indivíduos normais assintomáticos podem estar em risco de desenvolver MCI e demência no futuro. (53)

Esta técnica apresenta algumas desvantagens, nomeadamente, é dispendiosa, o conteúdo proteico é menor no líquido cefalorraquidiano do que no soro. Verificou-se ainda em vários estudos, grandes variações inter e intralaboratórios, as quais podem levar a sérias consequências, uma vez que resultados obtidos em laboratórios diferentes não podem ser diretamente comparados, mesmo usando o mesmo kit. Esta situação dificulta a realização e a interpretação de estudos longitudinais, sendo necessário haver um protocolo para que todos tenham conhecimento para a correta utilização do kit, seguindo todo o procedimento das amostras.(54)

#### **8.2.4 - Biomarcadores de imagem**

A neuroimagem atualmente tem um papel relevante no processo de diagnóstico de demências, aumentando a consistência do diagnóstico clínico. A atrofia no hipocampo está associada a um declínio da função da memória e aumento do risco de DA. No entanto, nenhuma dessas alterações é específica da DA, ocorrendo também noutras patologias neurodegenerativas, bem como, no envelhecimento normal. (52)

Os biomarcadores de imagem mais utilizados no diagnóstico de DA são: a Ressonância Magnética (RM) e Tomografia Computadorizada (TC) para avaliar a informação estrutural do cérebro, e ainda para avaliar a parte funcional do cérebro pode-se recorrer a técnicas isotópicas, como Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) e Tomografia por Emissão de Positrões (PET).(55)

Os dois tipos de neuroimagem mais frequentemente utilizados como biomarcadores da DA, são a ressonância magnética e a tomografia de emissão de positrões.(54)

#### **Avaliação estrutural do cérebro**

A neuroimagem estrutural (TC ou RM) é utilizada no diagnóstico de demências, assim como, para excluir causas tratáveis e reversíveis, como por exemplo, neoplasias e hidrocefalia, patologias que podem ser tratadas cirurgicamente e é também importante na investigação sobre a patologia da DA.(51)

#### **8.2.4.1 - Ressonância magnética**

A imagem de ressonância magnética (RM) é baseada em desenhos probabilísticos prévios de regiões de interesse (regions of interests-ROI), sendo um exame extremamente útil para detetar lesões no cérebro, atendendo a que essas regiões representam áreas cerebrais que devem ser analisadas. Na DA, a atrofia cerebral e a dilatação ventricular são as maiores alterações observadas neste exame.(18)

A ressonância magnética funcional (fMRI) mede a atividade cerebral durante a realização de uma tarefa cognitiva, sensorial, motora ou em repouso, medindo o fluxo sanguíneo e os níveis de oxigénio no sangue. Neste caso, a atividade cerebral é avaliada segundo mudanças no fluxo sanguíneo e na oxigenação.(26)

Vários estudos utilizam biomarcadores estruturais de RM, uma vez que, possuem um poder de diagnóstico discriminativo, prático e reproduzível, permite localizar um padrão de atrofia característico da DA de estadió precoce, permite também monitorizar alterações ao longo do tempo. Contudo, apresenta como contraindicações indivíduos portadores de pacemaker e indivíduos que sofram de claustrofobia acentuada.(32)

#### **8.2.4.2 - Tomografia computadorizada**

Na tomografia computadorizada (TC) uma fonte de raios X e um detector de raios X giram em torno do indivíduo. Nos “scanners”, o detector de raios X geralmente tem quatro a 64 ou mais linhas de sensores que registam os raios X que passam pelo corpo. Os dados dos sensores representam uma série de imagens de raios X tiradas de vários ângulos de todo o corpo. As imagens são enviadas para o computador. (51)

A TC funciona como alternativa para os casos em que a ressonância magnética está contraindicada. Esta técnica é importante no diagnóstico de DA, por permitir visualizar alterações do cérebro como atrofia, tamanho do cérebro e ampliação dos ventrículos.(51)

#### **Avaliação funcional do cérebro**

Os aspectos funcionais da neuroimagem, muitas vezes acrescentam informações úteis para o diagnóstico de demências. O SPECT e o PET são os mais utilizados tanto no diagnóstico de demência, como complemento de imagem estrutural em casos de diagnóstico diferencial difícil. (53)

### 8.2.4.3 - Tomografia de emissão de positrões

O PET (positron emission tomography) é outro biomarcador muito utilizado na avaliação de DA, que produz imagens tridimensionais. Nesta técnica, uma substância que o organismo metaboliza, como por exemplo a glicose, é radiomarcada por um radionúcleo, em que este é um átomo que liberta partículas com carga positiva de radiação, chamadas positrões. Assim, quanto mais ativo for o tecido, maior será a sua radiação (por exemplo, quanto mais glicose o tecido utilizar, mais radiação aparece). Este exame pode ser utilizado no diagnóstico de DA, cuja avaliação deve-se ao metabolismo cerebral da glicose, bem como na deposição da proteína beta-amiloide e proteína Tau.(26)

Estudos de imagem com PET replicaram a disseminação da Tau patológica ao longo da doença e observaram uma correlação positiva entre agregados Tau e o declínio cognitivo, sugerindo uma função tóxica da Tau insolúvel.(40)

A primeira sonda de imagem específica para amiloide que foi desenvolvida é o composto B de Pittsburgh (PIB), este que se liga, seletivamente, às placas A $\beta$  corticais, demonstrou correlação positiva com o diagnóstico de DA, placas amilóides fibrilares na autópsia. No entanto, há retenção substancial de PIB noutros indivíduos não dementes. Neste caso, este método apresenta elevada sensibilidade (94%), mas baixa especificidade (73–78%) para o diagnóstico de demência.(32) Como alternativa ao PIB, produziu-se Florbetaben ( $^{18}\text{F}$ -BAY94-9172) e Florbetapir ( $^{18}\text{F}$  AV-45), que são agentes de imagem amiloide com perfis de ligação semelhantes, que apresentam um tempo de semi-vida maior e permitem diferenciar a DA de outras demências, sendo que apresentam uma maior sensibilidade e especificidade. (26) (32)

É uma técnica que apresenta inúmeras vantagens: é bastante útil para entender a patogénese da DA, fazer um diagnóstico correto e monitorizar a progressão da patologia e a eficácia da terapêutica, as imagens produzidas têm a capacidade de ilustrar diferentes níveis de atividade, com diferentes intensidades de cores, fornecem informações sobre o funcionamento de um tecido, podem identificar tecidos anormais, que podem ser mais ou menos ativos que os tecidos normais, permite detetar DA numa fase latente ou assintomática, é um procedimento não invasivo, altamente preciso no diagnóstico desta patologia. (18)

O fato de ser um exame dispendioso, não permitir visualizar detalhes anatómicos e estruturais de tecidos ou órgãos, como comparativamente com a tomografia computadorizada ou imagem por ressonância magnética (RM), são algumas desvantagens desta técnica. (26)

**Tabela 3-** Vantagens e desvantagens dos biomarcadores utilizados no diagnóstico da DA.(52)

Biomarcadores	Vantagens	Desvantagens
Biomarcadores do líquido cefalorraquidiano	Alta sensibilidade e especificidade; melhor reflexão dos processos patológicos no cérebro da DA; Utilidade de diagnóstico de DA.	Técnica invasiva, dispendiosa, há variabilidade inter e intra-laboratorial.
Biomarcadores de neuroimagem	Alta sensibilidade e especificidade, método não invasivo, útil no diagnóstico de DA.	Técnicas sofisticadas, dispendiosas.
Biomarcadores de plasma	Técnica pouco invasiva, possível triagem da população saudável.	Baixa sensibilidade e especificidade.
Biomarcadores Genéticos	Excelente para previsão de DA familiar, não invasivo, triagem da população saudável.	Nenhum biomarcador genético disponível para DA esporádica

## 8.3 - Outros exames

### 8.3.1 - Eletroencefalografia (EEG)

Para se realizar este exame, procede-se à colocação de elétrodos no couro cabeludo do indivíduo segundo um protocolo. Estes são posteriormente ligados a um amplificador que aumenta a amplitude do sinal eléctrico, sendo depois convertido num sinal digital através de um sistema de aquisição de dados, para posterior visualização, armazenamento, processamento e análise no computador.(56)

A DA afecta essas diferentes bandas de frequência, sendo que o principal efeito observado é a “desaceleração” do EEG devida ao défice colinérgico.(56)

O EEG é uma ferramenta muito útil no estudo do estado funcional e no diagnóstico de danos e distúrbios a nível cerebral. O seu papel como um marcador clínico precoce da DA tem merecido especial atenção, sendo uma técnica com as seguintes vantagens: por ser um exame de diagnóstico sensível, não invasivo e economicamente acessível. (45)

### 8.3.2 - Exames histológicos

Alguns aspectos fundamentais no diagnóstico patológico da DA é a observação da presença de atrofia cortical, placas neuríticas com predomínio amilóide e emaranhados neurofibrilares com predominância de proteínas Tau podendo ser confirmados via exame histopatológico após a morte. (39)

### 8.3.3 - Testes genéticos

A observação de mutações de genótipos nos genes APOE (apolipoproteína E), APP (proteína precursora do amilóide) e PSEN1 e2 (presenilinas) devem ser consideradas.(3)

O gene apolipoproteína 4 (Apo-E), que se encontra situado no cromossoma 19, não serve como marcador de diagnóstico, uma vez que se trata de um fator de risco, não sendo necessária a sua presença para a ocorrência da doença. Contudo, este gene é responsável por determinadas alterações de proteínas, responsáveis pela inflamação do cérebro. Este gene é uma proteína de ligação a lípidos, apresenta três isoformas codificadas por três alelos, APOE $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 e  $\epsilon$ 4, contudo, apenas o alelo APOE- $\epsilon$ 4 está associado a um maior risco de incidência de DA, um menor desempenho cognitivo, (memória) e um comprometimento cognitivo leve (MCI), que pode progredir de MCI para demência. Por sua vez, indivíduos portadores do alelo  $\epsilon$ 2 diminui o risco de DA. (3) (32)(39)

Os testes genéticos podem auxiliar o diagnóstico. O gene APOE $\epsilon$ 4 está associado a uma maior prevalência de desenvolvimento deste tipo de patologia em indivíduos com idade superior de 55 anos, a proteína precursora do amilóide (APP), presenilina 1 (PSEN1) ou presenilina 2 (PSEN2) podem estar envolvidas e encontram-se nos cromossomas 14 e 1 respetivamente (39), que são importantes marcadores para a DA. Contudo estas alterações não são suficientes para explicar a DA, pois vários estudos referem que mutações nestes genes explicam a maior parte dos casos hereditários no aparecimento precoce da DA e são também responsáveis pela formação de placas senis.(3)

Sinais de lesão nos neurónios, como atrofia cortical no hipocampo, podem ser observados em imagens através de ressonância magnética. (39)

- DA Autossómica dominante

Famílias com DA autossómica dominante, também designada por FAD (do inglês, *Familial Alzheimer's Disease*) são caracterizadas por apresentarem pelo menos três indivíduos em duas ou mais gerações.

Este padrão pode por vezes ser dificultado quando as famílias são pouco numerosas, ou quando ocorre morte prematura de vários elementos familiares. Nestes casos, a patologia pode desenvolver-se frequentemente entre os 30-60 anos de idade, a principal causa deve-se a fatores genéticos.

A DA autossómica dominante é uma forma rara de DA, representa cerca de 5% dos casos.(57)

Três genes foram identificados responsáveis pela FAD, quando sofrem mutações, nomeadamente: a PSEN1 no cromossoma 14, a PSEN2 no cromossoma 1 e o gene da proteína precursora amilóide no cromossoma 21.(58)

- DA esporádica

A DA esporádica ou de início tardio, também designada por LOAD (do *inglês Late Onset Alzheimer's Disease*), é a forma mais prevalente de DA. É caracterizada por um caso isolado na família, ou casos separados por mais de três graus de relacionamento. Geralmente manifesta-se tardiamente, após os 60 anos de idade. (57)

Indivíduos com DA e familiares em risco não afetados podem ser seguidos para um aconselhamento neurogenético, após um consentimento informado, tal situação tem apresentado algumas preocupações éticas.(56)

A DA esporádica representa aproximadamente 75% de todos os casos.(56)

- Síndrome de Down

Verificou-se que indivíduos com síndrome de Down, à medida que envelhecem apresentam um maior risco de desenvolver DA, nos quais foi possível observar marcas neuropatológicas semelhantes aos indivíduos que apresentam DA esporádica, e, por conseguinte, levou ao interesse na identificação do gene da proteína precursora amilóide no cromossoma 21. Constatou-se que 3 cópias de APP levam aparecimento da DA. (58)(59)

## 9 - Tratamento da DA

Apesar de décadas de pesquisa, atualmente ainda não existe um tratamento eficaz tanto na progressão da doença como na sua prevenção. A abordagem terapêutica atual deve ser multidisciplinar, envolvendo os diversos sinais e sintomas da doença(60).

Os fármacos até agora aprovados pela FDA (Food and Drug Administration) não tratam apenas as causas implícitas desta patologia e visam a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos portadores da doença, tendo como principal objetivo estabilizar o comprometimento cognitivo, melhorar o comportamento e a realização das atividades diárias, sempre de modo a que a incidência de efeitos secundários não agrave a qualidade de vida do doente. Assim sendo, o tratamento farmacológico da DA pode, de um modo geral, ser direcionado para diversos níveis:(60)(61)

- 1- Terapêutica específica, visa reverter os processos patofisiológicos que conduzem à morte neuronal e à demência;
- 2- Tratamento sintomático, tem como objetivo reparar, parcial ou provisoriamente, as capacidades cognitivas, realização das tarefas diárias e o comportamento;
- 3- Terapêutica complementar, que tem como objetivo o tratamento das manifestações não-cognitivas da demência, nomeadamente, a depressão, a psicose, a agitação psicomotora, a agressividade ou os distúrbios do sono;
- 4- Abordagem profilática, cujo objetivo é atrasar o início da demência ou prevenir o declínio cognitivo.(58)(62)

O médico face ao doente e ao estadió da doença deve elaborar um plano específico e personalizado para cada indivíduo e monitorizar a evolução da doença, de modo a efetuar os respetivos ajustes terapêuticos.

### Medidas gerais

Uma vez que são diversos os fatores que podem agravar a disfunção cognitiva, torna-se essencial identificá-los e removê-los, tanto quanto possível. Desta forma é importante proceder-se a um controlo da dislipidemia, da diabetes, da HTA e tratar ainda as comorbilidades existentes, nomeadamente, a depressão, a manutenção de um estilo de vida ativo e saudável, participando em atividades de lazer e ocupacionais, que estimulem tanto a função cognitiva, como a função motora. As atividades devem ser adaptadas aos interesses do indivíduo e à fase da doença em que se encontra.

