



Centro Universitário de Brasília

Faculdade de Ciências da Saúde

**MAL DE ALZHEIMER,
CARACTERÍSTICAS E PERSPECTIVAS.**

CAROLINE SANTOS BRITTO

Brasília - 2001

Centro Universitário de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Licenciatura em Ciências Biológicas

**MAL DE ALZHEIMER,
CARACTERÍSTICAS E PERSPECTIVAS**

Monografia apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Cláudio Henrique Cerri e Silva

Brasília – 2001

DEDICATÓRIA

Aos familiares e pacientes com Alzheimer.

Aos meus pais, irmãos, família e amigos.

AGRADECIMENTOS

A Deus pelos momentos de inspiração e pela coragem que Ele me concedeu.

A minha família pela força e pelo apoio, em especial a minha irmã Marina pela paciência e amor com que me ajudou em todos os momentos.

Ao meu orientador Cláudio pelo apoio e empenho com que me auxiliou.

De uma forma muito especial a minha amiga e irmã em Cristo Luciana Vilar pelo auxílio, pela força, pela atenção e pelo companheirismo.

Aos meus colegas de faculdade, em especial a minha amiga Thenille pelos momentos em que me ouviu e me encorajou e ao Paulo pelo material que me forneceu, e com isso, me auxiliou no desenvolvimento deste trabalho.

E a todos que de alguma forma empenharam-se para que este trabalho fosse concretizado.

RESUMO

O mal de Alzheimer é uma doença degenerativa do sistema nervoso, que causa a perda de memória, dificuldade de raciocínio, de linguagem, de orientação temporal e espacial, entre outros sintomas. Esse mal não tem cura e atinge milhões de idosos em todo o mundo. Sua origem é desconhecida, mas há fortes indícios de que seja uma doença geneticamente determinada, entretanto, não necessariamente de forma hereditária. É também uma patologia de difícil diagnóstico devido ao fato de não existir um exame específico para a detecção da doença. Os tratamentos farmacológicos procuram melhorar a ação dos neurotransmissores, que são responsáveis pelas transmissões de informações de um neurônio para outro, no cérebro, mas os resultados nem sempre são os melhores. A família de pacientes com Alzheimer é altamente afetada psicologicamente, daí a necessidade de receberem orientações corretas e apoio por parte de associações especializadas no assunto. Cientistas em todo o mundo têm realizado estudos a fim de encontrar respostas sobre o surgimento desse mal. Apesar de não se ter nada comprovado, vários avanços têm sido alcançados, gerando com isso, esperança para milhões de pacientes e famílias que anseiam por uma melhor qualidade de vida ou até mesmo a cura desta doença.

SUMÁRIO

1.0 - Introdução	pág. 01
2.0 - Histórico	pág. 02
3.0 - Sintomas e Desenvolvimento da Doença	pág. 03
4.0 - Origem da Doença	pág. 05
5.0 - Diagnóstico	pág. 09
6.0 - Tratamento	pág. 11
7.0 - Vacina contra Alzheimer	pág. 14
8.0 - Prevenção da Doença	pág. 15
9.0 - Predisposição ao Desenvolvimento da Doença	pág. 16
10.0 - Qualidade de vida dos pacientes e dos familiares	pág. 17
11.0 - Conclusão	pág. 19
12.0 – Referências Bibliográficas	pág. 21

1.0 - Introdução

O sistema nervoso humano é responsável pela percepção de estímulos externos e internos, tanto físicos quanto químicos. A partir dessa percepção há o desencadeamento de respostas musculares e glandulares. A complexidade de suas funções possibilita ao sistema nervoso ser considerado responsável pela integração do organismo com o seu meio ambiente (Tafner, 1998).

O sistema nervoso é formado essencialmente por células nervosas, os neurônios, que se interconectam de forma específica e precisa, formando os chamados circuitos neurais. Através desses circuitos, o organismo é capaz de produzir respostas específicas que constituem os comportamentos fixos e invariantes (por exemplo, os reflexos) ou então, produzir comportamentos variáveis em maior ou menor grau (Tafner, 1998).

Uma patologia que atinge esse sistema a ponto de degenerá-lo, ou seja, destruí-lo é sempre grave, pois como a maioria dos neurônios não se regeneram, com a progressão da doença diversas regiões do cérebro, importantes para a cognição, para a linguagem, os movimentos, etc vão sendo lesionadas o que resulta em conseqüências cada vez maiores aos portadores da enfermidade.

As demências caracterizam-se pela deteriorização intelectual progressiva, ou seja, um enfraquecimento das faculdades mentais, que consiste no declínio do funcionamento intelectual, provocando perturbações na inteligência, pensamento, memória, fala, coordenação motora, interferindo em todas as atividades rotineiras. A demência, não é uma doença por si própria e sim um grupo de sintomas que caracterizam certas doenças (Canineu, 2001; Rowland, 1997).

Segundo Rowland (1997), uma das formas mais comuns de demência é a doença de Alzheimer. Esse nome surgiu em homenagem a Alois Alzheimer, que descreveu tanto suas características clínicas, como as alterações patológicas. Embora a causa da doença não tenha sido estabelecida, há fortes suspeitas de uma base genética.