É fundamental rever toda a medicação que o indivíduo se encontra a fazer, de forma a avaliar a manutenção ou alteração da mesma. Por exemplo, os fármacos anticolinérgicos devem ser substituídos de modo a não agravar a progressão da doença.(63) Os fármacos anticolinérgicos são frequentemente prescritos para diversas situações, nomeadamente em situações como DA, na úlcera péptica, cólon irritable, alergias, asma, antiepiléticos, incontinência urinária, depressão ou sedação.(64)

### **Medidas específicas**

No que diz respeito aos tratamentos farmacológicos da DA aplicados até ao momento, limitam-se apenas em preservar a capacidade cognitiva e funcional, minimizar os distúrbios comportamentais e retardar a progressão da doença, com a manutenção da qualidade de vida do doente.(62)(27)

## **9.1- Terapêutica medicamentosa existente no mercado para o tratamento DA**

Para os sintomas relacionados com a disfunção cognitiva, são administrados fármacos aprovados para DA. Estes fármacos são aprovados pelo INFARMED, isto é, trata-se da autoridade competente do Ministério da Saúde, a qual apresenta um papel preponderante em várias áreas do medicamento, nomeadamente no que diz respeito à avaliação, autorização, disciplina, inspeção e controlo de produção, distribuição, comercialização e utilização de medicamentos de uso humano em Portugal. Assim, para esta patologia, encontram-se comercializados os seguintes fármacos: Donepezilo, Galantamina, Rivastigmina e Memantina, cujo objetivo é o de retardar a progressão da doença. (63)

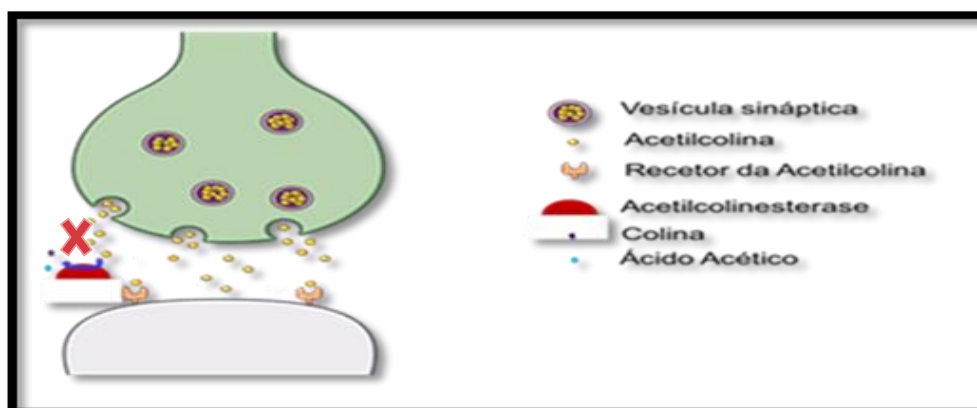
O tratamento preconizado para a DA permite controlar os sintomas das alterações nervosas, comportamentais e do humor. Na medida em que estas manifestações não são específicas da DA, utilizam-se medicamentos não específicos, nomeadamente, antipsicóticos, ansiolíticos e antidepressivos.(65)

### **9.1.1- Inibidores da acetilcolinestraxe**

Segundo a hipótese colinérgica na DA, a redução dos níveis de acetilcolina no cérebro estão especificamente relacionados com o comprometimento cognitivo, uma vez que, a acetilcolina é um dos neurotransmissores utilizados pelos neurónios colinérgicos e encontra-se largamente presente a nível cerebral, este NT liga-se a recetores muscarínicos e

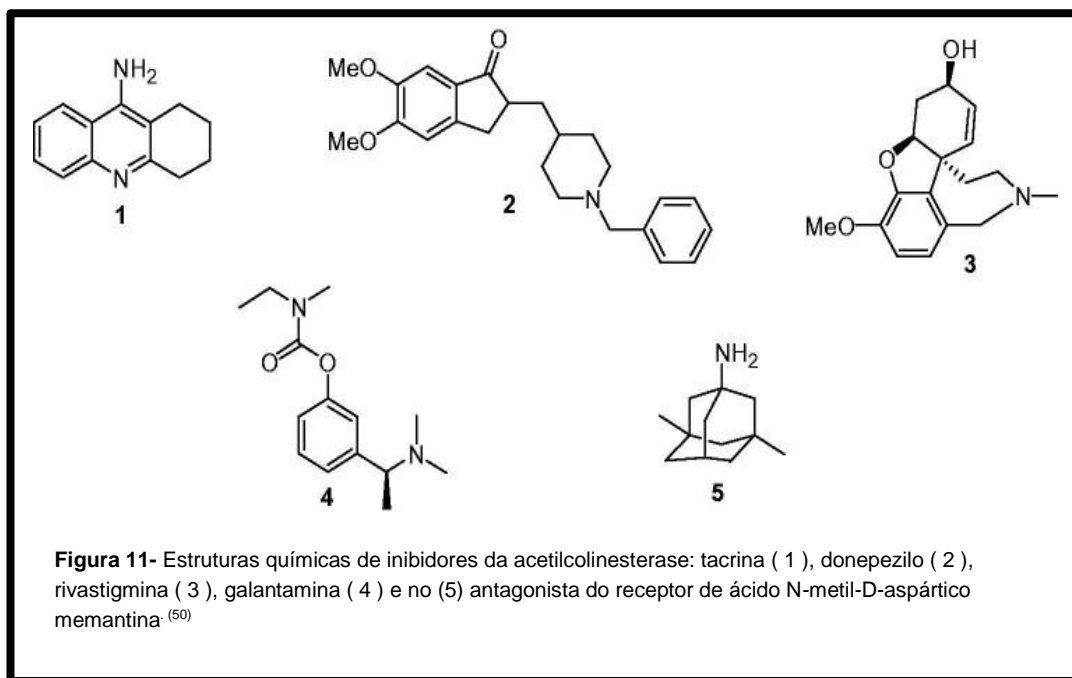
nicotínicos, quando a DA é manifestada, está presente uma perda de neurónios, resultando desta forma uma diminuição generalizada da atividade colinérgica nos tecidos afetados, que é regulada por este neurotransmissor. O sistema colinérgico é responsável por diversos processos fisiológicos como a memória, atenção, sono, resposta a situações de “stress”. (66)

Para o tratamento da DA, uma das opções é o recurso a fármacos inibidores da acetilcolinesterase, uma vez que bloqueiam a enzima acetilcolinesterase, responsável pela destruição da acetilcolina.(67) Desta forma, os fármacos desta classe terapêutica (figura 10) atrasam a degradação da acetilcolina libertada nas fendas sinápticas, fazendo com que aumentem os níveis de acetilcolina, promovendo a restauração do NT colinérgico, por conseguinte, leva a um acréscimo da comunicação entre as células nervosas o que, por sua vez, melhora parcialmente os sintomas a nível cognitivo. Pode-se observar, na figura 10, o esquema representativo do mecanismo de ação desta classe terapêutica. Atualmente os efeitos farmacológicos dos fármacos desta classe terapêutica, apenas apresentam efeitos positivos durante cerca de 1 a 3 anos e não evitam a progressão da DA. (50) (68)



**Figura 10-** Esquema representativo do mecanismo de ação dos fármacos inibidores da acetilcolinesterase.

Os fármacos anticolinérgicos, tacrina, donepezilo, galantamina e rivastigmina, estão indicados para o controlo da sintomatologia da DA e são utilizados na DA leve a moderada ver figura 11 (68)



### a) Tacrina

A tacrina foi o primeiro inibidor da acetilcolinesterase (AChE) aprovado pela FDA em 1993 para o tratamento da DA. Foi amplamente utilizada até ter sido descontinuada devido aos seus efeitos secundários associados, tanto a nível colinérgico, como hepatotóxico, bem como devido à necessidade de uma administração quatro vezes ao dia resultante do curto tempo de semi-vida. Os ensaios com este fármaco mostraram melhorias ao nível da memória e cognição em cerca de 40% dos doentes, porém, não melhoraram a qualidade de vida do indivíduo com DA, porque não se observaram melhorias a nível funcional. (42)(69)

Atendendo ao tempo de semi-vida curto deste fármaco (tabela 4), a progressão posológica não deve ser repentina, de forma a evitar os efeitos secundários relacionados com a ação colinérgica, nomeadamente as náuseas, os vômitos, as dores gastrointestinais, a diarreia, as câimbras etc.(9)

Apesar deste fármaco ter sido descontinuado, houve especial interesse na produção de compostos híbridos ou com utilização em terapias multi-alvos.(70)

Em substituição, passaram a ser usados o donepezilo, galantamina e a rivastigmina, fármacos com uma incidência de efeitos secundários inferior e maior semi-vida plasmática.(63)

### **b) Donepezilo**

O donepezilo é um inibidor reversível e seletivo da enzima acetilcolinesterase (figura 10), que reduz a hidrólise da acetilcolina, existente na fenda sinática, evitando a sua inativação, aumentando desta forma os níveis de acetilcolina na fenda sináptica. Assim, promove a diminuição do défice colinérgico característico da DA. Para exercer o seu efeito inibitório sobre a enzima acetilcolinesterase, a molécula acomoda-se no centro ativo da enzima através de uma conformação prolongada. (tabela 4) (63)

Apresenta inúmeras vantagens da sua utilização, a nível das características farmacocinéticas:

Tem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, logo apresenta uma boa distribuição periférica, chegando ao cérebro numa concentração cerca de 6 a 7 vezes maior do que a do plasma. Por este motivo é considerado um inibidor de ação central, por outro lado, o facto da semi-vida plasmática deste fármaco ser significativamente longa (7h) permite uma administração única. (ver tabela 4).(60) Este fármaco encontra-se disponível em comprimidos, nas dosagens de 5 mg ou 10 mg, as doses devem ser tituladas ao longo de 1 mês até se atingir a dose de 10 mg por dia, à noite, como manutenção. (60) A utilização deste fármaco, quando utilizado no tratamento de sintomas de DA ligeira a moderadamente grave, tem demonstrado benefícios ao nível da função cognitiva, na capacidade de realização de atividades da vida diária e estado clínico global com melhoria da qualidade de vida.(71)(63)

### **c) Galantamina**

A galantamina é um dos fármacos inibidores da acetilcolinesterase, utilizado no tratamento da DA. (60) (ver tabela 2)

Relativamente às características deste fármaco, pode-se constatar que é dotado de um tempo de semi-vida plasmática de 7 horas, é metabolizado pelo fígado, pelo que utiliza a via do citocromo P-450, é extremamente importante ter em conta possíveis interações medicamentosas que possam ocorrer com a utilização de outros fármacos que utilizam a mesma via de excreção, pode, contudo, ser excretada por via renal. Uma diferença da galantamina em comparação com outros IChEs é que esta tem ação moduladora sobre os receptores nicotínicos. (42)(72)

A formulação da galantamina de libertação prolongada, apresenta inúmeras vantagens: toma única de 16 ou 24 mg, é segura, eficaz para o tratamento da DA leve a

moderada e está ainda associada a menor incidência de náuseas e vômitos, melhorando assim a adesão à terapêutica. (ver tabela 4) (42)

#### d) Rivastigmina

A rivastigmina pertence a uma classe de fármacos designada inibidores da acetilcolinesterase. Ao contrário do que acontece com o donepezilo, a rivastigmina inibe tanto a butilcolinesterase (BChE) como a acetilcolinesterase (AChE), ou seja, trata-se de um inibidor pseudo-irreversível da AChE e BChE de duração intermédia. Esta inibição simultânea pode representar benefícios adicionais ao tratamento, já que a BChE pode estar aumentada nas fases mais avançadas da demência. De salientar que a rivastigmina é o único fármaco desta classe terapêutica em que a eliminação é exclusivamente por via renal e portanto, sem risco de hepatotoxicidade e dotado de um tempo de semi-vida curto (1-2h). (Ver tabela 4 e figura 10)(60)

Atualmente, este fármaco encontra-se disponível em diferentes fórmulas farmacêuticas nomeadamente: oral e transdérmica. Esta última apresenta algumas vantagens, nomeadamente a posologia: é aplicado na pele uma única vez ao dia e a libertação do princípio ativo é absorvido ao longo do dia (24h), impedindo assim que haja flutuação da concentração do fármaco no organismo; pode ser colocado em qualquer parte do corpo; possui elevada tolerabilidade a nível tópico; e apresenta menos efeitos secundários, especialmente a nível gastrointestinal. (tabela 4)

**Tabela 4** – Comparação dos diferentes fármacos inibidores da acetilcolinesterase (73)

Características	Tacrina	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina
<b>T1/2</b>	Curto (3-4 h)	Intermédio (7 h)	Curto(1-2 h)	Intermédio(7 h)
<b>Selectividade cerebral</b>	-	+	+	+
<b>Tipo de inibição da colinesterase</b>	Reversível	Reversível	Pseudo-irreversível	Reversível
<b>Enzimas inibidas</b>	AchE, BuhE	AchE	AchE, BuhE	AchE
<b>Formulações disponíveis</b>	Descontinuado	Cp revestidos por película e orodispersíveis	Cáp; Solução oral e adesivo transdérmico	Cp revestidos; Cáp de libertação prolongada

As reações adversas mais comuns nesta classe farmacológica incluem: cefaleias, dores generalizadas, fadiga, náuseas, vômitos, anorexia, câibras, insônia e depressão. De salientar que este tipo de terapêutica deve ser avaliada e monitorizada em indivíduos que apresentem bradicardia, uma vez que, estes fármacos aumentam o risco de síncope e tonturas e ainda, este tipo de terapêutica não deve ser suspensa bruscamente devido ao risco associado de induzir uma deterioração da função cognitiva. (23)

### 9.1.2 - Antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato

Os antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato é outra estratégia aplicada atualmente no tratamento da DA.

A memantina pertence a um grupo de fármacos denominados antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) não competitivo, atuam ao nível do neurotransmissor glutamato, em que este se trata de um NT do tipo excitatório a nível cerebral, e encontra-se presente em concentrações elevadas em indivíduos com DA. A memantina bloqueia o glutamato e evita a entrada excessiva de cálcio, que causa danos celulares no SNC. (ver figura 10)

A Memantina está indicada para pessoas com doença de Alzheimer nas fases moderadamente grave e grave. É um fármaco dotado de elevada segurança e tolerabilidade, apresentando uma boa margem terapêutica. Outra vantagem da memantina é que interage apenas com o canal quando é ativado, especialmente quando se encontra uma concentração elevada de glutamato na fenda sináptica, como acontece na DA. (27) (67)

Vários estudos pré-clínicos relataram que a memantina leva a uma redução nos níveis cerebrais de A $\beta$  ou tem a capacidade de reduzir a carga de placa amilóide em modelos pré-clínicos em ratos com DA, o que contribui para a melhoria da memória.(74)

A memantina aumenta a autonomia da realização das atividades diárias, como por exemplo, na capacidade de se levantar, de se mover, de forma independente, tomar banho, vestir-se, orientar-se no espaço, realizar atividades em grupos e interessar-se por “hobbies”. (27)

A memantina está indicada no tratamento sintomático da DA moderada a severa, diminuindo a severidade da sintomatologia e melhora periodicamente o comprometimento cognitivo, pode ser tomada isoladamente ou em associação com um inibidor da acetilcolinestrerase, frequentemente também é prescrito em simultâneo outros fármacos, nomeadamente, antidepressivos, antipsicóticos para auxiliar os sintomas comportamentais.

### 9.1.3- Agentes quelantes na DA

A homeostase de íons metálicos endógenos anormal é uma característica chave de inúmeras doenças neurodegenerativas.(75)

Alguns estudos demonstraram alterações da homeostasia de biometálicos no cérebro, sendo considerado que este é um fator preponderante na patogenia DA. Observou-se que os metais como o zinco, o cobre e o ferro, encontram-se no cérebro dos doentes com DA numa concentração 3-7 vezes superior quando, comparados com indivíduos saudáveis. Os estudos pós-morte demonstraram que nos cérebros dos doentes com DA estes biometálicos, com atividade redox, surgem tanto ligados como concentrados à volta das placas amiloides. (32) (61)

Estes metais apresentam a capacidade de produzir espécies reativas de oxigénio (EROs) como radicais hidroxilo e peróxido de hidrogénio, formando conseqüentemente fibras amilóides tóxicas, em que a defesa antioxidante celular encontra-se em minoria, ou seja, a agregação desses metais é maior face à sua eliminação. Desta forma, analisou-se a possibilidade de recorrer à utilização de terapia quelante de metais para o tratamento da DA. Porém, existem algumas limitações à sua utilização, uma vez que, a maioria dos quelantes não possui a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE) devido à presença de grupos polares na sua estrutura. A maioria também não mostra especificidade e afinidade para os íons metálicos complexados com A $\beta$ , levando à quelação indiscriminada de vários biometais que por sua vez, leva ao aparecimento de efeitos adversos, devido à utilização prolongada desses compostos.(36)

A desferroxiamina (DFO) é um agente quelante utilizado no tratamento da hemocromatose, doença caracterizada pelo excesso de ferro, e que, em testes clínicos, demonstrou a capacidade de impedir a progressão da DA devido à quelação e eliminação de Fe<sup>3+</sup> do cérebro. Porém por possuir um elevado peso molecular e apresentar características hidrofílicas, a DFO não consegue atravessar a BHE, no entanto tem apresentado resultados positivos quando a sua administração é feita por via subcutânea de longa duração.(36)

A deferiprona é um agente quelante de ferro e alumínio, de efeito moderado, utilizado para o tratamento da talassémia. O fato de ser uma molécula pequena e ser lipofílica, faz com que seja ligeiramente tóxica quando administrada oralmente. Contudo, a facilidade com que este composto atravessa a BHE, permite que elimine rapidamente o ferro de pools intracelulares, sendo interessante no contexto da DA. Vários estudos encontram-se em desenvolvimento para a utilização de deferiprona como estratégia de tratamento utilizando como ligante dirigido multi-alvo, para o tratamento da DA.(36)(70)

## 9.2 - Terapêutica medicamentosa para o tratamento das alterações comportamentais

A maioria dos doentes com DA apresenta alterações comportamentais revelando ansiedade, alguma agitação, tristeza ou apatia durante o curso da doença, o que se torna problemático por originar sofrimento tanto para o próprio doente como para o cuidador. De modo a controlar esses sintomas, muitas das vezes há a prescrição de fármacos neurolépticos, ansiolíticos, fármacos utilizados na perturbação do sono e anti-depressivos. (27)

### 9.2.1- Fármacos Neurolépticos ou antipsicóticos

Alterações da personalidade, distúrbios do humor e psicose são sintomas permanentemente observados em indivíduos com DA, derivado a um declínio cognitivo e funcional. (27)

Os fenómenos de natureza psicótica, normalmente, manifestam-se na fase tardia da DA, cujas alterações manifestadas são de natureza comportamental, nomeadamente: agitação, agressividade, alucinações, perturbações de identificação e oposição ao que lhe é solicitado.(3)(18)

Os fármacos antipsicóticos, são utilizados no tratamento de diversas patologias, nomeadamente, na esquizofrenia, em psicoses orgânicas, fase maníaca da doença maníaco-depressiva, e outras patologias de tipo idiopático que cruzam com sintomatologia de tipo psicótico, como doença de Huntington (uma doença degenerativa do SNC), causada pela perda de células numa parte do cérebro, que afeta a capacidade cognitiva, o equilíbrio emocional e a motricidade.(76) Na DA, estes fármacos ajudam a melhorar determinados comportamentos agressivos, nomeadamente: o morder o cuidador ou a uma pessoa que esteja próxima; arranhar outros indivíduos; gritar; bater etc.(3)

Os fármacos antipsicóticos são usualmente classificados segundo a sua estrutura molecular. Por conseguinte, existem fármacos antipsicóticos tricíclicos ou "típicos" e antipsicóticos heterocíclicos ou "atípicos". (6) (18)

Os antipsicóticos típicos, tal como o haloperidol, deixaram de ser maioritariamente utilizados devido aos seus efeitos secundários, nomeadamente a sedação excessiva, sintomas extrairamidais como as vertigens, a instabilidade e sintomas que se assemelham aos da doença de Parkinson (tremores, lentidão e rigidez dos membros). Por este motivo, os antipsicóticos mais prescritos e aconselhados a idosos com DA são os antipsicóticos atípicos,

recorrendo aos antipsicóticos típicos somente em casos graves de demência, uma vez que são responsáveis pelo agravamento cognitivo. (67)(18)

Os antipsicóticos mais recentes, que se denominam "antipsicóticos atípicos", são fármacos eficazes no controlo de manifestações psicóticas em indivíduos com demência. A risperidona e olanzapina são exemplos de fármacos pertencentes a esta classe terapêutica. Por serem dotados de menores efeitos secundários, são utilizados frequentemente. Estes fármacos apresentam resultados positivos no tratamento da agressividade e psicose, contudo, podem estar associados a um aumento significativo de risco de espoletar eventos cerebrovasculares, nomeadamente, acidente vascular cerebral. (67)(18)

Qualquer que seja o medicamento utilizado é importante avaliar os benefícios e os potenciais efeitos secundários, pelo que, o indivíduo deve ser regularmente monitorizado. (67)

O esquema posológico a aplicar, deve ser de preferência dividido ao longo do dia, de forma a minimizar as reações adversas, ou a utilização de formas de libertação controlada ou retardada, que se tornam mais seguras e sem grandes oscilações plasmáticas.(76)

Os efeitos secundários mais comuns nestes fármacos são: insónia, boca seca, obstipação, visão alterada, retenção urinária e hipotensão. Existe uma maior probabilidade de sofrer um AVC, parkinson e um maior comprometimento cognitivo, podendo por vezes provocar efeitos paradoxais (numa pessoa agitada, pode aumentar a sua agitação).(67)

### **9.2.2- Ansiolíticos**

Os sintomas de alteração comportamental são frequentes ao longo do desenvolvimento de quadros demenciais. (56)

Fenómenos de alucinação, acompanhados de ataques de pânico e de medo irracional, muitas vezes acompanhados de agressividade, podem ser muito aflitivos, não só para o indivíduo com demência como para os familiares e cuidadores do doente.(67)

As benzodiazepinas são um grupo de fármacos utilizados para aliviar a ansiedade de curta duração. Embora muito eficazes na redução imediata da ansiedade, estão associadas a um efeito de dependência e habituação na maioria dos doentes, pelo que não são utilizadas em tratamentos prolongados. A interrupção das benzodiazepinas está frequentemente associada ao retorno dos sintomas de ansiedade, pelo que a sua utilização não deve ser realizada sem supervisão médica.(67)

Para tratar os problemas da ansiedade, os ansiolíticos mais utilizados são a buspirona, o lorazepam, o oxazepam que apresentam uma eficácia reconhecida, mas que devem ser contudo, utilizados de forma pontual.

O médico pode optar por fármacos com uma ação prolongada sedativa, como por exemplo o diazepam, para situações em que há ansiedade e simultaneamente insónias, ou ansiolíticos de ação curta, como por exemplo, alprazolam, para a situação oposta. Na medida em que na escolha do ansiolítico é importante ter em conta a idade do indivíduo, nos idosos deve-se optar sempre pela prescrição de benzodiazepinas de ação curta ou intermédia.(76)

### **9.2.3- Fármacos utilizados na perturbação do sono**

As perturbações do ciclo do sono e dos ritmos circadianos afetam a vida quotidiana de qualquer indivíduo, e ainda vários sistemas orgânicos, em especial o cérebro, vários estudos indicam que essas alterações estão interligadas em diversas patologias do tipo neurodegenerativas.

Geralmente quem sofre de demência apresenta em simultâneo distúrbios dos ritmos circadianos, que se pode refletir numa redução no tempo de sono durante a noite, o despertar frequente após adormecer, o vaguear durante a noite, acordar cedo e dormir excessivamente durante o dia. Contudo, é necessário em primeiro proceder a uma avaliação médica, verificar se existe algum tipo de patologias que causem interferência na duração do sono, como por exemplo, a hipertrofia prostática, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crónica, refluxo gastroesofágico ou artrite. Nestes casos, há que averiguar a existência de motivos de dor ou desconforto, ou verificar a presença de doenças psiquiátricas que possam afetar o sono, como a depressão. É igualmente importante verificar se as dosagens dos fármacos prescritos levam a uma latência do sono, despertares frequentes ou sonolência diurna, nomeadamente a toma de diuréticos, broncodilatadores, corticosteróides, anti-histamínicos, antidepressivos e anti-parkinsonianos. Caso seja positivo, devem ser reavaliados.(44)

Pensa-se que alterações do ciclo sono-vigília podem ser indicadores precoces de demência e inclusivamente podem estar implícitos na patogénese da DA. Estas alterações não devem ser ignoradas e poderão ser úteis na identificação de um maior risco de sofrer de DA num futuro próximo, servindo como marcador da patologia. Um estudo revelou que o sono exerce um papel crucial na depuração de A $\beta$  a nível cerebral.(77)

É muito importante introduzir no quotidiano do indivíduo uma “higiene do sono”, isto é, um conjunto de recomendações comportamentais e ambientais cujo objetivo é a melhoria da qualidade do sono. Para tal, é necessário manter um horário regular de sono, praticar atividades diárias, não fazer sestas, diminuir a ingestão de cafeína, álcool e tabaco. Na hora de dormir, é importante manter um ambiente escuro, silencioso e restringir a presença de luz

perto. Por conseguinte, deve haver um esforço para cumprir uma rotina de horário de dormir fixo ou o uso da cama apenas para dormir à noite. Por último, é habitual o recurso a fármacos designados sedativos-hipnóticos, como por exemplo, as benzodiazepinas, em que, o principal objectivo é reduzir a ansiedade e exercer um efeito calmante ao mesmo tempo produzir sonolência, estimulando o início e manutenção de um sono reparador e completo, ou ainda recorrer à toma de melatonina de forma regular e induzir o sono, bem como, apresenta propriedades antioxidantes.(44) (77) (78)

O fármaco escolhido deve proporcionar um sono de início rápido e de duração suficiente, com efeitos de “ressaca” mínimos (sonolência, disforia e depressão mental ou motora no dia seguinte). Atualmente, as benzodiazepinas mais utilizadas são: o zolpidem, o estazolam, o lorazepam e triazolam.

Muitos fármacos prescritos para a demência podem causar sedação excessiva durante o dia, o que leva a que a pessoa não consiga dormir à noite pelo que, aumentar a estimulação durante o dia pode reduzir a necessidade de medicamentos indutores do sono, à noite.

É de salientar que a prescrição de fármacos desta classe terapêutica para tratar as perturbações do sono, só devem ser prescritas como último recurso, por levar a um aumento da agitação, aumento do risco de ocorrer quedas, e ainda efeitos de habituação e “rebound”(27) (67)

Estudos de privação do sono demonstraram que os biomarcadores encontram-se reduzidos quando o indivíduo dorme uma duração inferior a 7-8 horas. Sabendo que o sono modula a inflamação sistémica, estudos revelaram que uma privação de sono de 8 a 4 h aumenta significativamente a transcrição de monócitos de IL-6 e TNF- $\alpha$ , ambos associados à patologia da DA. Todavia, os efeitos no risco de DA são difíceis de avaliar, uma vez que, o sono é anormal no início da progressão da DA. (33)

Em pacientes afetados pela DA, os níveis de melatonina estão diminuídos e o ritmo circadiano da melatonina está desregulado.(44)

Alterações específicas do sono incluem perda do sono de ondas lentas e sono REM. Alguns estudos sugerem que a fase REM, importante, na retenção de memória, não é afetada durante os estadios iniciais, contudo diminui ao longo da evolução da DA, o sono de ondas lentas, também conhecido por sono profundo, encontra-se diminuído em relação à duração em indivíduos com DA.(44)

#### 9.2.4 - Anti-depressivos na DA

Os sintomas depressivos são extremamente frequentes tanto na população idosa como em pessoas com demência, comprometendo a qualidade de vida do indivíduo e que leva a isolamento social. Sabe-se que a depressão faz parte de um fator de risco para o desenvolvimento de demências. (56)

De um modo geral, a depressão pode ser tratada, eficazmente, com antidepressivos. Contudo, deve ser assegurado que o tratamento é realizado com o menor número de efeitos secundários possível. (67)

A sintomatologia presente nos indivíduos com depressão é: diminuição do humor, sentimentos de inutilidade acompanhados com baixa auto-estima, cansaço, falta de energia (apatia), melancolia, irritabilidade, alterações do sono e falta de interesse em efetuar as tarefas quotidianas rotineiras, bem como, a presença frequente de pensamentos suicidas. (3) (79)

Os antidepressivos são fármacos que podem ser usados isoladamente ou em associação com outros fármacos.

Na depressão, há uma diminuição na quantidade de NT libertados. Contudo, a bomba de recaptção e a enzima continuam, de um ponto de vista fisiológico, a trabalhar normalmente. Por conseguinte, o neurónio recetor capta menos NT e o sistema nervoso funciona com um défice de NT. De um modo geral, ao nível neuronal das sinapses, os vários antidepressivos aumentam a noradrenalina e a serotonina e, em menor escala, a dopamina. Deste aumento, resultam alterações adaptativas dos recetores no sentido da diminuição do número e da dessensibilização dos recetores pós-sinápticos, os quais estariam aumentados durante a depressão como consequência de um défice daqueles neurotransmissores. (6)

Atualmente, existem no mercado vários antidepressivos de diferentes classes terapêuticas. A escolha do antidepressivo tem como base a eficácia do medicamento tendo em conta as características clínicas do episódio depressivo, os efeitos secundários do fármaco e a história clínica e/ou familiar do indivíduo.

Apesar da divisão dos antidepressivos em classes não ser consensual, genericamente, podem ser divididos em três classes:

1. Os inibidores de monoaminaoxidase (IMAO), através da inibição da enzima MAO, aumentam a neurotransmissão monoaminérgica;
2. Antidepressivos tricíclicos, e os inibidores seletivos das bombas de recaptção aumentam a transmissão dos neurotransmissores por intermédio do bloqueio da bomba de recaptção das monoaminas, na fenda pré-sináptica.
3. Antidepressivos atípicos, em que aumentam a transmissão noradrenérgica, através do antagonismo de receptores  $\alpha_2$  no sistema nervoso central, assim como modulam

a função central da serotonina por interação com os receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>, um exemplo é a Mirtazapina.

Para a sintomatologia depressiva, a escolha deve direcionar-se preferencialmente para fármacos sem efeito sedativo acentuado, e sem ação anticolinérgica, como por exemplo, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina: citalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina.

Os Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRSS) fazem parte dos antidepressivos de terceira geração e constituem a primeira escolha para o tratamento da depressão dos indivíduos com demência, inclusivamente portadores de DA. Os ISRSS, foram desenvolvidos a partir dos ADTs com o objetivo de diminuir a afinidade pelos recetores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos e aumentar a afinidade para as bombas de recaptção da serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT). Estes fármacos inibem de forma potente e seletiva a recaptção de serotonina, pelo que, têm um efeito potenciador na neurotransmissão serotoninérgica. Estes fármacos variam na potência da inibição de recaptção da serotonina, assim como na seletividade pela noradrenalina e dopamina. (80)

A sertralina e a paroxetina são os mais eficazes inibidores de recaptção. A eficácia relativa da sertralina em inibir a recaptção da dopamina diferencia-a farmacologicamente dos outros ISRSSs.

O citalopram e a fluoxetina são ambos misturas racémicas de diferentes formas quirais que possuem perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos distintos. A fluoxetina possui um metabolito de ação prolongada e farmacologicamente ativo.(6) Os fármacos desta classe terapêutica diferem quantitativamente e qualitativamente na forma como interagem com o sistema hepático e com as isoenzimas do citocromo P450 (CYP2D6; CYP2C19; CYP1A2 e CYP3A3/4). A fluoxetina e a paroxetina inibem o CYP2D6 mais eficazmente que a fluvoxamina ou a sertralina. O risco de interação medicamentosa é maior para a fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina e menor risco de interação para o citalopram e sertralina. (19) A fluvoxamina inibe a isoenzima CYP3A4 que também participa na biotransformação de diversos fármacos. (19)

O tempo de semi-vida plasmática é importante no critério de escolha do fármaco a nível clínico, no que diz respeito à adesão da terapêutica, na posologia e nas interações medicamentosas.

Segunda a literatura, os antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina, apresentam um melhor resultado a nível clínico, dado que apresentam elevada eficácia no tratamento da depressão, bem como, um tempo de latência semelhante aos antidepressivos tricíclicos. Possuem ainda uma toxicidade aguda inferior face aos antidepressivos tricíclicos e dos IMAO, pelo que o risco associado à “overdose” é reduzido. Estes fármacos apresentam uma baixa incidência de efeitos secundários, são por isso melhor tolerados e mais seguros,

fatos que se devem à ausência da ligação a recetores da histamina e adrenoreceptores  $\alpha_1$  e por último, apresentam uma reduzida probabilidade de causar efeitos anticolinérgicos.(18)

**Tabela 5-** Diferentes classes de medicamentos utilizados na DA.

<b>Anticolinesterásicos</b>	Atrasar a progressão da doença e diminuir sintomas	Donepezilo, Galantamina	Rivastigmina,
Antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato	Diminuir os sintomas da doença	Memantina	
<b>Antipsicóticos</b>	Para equilibrar os comportamentos, evitando a excitação, agitação, delírios e alucinações.	Olanzapina, risperidona	quetiapina e
Ansiolíticos	Para controlar a ansiedade	Alprazolam	
Hipnóticos	Para dormir	Zolpidem	
Antidepressivos	Para estabilizar o humor e emoções	Sertralina, trazodona	mirtazapina

### 9.3 - Outras abordagens terapêuticas utilizadas na prevenção / para retardar a evolução da doença

Atualmente o foco encontra-se no desenvolvimento de novos fármacos e de biomarcadores úteis na utilização, tanto no comprometimento cognitivo leve (CCL) como, antes da demência instalada, isto é, no estadio pré-clínico. Contudo este redirecionamento de foco levanta novos desafios, uma vez que, baseia-se numa amostra de população saudável, que se encontra em risco para a patologia, mas que no entanto, poderiam beneficiar de terapias e estratégias preventivas.(81)

Vários estudos com diferentes componentes têm sido alvo de interesse para tratamento da DA e têm sido sugeridos como potencialmente benéficos para a mesma, incluindo, vacinas, fármacos anti-inflamatórios não esteróides, ácido fólico e vitamina B12, vitamina E, estatinas, ginkgo biloba e estrogénios.

#### 9.3.1 – Terapia génica

Muito se tem colocado a questão sobre a possibilidade de se produzir vacinas contra a DA, partindo do pressuposto de que o desencadeamento da doença deriva do péptido beta amilóide.

A imunoterapia tem tido o grande foco como uma nova abordagem terapêutica para DA, por meio de vacinas ativas e passivas contra A $\beta$ .

A primeira vacina a ser testada foi em 1999, tratava-se de uma imunização ativa, cuja vacina AN-1792 usava o peptídeo A $\beta$ <sub>1-42</sub> completo agregado como imunogénio associado a um adjuvante Th1. Foi a primeira imunoterapia testada em pacientes com DA, o que gerou resposta de anticorpos A $\beta$  em <25% dos doentes com uma melhoria dognitiva e diminuição do nível de proteína Tau no líquido cefalorraquidiano. Contudo, foi descontinuada por ter provocado meningoencefalite aguda em 6% dos doentes, provavelmente causados por ativação de células T autorreativas e infiltração de células T reativas a A $\beta$  no sistema nervoso central.(82) (63)

Vários estudos continuaram a ser desenvolvidos no âmbito da vacinação. Uma nova vacina peptídica sintética amilóide  $\beta$  (A $\beta$ ) (UB-311) encontra-se a ser estudada em indivíduos com DA leve a moderada. O principal objetivo é produzir uma vacina molecular de elevada precisão e eficaz, com elevada imunogenicidade no alvo e que promova uma melhoria da cognição. Atualmente encontra-se num ensaio de fase II. Após a administração das doses iniciais de 0, 4 e 12 semanas e das doses de reforço que são administradas em intervalos de

12 semanas ou 24 semanas em 45 doentes, um exame de imagem A $\beta$  PET positivo no início do estudo, ainda aguarda-se que o estudo de fase II termine em 2018. Nenhuma reação adversa grave foi documentada até ao momento.(82)

### **9.3.2 – Inibição da produção A $\beta$**

A $\beta$  é derivado da proteína precursora amilóide (APP) proveniente de uma reação de proteólise realizada em dois passos, por dois complexos enzimáticos ligados à membrana,  $\beta$ -secretase (BACE) e  $\gamma$ -secretase. A hipótese amilóide defende que a deposição do peptídeo A $\beta$  no cérebro é a principal causa da patologia da DA. Neste seguimento, os estudos emergentes baseiam-se na homeostase do A $\beta$  no início da DA. Assim sendo, a  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretase são os principais alvos terapêuticos para novos fármacos e anticorpos monoclonais que podem reduzir a deposição de A $\beta$  no cérebro.(83)

#### **Inibição da produção de A $\beta$ pelos inibidores da $\beta$ -secretase (BACE)**

A enzima BACE1 desempenha um papel importante na produção do peptídeo A $\beta$  e por esse motivo tem sido investigada como um alvo terapêutico. Assim a abordagem em estudo assenta na inibição da BACE interferindo deste modo na cascata amilóide. Vários ensaios foram descontinuados, devido a vários fatores: baixa biodisponibilidade por via oral e na passagem da BHE, ou ainda toxicidade hepática. No entanto esta abordagem de investigação continua a ser estudada. (83)

#### **Inibição da produção de A $\beta$ por inibidores ou moduladores da $\gamma$ -secretase**

A  $\gamma$ -secretase é um complexo de protease que contém quatro subunidades. Cada subunidade é considerada como um potencial terapêutico para modular a produção de A $\beta$  ou aumentar a eliminação de A $\beta$ . Vários estudos foram realizados neste âmbito, embora alguns ensaios tenham sido descontinuados devido a reações adversas. No entanto NIC5-15 está atualmente em ensaios de Fase II para o tratamento da DA. (63)

### **9.3.3- Hipótese pela via da proteína Tau**

ENFs, ou agregação da proteína Tau hiperfosforilada, estão presentes na DA. Os agregados de tau solúveis subsequentemente formam filamentos helicoidais emparelhados que formam ENFs intracelulares, um processo que causa a morte celular. As estratégias

terapêuticas que visam a via da Tau concentram-se principalmente na limitação da fosforilação patológica da tau, que impulsiona a agregação precoce. Devido às sucessivas falhas dos ensaios visando a via A $\beta$  na DA leve ou moderada, há um crescente interesse na possibilidade de fármacos direcionados à tau, como, por exemplo, inibidores da agregação tau, que têm como principais objetivos reduzir, estabilizar ou prevenir a agregação ou a hiperfosforilação da proteína Tau. (63)

### 9.3.4 – Sistemas de nanotecnologia

As opções de tratamento para a DA atualmente estão limitadas, principalmente devido à incapacidade dos fármacos atravessarem a barreira hematoencefálica (BHE). Esta barreira limita a entrada no cérebro, sendo altamente seletiva, protegendo-o de infecções e de compostos nocivos. Contudo, permite a passagem de partículas como, por exemplo, as nanopartículas, que, por serem dotadas de características lipofílicas e de pequeno porte, permitem a passagem da BHE e a libertação do fármaco no SNC.(84)

A nanotecnologia permite criar diferentes sistemas de distribuição de fármacos em nanoescala, para serem direcionados ao local de ação, com o objetivo de aumentar a biodisponibilidade, melhorar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, e ainda diminuir os efeitos adversos, aumentando, por conseguinte, a adesão à terapêutica. Esta tecnologia permite ainda personalizar a terapêutica, segundo o perfil farmacoterapêutico de cada indivíduo. Estes sistemas incluem nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, microemulsões, nanoemulsões e cristais líquidos. Um exemplo que tem sido amplamente estudado é a administração de fármacos por via intranasal, na qual atravessa a BHE e atua diretamente no SNC. Neste contexto, alguns autores verificaram que a utilização de nanogéis apresentou resultados positivos e muito animadores, cuja funcionalidade baseava-se na administração de insulina a indivíduos portadores de DA, verificando-se uma melhoria cognitiva.(85) No entanto, são necessários mais ensaios clínicos para avaliar sua eficácia e seus potenciais efeitos toxicológicos para o organismo.(86)

### 9.3.5 - Medicamentos anti-inflamatórios

Vários estudos epidemiológicos, relatam que os fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), utilizados no tratamento de artrite, como, por exemplo, o ibuprofeno e a indometacina, neutralizam ou suprimem o processo inflamatório e reduzem a probabilidade de desenvolver DA, atuando como neuroprotetor. Todavia, estes resultados não foram

confirmados em ensaios clínicos aleatórios controlados com placebo, em pessoas com risco de desenvolver a patologia.(87)

Alguns autores sugerem que os AINE's podem reduzir a formação de A $\beta$ 42 pela regulação da  $\gamma$ -secretase.

Os inibidores COX-2 são a geração mais recente de AINE's que, geralmente, são tão eficazes quanto os AINE's tradicionais, mas apresentam um menor risco de efeitos secundários. Contudo os ensaios clínicos indicam que os medicamentos anti-inflamatórios não têm um efeito útil no tratamento da Doença de Alzheimer já estabelecida.(33)

Embora vários estudos relatem uma diminuição do risco de DA em indivíduos que tomam AINE's, a incidência de efeitos secundários potencialmente graves é inapropriada, no momento atual, para o tratamento ou prevenção da DA. Por outro lado, um estudo randomizado controlado com placebo, demonstrou que os fármacos inibidores da COX-2, quando administrados em doses reduzidas, não apresentaram um efeito positivo, ou seja, a DA continuou a progredir nos indivíduos com DA leve a moderada. (27) (33) (62)

### 9.3.3 - Ácido fólico e vitamina B12

Ao longo do tempo tem havido uma maior preocupação a nível alimentar na importância de prevenção de diversas patologias. O ácido fólico é um nutriente essencial para a saúde das células sanguíneas e nervosas.

Alguns estudos têm relatado que quando estão presentes níveis séricos diminutos vitaminas do complexo B e quando ocorre uma hiper-homocisteinémia (isto é, deficiências de vitaminas do complexo B), há uma interligação para o aumento de risco de desenvolver DA.(88)

Um estudo de suplementação de ácido fólico nas pessoas com uma cognição normal, demonstrou uma redução do risco de declínio cognitivo. Contudo não existe, atualmente, qualquer evidência de que este fármaco previna a DA. (88)

A vitamina B<sub>12</sub> (vit B<sub>12</sub>) é um micronutriente que desempenha diferentes funções em numerosos processos biológicos, atua como uma coenzima necessária para o metabolismo do folato, apresenta propriedades antioxidantes e promove ação neuroprotetor. A deficiência de vit. B<sub>12</sub> leva a uma depleção de metionina, que é essencial na síntese de fosfolípidos e mielina. A neuropatia deficiente na vit B<sub>12</sub> está bem estudada, tanto em humanos como, em modelos animais.(89)

A deficiência de vitamina B12, que aumenta os níveis de homocisteína, tem sido também associada a um aumento do risco de Doença de Alzheimer do mesmo modo, são

necessários ensaios prospetivos para demonstrar os riscos dos suplementos de vitamina B12. (33)

#### **9.3.4 - Vitamina E**

A vitamina E é um micronutriente essencial para os seres humanos, é uma vitamina lipossolúvel, útil para manter a integridade das membranas celulares, responsável por proteger as células do nosso organismo contra os efeitos do envelhecimento. Um estudo americano sugeriu que tomar vitamina E diminui o ritmo de deterioração cognitiva nas pessoas com DA mais severa. (90)

O principal papel da vitamina E é a sua ação antioxidante, fundamental na eliminação de radicais lipofílicos in vivo, elimina as ROS, é responsável pela quebra de cadeia em lipoproteínas e membranas celulares, limitando a peroxidação lipídica e mantendo a integridade da membrana das células nervosas. (90)(91)

Alguns compostos que contêm vitamina E são os tocoferóis e tocotrienóis.

Na Austrália, investigadores não defendem a utilização de vitamina E na prevenção de DA, uma vez que a vitamina pode prolongar o tempo de sangramento e aumenta a probabilidade de ocorrer uma hemorragia. A análise recente de vários estudos demonstra que a toma de vitamina E numa dosagem superior a 400mg, aumenta a mortalidade e outros incidentes tais como o acidente vascular cerebral. (62)

Por outro lado, a ingestão através de suplementação de vitamina E, de forma prolongada, parece estar associada a melhores resultados. Também a ingestão de alimentos ricos em vitamina E apresentou resultados positivos na função cognitiva.(90) (91)

Em suma, a utilização desta vitamina ainda não é unânime, sendo necessários mais estudos de forma a estabelecer uma relação entre a administração de vitamina E e a prevenção da DA.

#### **9.3.5 - Estatinas**

Este grupo farmacológico tem como principal função bloquear a enzima que regula a quantidade de colesterol que o organismo produz, que por sua vez leva à diminuição dos valores LDL, diminui moderadamente os valores dos triglicéridos e aumenta o HDL. Ou seja, actua de forma desejável sobre todo o perfil lipídico. Pensa-se que a manutenção da homeostase dos níveis de colesterol deve-se ao transportador do colesterol- ApoE. O alelo deste transportador encontra-se diretamente relacionado com os níveis de colesterol elevados e um maior risco de incidência de DA.(92)

As estatinas são usadas para tratar a dislipidémias e têm sido associadas a uma diminuição do risco de desenvolver demência. No entanto, à data, nenhum estudo demonstrou que estas substâncias sejam eficazes no tratamento da demência, estando a decorrer um grande estudo sobre a utilização da estatina e o donepezilo. A toma de atorvastatina 80 mg/dia para o tratamento da DA leve a moderada, durante 72 semanas, revelou não estar associada a nenhum benefício significativo a nível clínico, pelo que se conclui que ainda são necessários estudos que justifiquem a sua utilização como medida preventiva para o desenvolvimento de DA.(66)

### 9.3.6 - *Ginkgo biloba*

A *Ginkgo biloba* L. É uma planta dotada de propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antiplaquetárias. Devido a estas propriedades, tem sido frequentemente estudada para o tratamento de patologias do foro cognitivo, como terapêutica alternativa. (93)

O extrato EGb 761 contem na sua composição diferentes tipos de glicosídeos à base de flavonas e terpenos, tem um potencial benefício apenas moderado (cerca de metade das terapêuticas colinérgicas), derivado do seu potencial na prevenção da produção de espécies reativas de oxigénio derivadas da ação A $\beta$ ; impedimento da ligação de produtos neurotóxicos produzidos pela A $\beta$ , inibe a oligomerização e depósitos de A $\beta$  (94)(95)

Verificou-se que o extrato EGb 761 apresentou resultados controversos em modelos *in vivo* face aos modelos *in vitro*, pelo que são necessários mais estudos para que se possa afirmar a sua eficácia em ensaios clínicos na prevenção de demências. (93)(95)(96)

### 9.3.7 – Estrogénios

Vários estudos corroboram o fato das mulheres apresentarem uma maior proteção contra patologias que afetam o sistema nervoso. Todavia, tal facto é invertido após a menopausa. As alterações hormonais associadas à transição de menopausa, onde há uma diminuição dos níveis de estrogénios e progesterona, para pós-menopausa, afetam o cérebro e podem modular os processos neuronais no que se refere à cognição e aos processos neuropatológicos ligados à DA.(29)(31)(97)

Os estrogénios apresentam um papel importante na homeostase do sistema nervoso, funcionando como um componente neuroprotetor, regulando as acções das células de glia, astrócitos entre outros. O estradiol reduz a formação de A $\beta$  e reduz a hiperfosforilação da Tau. Estudos revelaram que o estradiol, quando administrado por via oral ou transdérmico, apresenta um efeito neuroprotetor em modelos laboratoriais de “stress” oxidativo,

neurotoxicidade excitatória, apoptose e isquémia. O estradiol promove a formação de sinapses e aumenta o metabolismo glicolítico no cérebro. (29)

A toma de fármacos de reposição hormonal tem gerado alguma discordância, na medida em que, num estudo prospectivo multicêntrico efetuado EUA, com a duração de sete anos, foi avaliada a terapêutica hormonal combinada (estrogénio e medroxiprogesterona) com reposição estrogénica isolada em mulheres com idades compreendidas entre 65 e 79 anos, que não apresentavam sinais de comprometimento cognitivo. Os resultados demonstraram que a reposição estrogénica simples não diminuiu o risco de demência ou de transtorno cognitivo leve, e que o tratamento combinado resultou num aumento do risco de ambas as condições.(73) Por outro lado, estudos revelaram que o tratamento hormonal de reposição de estrogénios levavam a um aumento de AVC e de cancro da mama em mulheres na menopausa. (97)

Os estrogénios alimentares derivados de plantas, também designados por fitoestrogéneos, podem ser encontrados em elevadas concentrações em alguns alimentos e suplementos. Os fitoestrogéneos mais estudados são as isoflavonas encontradas em produtos alimentícios à base de soja, apresentam uma afinidade seletiva para o receptor de estrogénio  $\beta$ . Não há ensaios clínicos de fitoestrogéneos para o tratamento ou prevenção da DA.(29)

### 9.3.8 - Neurocirurgia na DA

A estimulação cerebral profunda ou DBS (Deep Brain Stimulation), é um procedimento cirúrgico realizado por um neurocirurgião, onde é implantado um pequeno elétrodo para estimular electricamente regiões específicas do cérebro. Este elétrodo fica ligado a um neuroestimulador, que é uma espécie de bateria, colocado na zona sob o couro cabeludo ou na região da clavícula. (98)

Este procedimento tem como finalidade modular a actividade dos neurónios, através de uma estimulação directa de axónios de dentrites. Tem revelado resultados muito positivos em diversas patologias neurológicas, como o Alzheimer, Parkinson, epilepsia e algumas doenças psiquiátricas, como a depressão, etc. Contudo, este método só está indicado em situações em que não houve melhoria com os diversos tratamentos farmacológicos.(99)

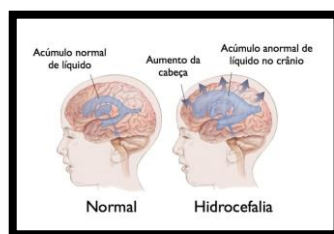
Com este tipo de intervenção verifica-se uma regressão dos sintomas do Alzheimer como o esquecimento, a dificuldade de raciocínio e a alteração do comportamento. Em vários estudos, observou-se que a DA fica estacionada por um maior período de tempo, e nalguns doentes observou-se a regressão da doença, ao nível dos resultados nos testes de raciocínio. (98) (100)

Este método apresenta igualmente algumas desvantagens, é dispendioso, invasivo e caro e só deve ser utilizado como último recurso, pelo facto de os sintomas serem apenas melhorados provisoriamente e em apenas em alguns casos (dependendo da idade, do estadio da doença etc).(99)

### 9.3.9 - Desvio de Líquido Cefalorraquidiano (LCR)

O cérebro humano é cercado pelo líquido cefalorraquidiano (LCR), produzido nos ventrículos. Os canais pelos quais os ventrículos cerebrais se encontram interligados, fazem parte de um sistema de drenagem, pelo que, o fluido no cérebro circula através destes ventrículos. A função deste fluido é proteger o cérebro de danos mecânicos, regulando a pressão interna do cérebro designada por pressão intracraniana.(101)

Em humanos saudáveis, existe um equilíbrio entre a produção e reabsorção do LCR. Quando a quantidade de fluido de LCR produzido excede a quantidade que é reabsorvida, faz com que os ventrículos se expandam, provocando uma hidrocefalia, que leva portanto a acumulação anormal de LCR na parte interna do cérebro, nos ventrículos cerebrais (ver figura 12). As principais consequências deste fenómeno, depende da gravidade do distúrbio, contudo, podem apresentar sintomas que passam por alteração da coordenação motora, alterações na memória, demência e incontinência urinária. (101)



**Figura 12-** Observa-se na imagem da esquerda um indivíduo saudável, com um normal tamanho dos ventrículos cerebrais, a imagem da direita observa-se o acumular de LCR, que causa um aumento da pressão no interior do cérebro, fazendo com que os ventrículos fiquem expandidos<sup>(71)</sup>

Vários estudos têm utilizado o sistema designado por Shunt ventrículo-atrinal para tratar indivíduos que apresentassem uma atrofia cerebral ou demência, restaurando a funcionalidade do indivíduo. Nesses estudos procede-se ao desvio do LCR, apresentando resultados benéficos no tratamento sintomático de indivíduos portadores de demência. (102) O objetivo desta intervenção baseia-se na diminuição da pressão intracraniana. Assim, o desvio do LCR potencia o aumento do fluxo sanguíneo ao cérebro, com um aumento do

suporte de nutrientes para os neurónios em degeneração, mas ainda parcialmente funcionais. (102) (103)

Esta técnica apresenta como principais vantagens a eliminação anormal de proteínas Tau e A $\beta$  no LCR nos indivíduos que apresentem DA, ao aumentar a eliminação do LCR, de modo a eliminar proteínas tóxicas e deste modo retardar ou interromper a progressão da DA. (103)

Por último observa-se na figura 13, uma síntese a abordagem politerapêutica a implementar na DA.

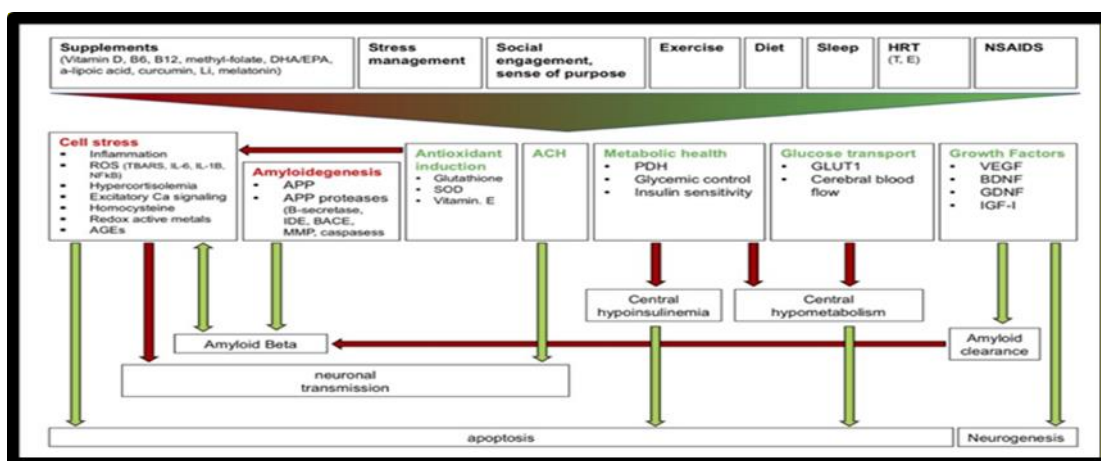


Figura 13- Abordagem dos diferentes mecanismos aplicados na DA, texto a vermelho apresentam um efeito redutor, o texto a verde tem um efeito estimulante, setas a verde e vermelho, indicam um fator aumentado ou diminuído respetivamente. (11)

## 9.4 – Tratamento não farmacológico

É importante a sensibilização para que os indivíduos com DA, assim como, indivíduos saudáveis, em particular com idade superior a 65 anos de idade, façam uma reabilitação cognitiva, cujo objetivo, é melhorar a qualidade de vida cognitiva e funcional do indivíduo. Isso poderá ser realizado através de um programa individualizado que pressupõe a estimulação das funções ao nível neuronal, em especial em áreas afetadas como por exemplo, quando há dificuldades na linguagem, memorização, bloqueio no raciocínio lógico e ainda tem o objetivo de potenciar as competências cognitivas que estão ainda preservadas. A reabilitação cognitiva pode passar pela realização de atividade física regular e adaptada a cada indivíduo, fisioterapia, musicoterapia, terapia ocupacional, entre outras atividades focadas em exercitar a atenção, orientação e memória, desenho/pintura. Não esquecendo da adoção de um estilo de vida saudável a nível alimentar, prevenindo assim a presença de agentes causadores da DA. (66)

## 10 - Principais Limitações na terapêutica das demências

A primeira limitação deve-se à complexidade da estrutura, organização e funcionamento do SNC, que constitui um desafio permanente aos diversos investigadores, quer sejam anatomistas, fisiologistas, biólogos moleculares, farmacêuticos ou neurologistas, uma vez que, o SNC é o centro das funções sensitivas e psíquicas. (6)

A função de barreira hematoencefálica encontra-se comprometida durante o envelhecimento e na DA. A exposição do SNC aos fármacos difere entre indivíduos com DA e os saudáveis, uma vez que, quando há lesões patológicas, leva a alterações físicas e bioquímicas na barreira hematoencefálica (BHE) afetando a capacidade dos fármacos atingirem o parênquima cerebral. Assim sendo, é necessário haver novas investigações clínicas bem como, considerar uma adaptação de regimes posológicos em indivíduos com doença neurodegenerativa.(104)

Diversos obstáculos ao reconhecimento e diagnóstico das demências estarão, em geral, na origem das reduzidas taxas de diagnóstico observadas. Este facto deve-se aos vagos sintomas que caracterizam as fases iniciais, em que muitas das vezes passam facilmente despercebidos aos profissionais de saúde, para além de serem frequentemente associados ao processo normal de envelhecimento, tanto pelos próprios doentes como pelos respetivos familiares.

Muitas das vezes há a desvalorização da sintomatologia por parte do médico, mas outras vezes os pacientes só recorrem ao médico quando os sintomas característicos já se encontram em estadios avançados. Além disso, existe dificuldade em perceber o que é normal do que não o é, uma vez que com o normal envelhecimento há também alterações cognitivas, mas que são normais e frequente pela idade avançada. Contudo não tem implicações negativas no seu quotidiano.

Outra das razões está relacionada com o fato de diversos estudos acabarem por serem inconclusivos, ou não responderem às expectativas esperadas, por diversas razões: quer por uma questão metodológica, quer devido a uma heterogeneidade dos participantes, pelas medidas subjetivas dos resultados ou pelo breve intervalo de acompanhamento dos estudos (duração), o que limita a interpretação dos diferentes estudos realizados. Muitas hipóteses têm sido objeto de investigação, como por exemplo, o recurso a imunoterapia ativa e passiva, derivado do azul de metileno, antioxidantes e agentes anti-inflamatórios, diferentes fármacos que interagem com recetores, enzimas. Contudo os resultados acabaram por desapontar e não responder às expectativas dos investigadores.(103)

O fato da DA ser uma patologia progressiva, faz com que ao longo do tempo haja uma deterioração em vários domínios, a nível cognitivo ou comportamental. Todavia, os

sintomas específicos variam tanto entre os indivíduos, assim como, em cada estadio. Por conseguinte, essa variabilidade significa que os alvos do tratamento farmacológico precisam ser reavaliados e reconsiderados ao longo do tratamento, recorrendo à utilização de biomarcadores.(27)

Por vezes os doentes com Alzheimer vivem sozinhos, não há um controlo da administração correta dos fármacos, o que pode levar a erros na hora da toma, pode haver esquecimentos, troca de medicamentos, entre outras situações. O fato desta patologia ser dotada de estadios diferentes, em que cada estadio apresenta características distintas, afetando o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que não existem fármacos direcionados para cada estadio da doença. A presença de outras comorbilidades, também é um fator de afeta o sucesso do tratamento.

Sabe-se que a DA é multifatorial, isto é, uma patologia que se deve a várias etiologias. Como tal, está a ser estudada a utilização de uma terapia combinada, cujo ligandos encontram-se direcionados a múltiplos alvos, em que atua em todas as hipóteses etiológicas, como por exemplo, a utilização combinada de Trental, Nicergoline, Azul de Metileno, Nilotinib e Piridoxamina (Figura 14). Contudo, devido aos sucessivos insucessos nas fases finais dos ensaios clínicos, vários laboratórios têm resistido à criação de novos fármacos, uma vez que se trata de um processo caro e moroso, impossibilitando assim a produção de novas opções terapêuticas efetivas. (105)(106)

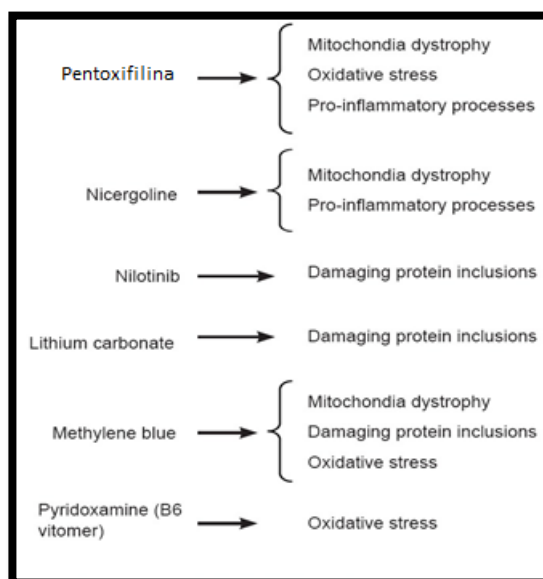


Figura- 14- Exemplo de terapia combinada para o tratamento da DA. <sup>(77)</sup>

Outra das limitações presentes no tratamento das demências, deve-se aos efeitos adversos dos fármacos utilizados, nomeadamente:

1. As perturbações extrapiramidais induzidas por fármacos antipsicóticos, que provocam a alteração da motricidade, da postura e do tónus muscular, sendo que, estas podem ser divididas em duas categorias: alterações que surgem precocemente durante o tratamento e que são reversíveis e as alterações que surgem tardiamente e são irreversíveis. (76)

2. A toma de antidepressivos, nomeadamente a sua actividade anticolinérgica, que leva à xerostomia (boca seca), gosto metálico, epigastralgias, obstipação, tonturas, taquicardias, palpitações, visão turva e retenção urinária, sendo que, esta classe farmacoterapêutica deve ser evitada em indivíduos que sofram de problemas de hipertrofia da próstata e glaucoma. No início do tratamento é frequente haver o aparecimento de náuseas e vômitos, especialmente com a toma de inibidores seletivos da 5-HT que em determinadas situações podem provocar icterícia, agranulocitose e rash cutâneos muito frequentes, durante a administração destes fármacos observa-se um aumento de peso (com exceção da fluoxetina), bem como alterações sexuais, nomeadamente ejaculação retardada e anorgasmia. (76)

3. Interações medicamentosas entre os vários fármacos, como por exemplo sedativos-hipnóticos e outros agentes depressores do SNC, resultam de efeitos aditivos (como por exemplo a toma concomitante de bebidas alcólicas, analgésicos opióides, anticonvulsivantes, anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos, etc) que podem ser fatais. (107)

Relativamente aos testes genéticos existem alguns problemas que devem ser tidos em conta, nomeadamente o facto de ser necessário manter medidas de proteção das informações pessoais e dos respetivos familiares, provocar alguma ansiedade e receio sobre os resultados, pelo risco de quebra de condidencialidade, ou pelo receio de discriminação. Nestes casos, é necessário haver um consentimento esclarecido ao indivíduo, não só sobre as informações sobre os testes e seus resultados, mas também sobre as suas consequências sociais e profissionais; é importante que haja um suporte psicológico antes e após a realização do exame uma vez que, os doentes que apresentem algum tipo de demência são por vezes estigmatizados socialmente, induzindo ansiedade, depressão. (3)

Pensa-se que comprometimento cognitivo leve (MCI) poderá ser uma predisposição para que progrida para a DA.

Para haver uma prevenção durante uma fase pré-clínica da DA, é necessário estudar abordagens que usem os resultados de ensaios clínicos e estudos longitudinais de “coorte”

para criar modelos de previsão, designados por algoritmos, que identifiquem os indivíduos de interesse, uma vez que, cerca de um terço de adultos com idade igual ou superior a 65 anos que se encontram cognitivamente normais, quando realizam exames cognitivos como em tomografias por emissão de positrões, apresentam um resultado positivo. É necessário um acompanhamento destas amostras durante um longo período de tempo, os ensaios clínicos bem como as técnicas de diagnóstico são dispendiosos, e por último é importante haver um regulamento ou protocolos de procedimentos universais de diagnóstico.(51)

Futuramente seria vantajoso o recurso a biomarcadores de imagem sensíveis, com capacidade de detetar sinais de neurodegeneração num estadio pré-clínico, através da medição das distâncias radiais do hipocampo. Desta forma seria possível observar tanto a atrofia do hipocampo, como a dilatação dos ventrículos, e ainda recorrendo a uma monitorização ao longo do tempo. Recorrendo à mesma técnica seria possível prever quais os indivíduos com MCI evoluem para DA.

## Conclusão

Este trabalho permitiu concluir que, para prevenir a senescência, é importante manter uma vida quotidiana participativa e ativa, na qual é fundamental adquirir algumas medidas ao longo de toda a vida, nomeadamente: manter uma alimentação equilibrada através de uma dieta mediterrânica, manter uma atividade física regular e periódica, de acordo com a idade e controlar as doenças crónicas, como a diabetes, a hipertensão arterial, o colesterol e outros problemas crónicos.

Relativamente à utilização de certos alimentos e suplementos ainda não estão totalmente clarificados os seus benefícios, no entanto, pensa-se que alguns alimentos ou suplementos ricos em vitaminas E, B<sub>12</sub> e *Gingko biloba*, apresentam um efeito protetor na prevenção de determinadas patologias, como por exemplo na DA. Por outro lado, suplementos à base de ferro, zinco, magnésio ou cobre, devem ser evitados por possuírem um efeito contrário. São portanto, necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia na prevenção da DA, que apresentem um maior número de amostra, maior duração dos ensaios e técnicas adequadas e reproduzíveis que corroborem o benefício das mesmas.

Existem inúmeras limitações que levam ao insucesso dos objetivos em estudo, nomeadamente, a falta de conhecimento da fisiopatologia desta doença uma vez que a DA apresenta uma natureza multifatorial, o fato de haver vários estádios, em que a maioria das vezes, só são diagnosticados os doentes no estádio mais avançado da doença, o fato de o diagnóstico ser difícil de avaliar, pois a sintomatologia e características das demências são por vezes idênticas, a falta de adesão do tratamento farmacológico que ajudam a controlar as alterações comportamentais, quer derivado de esquecimentos, devido a efeitos secundários e reações adversas ou o custo dos tratamentos ou exames necessários.

O diagnóstico desta patologia é crucial em vários sentidos, a solicitação da execução de exames de neuroimagem estrutural (TC e RM) que são bastante úteis nos estádios iniciais da doença, devido à observação de atrofia do hipocampo, e com a evolução da mesma e respetiva comparação, poder-se-á observar que a atrofia torna-se cada vez mais evidente, que por sua vez, é característica desta patologia. Pode-se ainda recorrer a exames funcionais como é caso de PET, que é apenas solicitado na exclusão da DA de outras patologias. Cada vez mais, é importante, atuar nos estádios mais precoces, isto é, na fase pré-clínica, onde não há perdas sinápticas ou morte de neurónios. Para tal, a análise histopatológica pode ter um papel diferenciador, na medida em que, caso o indivíduo tiver DA, irá ser observado dois tipos de lesões característicos desta patologia: placas neuríticas e emarelhados neurofibrilares intracelulares, derivados da proteína Tau hiperfosforilada. A relação da proteína Tau

fosforilada e de proteína beta-amilóide no LCR têm sido estudadas para o diagnóstico precoce de DA, uma vez que, consegue prever quais os indivíduos normais assintomáticos que apresentam elevado risco de desenvolver MCI e demência no futuro, sendo portanto, uma alternativa para o diagnóstico de DA precoce no futuro. No entanto a divulgação do diagnóstico de DA pré-clínica levanta ao mesmo tempo questões éticas a vários níveis, foro emocional, social e económico.

Apesar de todo o desenvolvimento na medicina, ainda não surgiram tratamentos ou fármacos que tratem a DA ou previnam o seu aparecimento. Cada vez mais, os estudos se direcionam para que os fármacos atuem nas fases mais precoces, isto é, na fase pré-clínica.

Atualmente a medicina foca-se na investigação de novos agentes terapêuticos como as vacinas capazes de prevenir ou tratar a DA, nas quais têm a capacidade de induzir anticorpos específicos antes da manifestação dos sintomas, evitando que a proteína  $\beta$  amilóide seja depositada nas placas senis e que evolua para a DA. Estas devem ser dotadas de elevada segurança, eficazes e sem efeitos secundários relevantes, azul de metileno, insulina intra-nasal, entre outros.

Por último é necessário mudar mentalidades, dar a conhecer a patologia em si, alertar a necessidade de modificar o seu estilo de vida para um estilo de vida mais saudável, sensibilizar a população para a participação em ensaios clínicos, haver um maior apoio económico para que haja investimento para a continuação da investigação desta doença.

## Referências Bibliográficas

1. Santana I, Farinha F, Freitas S, Rodrigues V C. Estimativa da prevalência da demência e da doença de Alzheimer em Portugal. Vol. 7, Acta Med Port. 2015. 182–8 p.
2. Paço A. O Efeito do Envelhecimento na Qualidade de Vida e no Comportamento de Consumo [Internet]. Vol. 14, Revista Brasileira de Marketing. 2015 [citado 26 de Abril de 2018]. p. 84–96. Disponível em: [https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/29711/1/Dissertação de Mestrado\\_Ana Veloso.pdf](https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/29711/1/Dissertação de Mestrado_Ana Veloso.pdf)
3. Margot Phaneuf. Envelhecimento Perturbado- a Doença de Alzheimer. Em: 2ª edição. Lusodidata; 2007. p. 25–86.
4. Maia A. Vinte em cada mil pessoas em Portugal sofrem de demência, mais do que a média da OCDE [Internet]. 2017 [citado 16 de Outubro de 2018]. Disponível em: <https://www.publico.pt/2017/11/10/sociedade/noticia/20-em-cada-mil-pessoas-em-portugal-sofre-de-demencia-mais-que-a-media-da-ocde-1792053>
5. Richard S. Snell. Neuroanatomia clínica. 2ª edição. Panamericana;
6. David Golan, Armen Tashjian, Ehrin Armstrong AA. Princípios de farmacologia- A base fisiopatológica da farmacoterapia. 2ª edição. Guanabara Koogan; 2008.
7. Araújo CLO, Nicoli JS. Uma revisão bibliográfica das principais demências que acometem a população brasileira. Kairós Gerontol. 2010;13(1):231–44.
8. Figueiredo Daniela; Marques, Alda; Barbosa A. Demência. E agora? 1ª edição. Lusodidacta; 2016. 60–65 p.
9. Touchon, Jacques; Portet F. Guia prático da doença de Alzheimer. 1ª edição. Lisboa: climepsi editores; 2002.
10. Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, Bath PM. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. Ciência Clínica. 2017;0(June):1561–78.
11. Iadecola C. The pathology of vascular dementia. Neuron. 2013;80(4):844–66.
12. Kalaria RN. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. Acta Neuropathol. 2016;131(5):659–85.
13. André Silva; André Enes. Síndrome de wernicke-korsakoff-revisão literaria da sua base neuroatômica. Arq Med. 2013;27, nº3:121–7.
14. Arts NJM, Walvoort SJW, Kessels RPC. Korsakoff's syndrome: A critical review. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:2875–90.
15. Cescatti M, Saverioni D, Capellari S, Tagliavini F, Kitamoto T, Ironside J, et al.

- Analysis of Conformational Stability of Abnormal Prion Protein Aggregates across the Spectrum of Creutzfeldt-Jakob Disease Prions. *J Virol* [Internet]. 2016;90(14):6244–54. Disponível em: <http://jvi.asm.org/lookup/doi/10.1128/JVI.00144-16>
16. Baba M, Usui N, Fujisawa H. CENTRAL NERVOUS SYSTEM : STATE OF THE ART Imaging of Early-Stage Disease : Typical and. *World Health*. 2006;191–205.
  17. Sarraf P, Ghajarzadeh M, Salarian B. Creutzfeldt-Jacob Disease : a Case Report. *Acta Med Iran*. 2014;52(6):3–4.
  18. Reynolds CA, Crowe M. Alzheimer Disease. *eLS* [Internet]. 2016;22(2):419–34. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1038/npg.els.0005243>
  19. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):172–86.
  20. Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D, Essex N, Francisco S, et al. Non-Alzheimer’s dementia 2: Lewy Body Dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1683–97.
  21. Sebastian Heinzl, Daniela Berg, Sebastian Binder, Georg Ebersbach, Lennart Hickstein, Heinz Herbst, Michael Lorrain, Ingmar Wellach, Walter Maetzler, Gudula Petersen, Niklas Schmedt, Jens Volkmann, Dirk Voitalla VA. Do we need to rethink the epidemiology and healthcare utilization of Parkinson’s disease in Germany? *Front Neurol*. 2018;9(June):1–9.
  22. Achey MA, Beck CA, Beran DB, Boyd CM, Schmidt PN, Willis AW, et al. Virtual house calls for Parkinson disease (Connect.Parkinson): Study protocol for a randomized, controlled trial. *Trials*. 2014;15(1).
  23. Umemoto G, Furuya H. Management of Dysphagia in Patients with Parkinson ’ s Disease and Related Disorders. 2019;
  24. Xiwei Zheng, Cong Bi, Marissa Brooks and DSH. HHS Public Access. *Anal Chem*. 2015;25(4):368–79.
  25. Baake V, Coppen EM, van Duijn E, Dumas EM, van den Bogaard SJA, Scahill RI, et al. Apathy and atrophy of subcortical brain structures in Huntington’s disease: A two-year follow-up study. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2018;19(19):66–70. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.03.033>
  26. Risacher S. Neuroimaging and Other Biomarkers for Alzheimer’s Disease: The Changing Landscape of Early Detection. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;48(Suppl 2):1–6.
  27. Hort J, O’Brien JT, Gainotti G, Pirtila T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer’s disease. *Eur J Neurol*. 2010;17(10):1236–48.
  28. Barnes LL, Bennett DA. Alzheimer’s Disease In African Americans: Risk Factors And

- Challenges For The Future. *Heal Aff (Millwood)*. 2014;33(4):580–6.
29. Henderson VW. Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;0:99–106.
  30. Miwon K, Park J. Factors Affecting Cognitive Function According to Gender of in Community-dwelling Elderly. *Epidemiol Health [Internet]*. 2017;e2017054. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29141399><http://e-epih.org/journal/view.php?doi=10.4178/epih.e2017054>
  31. Muñoz-Mayorga D, Guerra-Araiza C, Torner L, Morales T. Tau phosphorylation in female neurodegeneration: Role of estrogens, progesterone, and prolactin. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(MAR):1–8.
  32. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochem Pharmacol*. 2014;88(4):640–51.
  33. Schelke MW, Attia P, Palenchar DJ, Kaplan B, Mureb M, Ganzer CA, et al. Mechanisms of risk reduction in the clinical practice of Alzheimer's disease prevention. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(APR):1–14.
  34. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic B V. Cerebrospinal fluid biomarkers of neurovascular dysfunction in mild dementia and Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(7):1055–68.
  35. Hilal S, Wolters FJ, Verbeek MM, Vanderstichele H, Kamran Ikram M, Stoops E, et al. Plasma amyloid- $\beta$  levels, cerebral atrophy and risk of dementia: a population-based study. *Alzheimers Res Ther [Internet]*. 2018;10(1):63. Disponível em: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-018-0395-6>
  36. De Falco A, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quim Nova*. 2016;39(1):63–80.
  37. placas senis [Internet]. Disponível em: [https://www.google.pt/search?q=placas+senis+esquema&source=Inms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjH-ra1w8vcAhVGUIAKHaSnD-sQ\\_AUICigB&biw=1024&bih=455&dpr=1.88#imgrc=BxEG0BG1BScUUM:](https://www.google.pt/search?q=placas+senis+esquema&source=Inms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwjH-ra1w8vcAhVGUIAKHaSnD-sQ_AUICigB&biw=1024&bih=455&dpr=1.88#imgrc=BxEG0BG1BScUUM:)
  38. Lee HG, Zhu X, Nunomura A, Perry G, Smith MA. Amyloid- $\beta$  vaccination: Testing the amyloid hypothesis? Heads we win, tails you lose! *Am J Pathol*. 2006;169(3):738–9.
  39. James A. Greene, Kashtan JF, McVoy MK, Nininger JE, Oldham JM, Schatzberg AF, et al. MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS - DSM-5 [Internet]. Fifth Edit. Artmed, editor. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 2012. 641–658 p. Disponível em: <https://blogs.sapo.pt/cloud/file/b37dfc58aad8cd477904b9bb2ba8a75b/obaudoeeducado>

- r/2015/DSM V.pdf
40. Laurent C, Buée L, Blum D. Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's Disease and Tauopathies? *Biomed J.* 2018;41(1):21–33.
  41. Hiperfosforilação tau [Internet]. Disponível em: [https://www.google.pt/search?q=hiperfosforilação+tau&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiihLmxwcvAhVGTBoKHRbIAUYQ\\_AUICygC&biw=1396&bih=665#imgc=r8r5WdUPeIP6HM](https://www.google.pt/search?q=hiperfosforilação+tau&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=0ahUKEwiihLmxwcvAhVGTBoKHRbIAUYQ_AUICygC&biw=1396&bih=665#imgc=r8r5WdUPeIP6HM):
  42. H.P., Rang;M.M D et al. Rang& Dale Farmacologia. 6ª edição. Elsevier; 2007. 131–143 p.
  43. Heneka MT, Carson MJ, Khoury J El, Gary E, Brosseron F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer ' s Disease. *Lancet Neurol.* 2015;14(4):388–405.
  44. Homolak J, Mudrovčić M, Vukić B, Toljan K. Circadian Rhythm and Alzheimer's Disease. *Med Sci [Internet].* 2018;6(3):52. Disponível em: <http://www.mdpi.com/2076-3271/6/3/52>
  45. Sereniki, A; Vital MABF. A doença de Alzheimer:aspectos fisiopatológicose farmacológicos. *Rev Psiquiatr [Internet].* 2008;30(1):0–0. Disponível em: <http://www.cienciasecognicao.org/revista/index.php/ecc/article/viewFile/833/539>
  46. Tan X, Shen F, Dong W, Yang Y, Chen G. The role of hydrogen in Alzheimer ' s disease. 2018;4:176–80.
  47. Ine O. Estatísticas Demográficas 2017.
  48. Martins M do C, Lopes AI. Cuidar do Idoso com demência. Ordem dos Enfermeiros [Internet]. 2015;1–5. Disponível em: <http://www.ordemenfermeiros.pt/sites/madeira/Documents/ARTIGOS 2015/Artigo Final Demencias - fevereiro2015.pdf>
  49. Kaj Blennow; Henrik Zetterberg. The Alzheimer's Association QC Program [Internet]. [citado 5 de Maio de 2018]. Disponível em: [https://neurophys.gu.se/sektioner/psykiatri\\_och\\_neurokemi/neurokem/TheAlzAssQCP rogram/about](https://neurophys.gu.se/sektioner/psykiatri_och_neurokemi/neurokem/TheAlzAssQCP rogram/about)
  50. Phaneuf M. o envelhecimento perturbado - a doença de Alzheimer. 2ª edição. Lusodidata, editor. capítulo 2.
  51. Khan TK. An algorithm for preclinical diagnosis of Alzheimer's disease. *Front Neurosci.* 2018;12(APR):1–13.
  52. Babić M, Švob Štrac D, Mück-Šeler D, Pivac N, Stanić G, Hof PR, et al. Update on the core and developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *Croat Med J [Internet].* 2014;55(4):347–65. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4157375/>

53. Yao, Ying-yi Luan Y. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic inflammatory and neurodegenerative Diseases. *Front Immunol* [Internet]. 2018;9:1302. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008573/>
54. Kaj Blennow,\*, Bruno Duboisb, Anne M. Faganc, Piotr Lewczukd, Mony J. de Leone, f, And Hampel H. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer’s disease. *HHS Public Access*. 2015;11(1):58–69.
55. Mapa FC, Moraes D, Moraes EN De. Biomarcadores na doença de Alzheimer. *Geriatr Gerontol*. 2000;(31):273–82.
56. Rodrigues P. Diagnóstico da Doença de Alzheimer Com Base no Electroencefalograma [Internet]. 2011. p. 4–15. Disponível em:  
[https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/3126/3/Pedro\\_Rodrigues\\_TecnologiaBio\\_médica\\_2011.pdf](https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/3126/3/Pedro_Rodrigues_TecnologiaBio_médica_2011.pdf)
57. Goldman JS, Hahn SE, Catânia JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, Strecker MN, Roberts JS, Burke W, Mayeux R PTCA de GM e SN de CG. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med* [Internet]. 2011;13(6):597–605. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21577118>
58. Strydom A, Coppus A, Blesa R, Danek A, Fortea J, Hardy J, et al. Alzheimer’s disease in Down syndrome: An overlooked population for prevention trials. Vol. 4, *Alzheimer’s and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*. 2018. p. 703–13.
59. Chanpimol S, Seamon B, Hernandez H, Harris-love M, Blackman MR. *HHS Public Access*. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2017;56(2):459–70. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5662115/pdf/nihms911462.pdf>
60. Costa AF, Chaves MLF, Picon PD, Krug BC, Gonçalves CBT, Amaral KM, et al. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Alzheimer. Portaria SAS/MS nº 1298, 21 novembro 2013 [Internet]. 2013;147–67. Disponível em:  
<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/837-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/11653-pcdt-ordem-alfabetica%5Cnhttp://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-de-alzheimer-livro-2013>.
61. Saúde DG da. Norma nº 053/2011, Abordagem Terapêutica das alterações cognitivas. 2012;
62. Forlenza O V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer TT - *Pharmacological treatment of Alzheimer’s disease*. *Rev Psiquiatr clín (São Paulo)*

- [Internet]. 2005;32(3):137–48. Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-60832005000300006](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832005000300006)
63. Firmino Horácio; Simões, Mário; Cerejeira J. saúde mental das pessoas mais velhas. 1ª edição,. Lidel;
  64. Aurora SimónRiscos dos medicamentos anticolinérgicos em idoso. Riscos dos medicamentos anticolinérgicos em idosos. E Publicação [Internet]. 2017;10:9–10. Disponível em:  
[https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim\\_e\\_publicacoes\\_anticolinergicos\\_em\\_idosos\\_56156771659d2128dd44e0.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_anticolinergicos_em_idosos_56156771659d2128dd44e0.pdf)
  65. Castro-Caldas A. Parasónia, alteração cognitiva e parkinsonismo. Três capítulos da Neurologia numa só identidade? Sinapse. 2014;14(1):5–8.
  66. Henrique P, Bertolucci F, Carlos J, Machado B. Tratamento da doença de Alzheimer. 2011;5(Suppl 1):34–48.
  67. Associação Portuguesa de Familiares e Amigos dos Doentes de Alzheimer. Terapêutica Farmacológica | Associação Alzheimer Portugal [Internet]. 2017. Disponível em: <http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-35-26-terapeutica-farmacologica>
  68. Bandeirante U, Brasil U. Universidade Bandeirante de São Paulo - UNIBAN Brasil. Actas del VII CIBEM. 2013;6954–61.
  69. Wu WY, Dai YC, Li NG, Dong ZX, Gu T, Shi ZH, et al. Novel multitarget-directed tacrine derivatives as potential candidates for the treatment of alzheimer’s disease. J Enzyme Inhib Med Chem [Internet]. 2016;32(1):572–87. Disponível em:  
<http://dx.doi.org/10.1080/14756366.2016.1210139>
  70. Huang W, Wei W, Shen Z. Drug-like chelating agents: A potential lead for Alzheimer’s disease. Vol. 4, RSC Advances. 2014. p. 52088–99.
  71. Birks J, Harvey R. Donepezil for dementia due to Alzheimer ’ s disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2006;25(1):1–3. Disponível em:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437430>
  72. Infarmed. Galantamina [Internet]. p. 1–7. Disponível em:  
[http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp\\_auth%3DQv2MIB8p%26p\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D1%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_state\\_rcv%3D1&\\_101\\_assetEntryId=1189733&\\_101\\_type=document&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_auth%3DQv2MIB8p%26p_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D1%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_state_rcv%3D1&_101_assetEntryId=1189733&_101_type=document&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fwww.infarmed.pt%2Fweb%2Finfarmed%2Finfarmed%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26)

- p\_p\_state%3Dmaximized%26p\_p\_mode%3Dview%26\_3\_modifieddayTo%3D10%26\_3\_cur%3D1%26\_3\_modifiedyearTo%3D2019%26\_3\_entryClassName%3Dcom.liferay.portlet.documentlibrary.model.DLFileEntry%26\_3\_keywords%3Ddrivastigmina%26\_3\_advancedSearch%3Dfalse%26\_3\_formDate%3D1557508164334%26\_3\_modifieddayFrom%3D9%26\_3\_delta%3D20%26\_3\_format%3D%26\_3\_modifiedyearFrom%3D2019%26\_3\_resetCur%3Dfalse%26\_3\_modifiedfrom%3D09%252F05%252F2019%26\_3\_andOperator%3Dtrue%26\_3\_documentsSearchContainerPrimaryKeys%3D20\_PORTLET\_1153888%252C20\_PORTLET\_1153332%252C20\_PORTLET\_1196927%252C20\_PORTLET\_1074692%252C20\_PORTLET\_2294143%252C20\_PORTLET\_31007%252C20\_PORTLET\_1151099%252C20\_PORTLET\_1943465%252C20\_PORTLET\_30989%252C20\_PORTLET\_1150231%252C20\_PORTLET\_1524382%252C20\_PORTLET\_2239289%252C20\_PORTLET\_1153963%252C20\_PORTLET\_1149775%252C20\_PORTLET\_1197000%252C20\_PORTLET\_1525324%252C20\_PORTLET\_1074735%252C20\_PORTLET\_1943446%252C20\_PORTLET\_62740%252C20\_PORTLET\_1074521%26\_3\_paginationPhase%3Dtrue%26\_3\_assetCategoryIds%3D%26\_3\_modifiedselection%3D0%26\_3\_assetTagNames%3Drcm%26\_3\_modifiedmonthTo%3D4%26\_3\_modified%3D%26\_3\_modifiedmonthFrom%3D4%26\_3\_modifiedto%3D10%252F05%252F2019%26\_3\_struts\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch
73. Forlenza O V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev Psiquiatr Clin.* 2005;32(3):137–48.
  74. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, et al. Memantine for the treatment of dementia: A review on its current and future applications. *J Alzheimer's Dis.* 2018;62(3):1223–40.
  75. White AR, Kanninen KM, Crouch PJ. Editorial: Metals and neurodegeneration: Restoring the balance. *Front Aging Neurosci.* 2015;7(JUL):1–2.
  76. J.Garrett, W, Osswald SG. Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas. Em: Editora P, editor. manual de farmacologia e farmacoterapia. 3ª edição. p. 119 e da 135-146.
  77. Musiek ES, Xiong DD, Holtzman DM. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Exp Mol Med [Internet].* 2015;47(3):e148. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/emm.2014.121>
  78. Mccleery J, Da C, Al S. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(11).
  79. [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=45142&tipo\\_doc=fi](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45142&tipo_doc=fi).
  80. Baldessarini RJ. Current status of antidepressants: Clinical pharmacology and

- therapy. *Psychol.* 1989. 117–126 p.
81. Engla NEW, Journal ND, Cherry JD. *New engla nd journal.* 2012;1–4.
  82. Wang CY, Wang PN, Chiu MJ, Finstad CL, Lin F, Lynn S, et al. UB-311, a novel UBITH® amyloid  $\beta$  peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv.* 2017;3(2):262–72.
  83. Hung S-Y, Fu W-M. Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *J Biomed Sci [Internet].* 2017;24(1):47. Disponível em: <http://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0355-7>
  84. Masserini M. *Nanoparticles for Brain Drug Delivery.* 2013;2013.
  85. Aderibigbe BA, Naki T. *Design and Efficacy of Nanogels Formulations for Intranasal Administration.* 2018;
  86. Fonseca-santos B. Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer ' s disease. *Int J Nanomedicine.* 2015;10:4981–5003.
  87. Group NW, Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, et al. *NIH Public Access.* Vol. 21. 2014. 383–421 p.
  88. Manuscript A. *NIH Public Access.* 2012;1(1):11–8.
  89. Hobbenaghi R, Javanbakht J, Hosseini E, Mohammadi S, Rajabian M, Moayeri P. *Ti Ti.* 2013;1–8.
  90. Grimm M, Mett J, Hartmann T. The Impact of Vitamin E and Other Fat-Soluble Vitamins on Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci [Internet].* 2016;17(11):1785. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1422-0067/17/11/1785>
  91. Gugliandolo A, Bramanti P, Mazzon E. Role of vitamin e in the treatment of alzheimer's disease: Evidence from animal models. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12).
  92. Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, Schneider LS, Butte AJ. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer ' s disease. 2017;1–10.
  93. Dekosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. *NIH Public Access.* 2010;300(19):2253–62.
  94. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich SN. Effects of Ginkgo biloba in dementia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2010;10.
  95. Lin FP and PKT. ginkgo extrato [Internet]. School of Pharmacy and Life Sciences, Robert Gordon University. 2018. p. 1–30. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/23/12/3283/htm>
  96. Zuo W, Yan F, Zhang B, Li J, Mei D. Advances in research on extract of Ginkgo biloba leaves extract on aging-related diseases. *Aging Dis.* 2017;8(6):812–26.
  97. Marin R, Diaz M. Estrogen interactions with lipid rafts related to neuroprotection. Impact of brain ageing and menopause. *Front Neurosci.* 2018;12(MAR):1–18.

98. Hampel H, Toschi N, Babiloni C, Baldacci F, Keith L, Bokde ALW, et al. HHS Public Access. 2018;64(Suppl 1):1–91.
99. Aldehri M, Temel Y, Alnaami I, Jahanshahi A, Heschem S. Deep brain stimulation for Alzheimer's Disease: An update [Internet]. Vol. 9, Surgical Neurology International. 2018. p. 58. Disponível em: <http://surgicalneurologyint.com/surgicalint-articles/deep-brain-stimulation-for-alzheimers-disease-an-update/>
100. Nuttin B, Wu H, Mayberg H, Hariz M, Gabriëls L, Galert T, et al. Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(9):1003–8.
101. Gmbh CM. Dualswitch valve (dsv) - Patient manual [Internet]. p. 13–20. Disponível em: [https://www.miethke.com/fileadmin/user\\_upload/Produkte/Downloads/DSV/DSV\\_brochure.pdf](https://www.miethke.com/fileadmin/user_upload/Produkte/Downloads/DSV/DSV_brochure.pdf)
102. Base F di. Physiopathology of Normal Pressure Hydrocephalus - A Cybernetic Self-Organizing Model. Universidade Geraldo Di Biase. 2017.
103. A AWL, Scellig Stone Andres M. Lozano. The Neurosurgical Treatment of Alzheimer's Disease: A Review. Stereotact Funct Neurosurg [Internet]. 2014;269–78. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/Pdf/364914>
104. Yamazaki Y, Kanekiyo T. Blood-brain barrier dysfunction and the pathogenesis of alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2017;18(9).
105. Weinstein J. A new direction for Alzheimer's research. Neural Regen Res [Internet]. 2018;13:191–3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5879880/>
106. Geldenhuys WJ, Darvesh AS. Pharmacotherapy of Alzheimer's disease: Current and future trends. Expert Rev Neurother. 2014;15(1):3–5.
107. Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. Em: 10ª edição. Mc Graw Hill lange; 2008. p. 297–320.

## Anexos

### Anexo 1

**Tabela 1-** Função cognitivas que são alteradas pela DA.<sup>(3)</sup>

<b>Funções Cognitivas</b>	<b>Especificações</b>
<b>Atenção e concentração</b>	Seleção e manutenção de um elemento no campo da consciência, em estado de vigit.
<b>Memória</b>	Função complexa que serve para registrar e lembrar das informações. Útil na leitura, cálculo, reconhecimento de pessoas, lugares etc. Apresenta vários aspetos: memória a curto prazo e longo prazo etc
<b>Visão</b>	Função que serve para identificar o que nos rodeia, para perceber as formas, para determinar referências, para nos orientar no espaço, etc
<b>Linguagem</b>	Função de expressão que serve para as nossas relações humanas, exige o conhecimentos das palavras, a ordem gramatical.
<b>Raciocínio</b>	Função de exercício da lógica, da análise, da resolução de problemas, ajuda na tomada de decisões.
<b>Funções executivas</b>	Funções baseadas no raciocínio, que servem para planear as nossas ações, identificando as suas etapas.
<b>Inteligência</b>	Fluida: é a capacidade para encontrar novas soluções para novos problemas, esta diminui com a idade.
<b>Julgamento</b>	Conclusões tiradas após o raciocínio, baseado na reflexão, observação e inteligência.
<b>Orientação</b>	Espacial: capacidade para se perceber no espaço, memorizar os lugares e reencontrá-los.

## Anexo 2

**Tabela 1-** Demonstra os principais sintomas da primeira etapa da DA - estado pré-clínico.<sup>(3)</sup>

<b>Sintomas do estado pré-clínico da DA</b>	
<b>Aspeto intelectual e mnésico</b>	Esquecimentos um pouco mais frequentes que antes, numerosas distrações, dificuldade de atenção e de concentração.
<b>Aspeto emotivo</b>	Humor mais instável, perda de interesse.
<b>Aspeto comportamental</b>	Comportamentos não habituais, julgamento alterado.
<b>Aspeto físico</b>	Nenhum sintoma particular.

**Tabela 2-** Principais alterações observadas no Estadio inicial da DA. <sup>(3)</sup>

<b>Sintomas do estado inicial da DA</b>	
<b>Aspeto intelectual e mnésico</b>	Esquecimentos frequentes de acontecimentos correntes como nomes, nºs de telefones, dificuldade em reter novas informações, em fazer novas aprendizagens. Dificuldade de concentração, aparecimento de problemas de orientação.
<b>Aspeto emotivo</b>	Consciência do seu estado, desenvolvimento de diferentes patologias como o “stress”, ansiedade, depressão.
<b>Aspeto comportamental</b>	Torna-se mais passivo, observa-se falta de interesse e motivação para tarefas quotidianas, deixa de fazer tarefas habituais, observa-se alguma agitação, deambulação.
<b>Aspeto físico</b>	Problemas de coordenação.

## Anexo 3

Tabela 1- Estadio moderado da DA. <sup>(3)</sup>

<b>Sintomas do estado moderado da DA</b>	
<b>Aspeto intelectual e mnésico</b>	Acentuação da perda de memória, deixa de reconhecer a família e amigos, perde a orientação do espaço e tempo, a linguagem torna-se impercetível e difícil.
<b>Aspeto emotivo</b>	Mudança de personalidade com sentimentos de confusão, desconfiança, mudanças de humor, tristeza, depressão, ansiedade.
<b>Aspeto comportamental</b>	Falta de concentração, repetições, alucinações, agressividade, passividade, tornando-se dependente de terceiros.
<b>Aspeto físico</b>	Vagueia, deambula, apresenta dificuldade na marcha.

Tabela 2- Sintomas presentes no estadio avançado da DA. <sup>(3)</sup>

<b>Sintomas do estado avançado da DA</b>	
<b>Aspeto intelectual e mnésico</b>	Demência grave, dificuldade em falar, de comer, de andar, desorientação total.
<b>Aspeto emotivo</b>	Isolado, fechado em si mesmo.
<b>Aspeto comportamental</b>	Exprime-se de forma não verbal, através de gemidos, gritos ou choro.
<b>Aspeto físico</b>	Aumento da sonolência, reduzida mobilidade, dificuldade em mastigar e deglutir, perda de peso.

## Anexo 4

### Mini- Mental State Examination – MMSE

O Mini-Exame do Estado Mental é importante como instrumento de triagem e de avaliação cognitiva global, podendo ajudar na detecção de comprometimento cognitivo. Trata-se de um questionário simples e rápido. Avalia a capacidade cognitiva em cinco áreas: (1) Orientação (temporal e espacial); (2) Atenção/Concentração e Cálculo; (3) Linguagem; (4) Habilidade Construtiva e (5) Memória (retenção e evocação) cujo objetivo é detectar níveis de declínio cognitivo em idosos. A cotação consiste na atribuição de 1 ponto por cada resposta correta e 0 pontos para resposta incorreta ou não respondida, sendo que, considera-se que o indivíduo apresenta défice cognitivo, quando a pontuação é igual ou inferior a 22, no caso de estarmos perante analfabetos, o défice é avaliado com uma pontuação igual ou inferior a 15 e se o indivíduo tiver mais de 11 anos de escolaridade, será uma pontuação igual ou inferior a 27. <sup>(8)</sup>

**ESCALAS DE AVALIAÇÃO GERIÁTRICA**  
*Estado Cognitivo*

**Mini-Mental State Examination (MMSE) de Folstein**  
Questionário que permite fazer uma avaliação sumária das funções cognitivas.  
É constituído por várias questões, que avaliam a orientação, a memória imediata e a recente, a capacidade de atenção e cálculo, a linguagem e a capacidade construtiva.  
A informação é obtida através do questionário directo ao idoso que pode ser aplicado por médicos, psicólogos, enfermeiros ou outros profissionais de saúde.

**PONTUAÇÃO:**  
É atribuído um ponto à resposta correta a cada questão, perfazendo a pontuação final o máximo de 30 pontos.  
A interpretação da pontuação final depende do nível educacional do idoso.

	Pontos
Analfabetos	≤15
1 a 11 anos de escolaridade	≤22
Escolaridade superior a 11 anos	≤27

**Tempo de aplicação:** 5-10 minutos

**1. Orientação** (1 ponto por cada resposta correcta)

Em que ano estamos? \_\_\_\_\_ Em que país estamos? \_\_\_\_\_  
 Em que mês estamos? \_\_\_\_\_ Em que distrito vive? \_\_\_\_\_  
 Em que dia do mês estamos? \_\_\_\_\_ Em que terra vive? \_\_\_\_\_  
 Em que dia da semana estamos? \_\_\_\_\_ Em que casa estamos? \_\_\_\_\_  
 Em que estação do ano estamos? \_\_\_\_\_ Em que andar estamos? \_\_\_\_\_

**2. Retenção** (contar 1 ponto por cada palavra correctamente repetida)  
 "Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure ficar a sabê-las de cor".  
 Pêra \_\_\_\_\_  
 Gato \_\_\_\_\_  
 Bola \_\_\_\_\_

**3. Atenção e Cálculo** (1 ponto por cada resposta correcta. Se der uma errada mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como correctas. Parar ao fim de 5 respostas)  
 "Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar".  
 27\_ 24\_ 21\_ 18\_ 15\_

**4. Evocação** (1 ponto por cada resposta correcta.)  
 "Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar".  
 Pêra \_\_\_\_\_  
 Gato \_\_\_\_\_  
 Bola \_\_\_\_\_

**5. Linguagem** (1 ponto por cada resposta correcta)

a. "Como se chama isto? Mostrar os objectos:  
 Relógio \_\_\_\_\_  
 Lápis \_\_\_\_\_

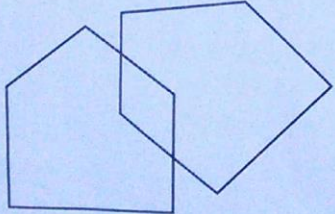
b. "Repita a frase que eu vou dizer: O RATO ROEU A ROLHA" \_\_\_\_\_

c. "Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre-a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha segurando com as duas mãos.  
 Pega com a mão direita \_\_\_\_\_  
 Dobra ao meio \_\_\_\_\_  
 Coloca onde deve \_\_\_\_\_

d. "Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "FECHE OS OLHOS"; sendo analfabeto lê-se a frase.  
 Fechou os olhos \_\_\_\_\_

e. "Escreva uma frase inteira aqui". Deve ter sujeito e verbo e fazer sentido; os erros gramaticais não prejudicam a pontuação. \_\_\_\_\_

**6. Capacidade Construtiva** (1 ponto pela cópia correcta.)  
 Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersectados. Não valorizar tremor ou rotação. \_\_\_\_\_



**TOTAL**(Máximo 30 pontos). \_\_\_\_\_

## Anexo 5

### Escala de Katz

Trata-se de uma escala que permite avaliar a Autonomia do idoso para realizar as actividades básicas e imprescindíveis à vida diária. A informação pode ser obtida através da observação directa do idoso e/ou do questionário directo ao idoso, familiares ou cuidadores.<sup>(8)</sup>

**ESCALAS DE AVALIAÇÃO GERIÁTRICA**  
Estado Funcional  
Actividades de Vida Diária Básicas

**Escala de Katz**

Escala que permite avaliar a Autonomia do idoso para realizar as actividades básicas e imprescindíveis à vida diária, designadas por Actividades Básicas da Vida Diária (ABVD) : Banho; Vestir; Utilização da sanita; Transferência do cadeirão/cadeira de rodas para a cama; Controlo de Esfíncteres e Alimentação.

As ABVD são avaliadas na sequência habitual de deterioração ou recuperação. A informação pode ser obtida através da observação directa do idoso e/ou do questionário directo ao idoso, familiares ou cuidadores. Pode ser aplicado por médicos, enfermeiros ou outros profissionais de saúde.

Para cada ABVD o idoso é classificado como Dependente ( 0 ) ou Independente ( 1 ). Se o idoso recusa, ou não está habituado a fazer determinada ABVD, classifica-se como Dependente nessa actividade.

**PONTUAÇÃO:**

A pontuação final resulta da soma da pontuação das 6 ABVD e varia entre 0 (dependente) a 6 pontos (independente), correspondendo a pontuação ao número de ABVD em que o idoso é independente.

	Pontos
Dependência total	0
Dependência grave	1-2
Dependência moderada	3-4
Dependência ligeira	5
Dependência total	6

**Tempo de aplicação: 5 minutos**

### 1-BANHO

- 1 Independente** (necessita de ajuda apenas para lavar uma parte do corpo, p.ex. costas ou extremidades)
- 0 Dependente** (necessita de ajuda para lavar mais que uma parte do corpo; necessita de ajuda para entrar e sair da banheira; não se lava sozinho)

### 2- VESTIR

- 1 Independente** (escolhe a roupa adequada, veste-a e aperta-a; exclui atar os sapatos)
- 0 Dependente** (precisa de ajuda para se vestir; não é capaz de se vestir)

### 3- UTILIZAÇÃO DA SANITA

- 1 Independente** (não necessita de ajuda para entrar e sair do wc; usa a sanita, limpa-se e veste-se adequadamente; pode usar urinol pela noite)
- 0 Dependente** (usa urinol ou arrastadeira ou necessita de ajuda para aceder e utilizar a sanita)

### 4- TRANSFERÊNCIA (cama / cadeirão)

- 1 Independente** (não necessita de ajuda para sentar-se ou levantar-se de uma cadeira nem para entrar ou sair da cama; pode usar ajudas técnicas, p.ex. bengala)
- 0 Dependente** (necessita de alguma ajuda para se deitar ou levantar da cama/ cadeira; está acamado)

### 5- CONTINÊNCIA (vesical / fecal)

- 1 Independente** (controlo completo da micção e defecação)
- 0 Dependente** (incontinência total ou parcial vesical e/ou fecal; utilização de enemas, algália, urinol ou arrastadeira)

### 6- ALIMENTAÇÃO

- 1 Independente** (leva a comida do prato à boca sem ajuda; exclui cortar a carne)
- 0 Dependente** (necessita de ajuda para comer; não come em absoluto ou necessita de nutrição entérica / parentérica)