A doença de Alzheimer se manifesta como uma demência progressiva, com perda crescente de memória e função intelectual e distúrbios de fala. Inicialmente as faculdades intelectuais tornam-se menos aguçadas. O pensamento torna-se lento, a capacidade de atuação nas esferas social e econômica é prejudicada e a memória mostra-se deficiente. Outros sintomas como agitação e inquietação também são comuns (Guyton, 1993; Rowland, 1997).

O quadro clínico nos estágios terminais é notavelmente consistente. A atividade intelectual cessa; o paciente torna-se dócil e acaba por ser reduzido a um estágio vegetativo (Rowland, 1997; Guyton, 1993).

Este trabalho tem por objetivo caracterizar o mal de Alzheimer, levantando hipóteses de como ele se manifesta e o que a ciência têm desenvolvido para trazer a cura deste mal. Além disso, abordar como o surgimento da doença afeta os familiares e o que pode ser feito para melhorar a qualidade de vida do paciente e da família.

2.0 - Histórico

Na Alemanha, em 1906, o neuropatologista Alois Alzheimer, ao estudar o caso clínico do paciente Auguste D., analisou pequenas amostras do seu cérebro e encontrou estranhas placas e fibras emaranhadas entre seus neurônios. Com isso, provou que muito mais que uma psicose, sua demência caracterizada por crises de agressividade, distúrbios de humor e de memória, estava fundamentada em uma causa orgânica (Cavalcante, 2001).

A partir desse momento descobriu-se um mal que atinge milhões de pessoas em todo o mundo e tem se tornado, desde o início do século, um dos grandes desafios para os cientistas (Borges, 2001).

O mal de Alzheimer está inserido entre as doenças degenerativas do sistema nervoso, mais especificamente as demências. Mas o que vem a ser demência e porque o número de pessoas com esse tipo de doença têm aumentado tanto nos últimos anos? “A demência é uma síndrome que se caracteriza por alteração da personalidade, controle deficiente dos impulsos e desenvolvimento de

múltiplas deficiências cognitivas. São em geral quadros crônicos e progressivos, caracterizados por perda progressiva da capacidade intelectual (déficit de memória, capacidade de julgamento e pensamento abstrato) e inabilidade física dos pacientes acometidos” (Massad, 2000).

O número de pessoas com demência têm aumentado em todo o mundo devido à população mundial estar envelhecendo, principalmente nos países em desenvolvimento, como o Brasil. No grupo das demências, a doença de Alzheimer é a mais comum (cerca de 50%), sendo a quarta causa de morte nos Estados Unidos, atingindo 1,5 a 2 milhões de americanos. No Brasil, estima-se que a doença atinja 1,2 milhões de pessoas. A prevalência aos 65 anos é de 5% e sobe para 20% aos 80 anos, mas isto não significa que pessoas com menos de 65 anos não possam ter a doença. Essa situação requer bastante atenção, pois segundo pesquisas realizadas pela Organização Mundial de Saúde, daqui a mais ou menos 25 anos teremos 34 milhões de idosos com demência, sendo que 71% desse grupo, se encontrarão em países em desenvolvimento (Borges, 2001; Canineu, 2001).

3.0 - Sintomas e Desenvolvimento da Doença

O mal de Alzheimer surge, normalmente, em pessoas acima de 60 anos. Inicia-se com pequenos lapsos de memória e estes pequenos esquecimentos podem ser aceitos pelos familiares como parte normal do envelhecimento, no entanto, eles vão agravando-se gradualmente. Além da perda da memória, existem outros sintomas característicos da doença, são eles:

- Dificuldade de raciocínio: a pessoa não consegue realizar operações matemáticas simples, impedindo com isso, o controle de suas finanças; não conseguem acompanhar a leitura de um livro, etc.
- Dificuldade de linguagem: não conseguem completar uma frase corretamente, surgem complicações em encontrar palavras quando os objetos são apontados e há dificuldade em reconhecer pessoas porque os nomes são trocados.

- Dificuldade de orientação temporal: mesmo no início da doença a pessoa tem problemas para saber qual é o dia e o período do dia em que está. Isso somado com a dificuldade de memória fazem com que o almoço ou jantar seja solicitado várias vezes.

- Dificuldade de realizar tarefas simples: como tomar banho, fazer comida, escolher uma roupa adequada, etc.

- Desorientação espacial para percorrer trajetos conhecidos ou localizar-se nos lugares.

- Alteração do comportamento: a pessoa torna-se agitada e algumas vezes agressiva. Além disso, pode vir a ter delírios, como achar que está sendo roubada, por exemplo. Outra alteração comum é a tendência de andar de um lado para o outro sem nenhum objetivo.

- Alteração no apetite: normalmente, com tendência a comer de modo exagerado.

- Alteração do sono: insônia e agitação durante a noite.

Com a evolução da doença três áreas fundamentais são afetadas: a cognição, as atividades do dia-a-dia e o comportamento. Com isso, o paciente torna-se cada vez mais dependente de seus familiares e cuidadores.

A evolução da doença pode ser percebida em três diferentes fases. Na fase inicial, ocorrem pequenos esquecimentos e a dificuldade de memorização. Também podem ser percebidos o descuido com a aparência pessoal e no trabalho e desorientação no tempo e espaço. Ocorrem perdas discretas de autonomia para atividades comuns do dia-a-dia e perda de espontaneidade e iniciativa.

Na fase intermediária o portador do Alzheimer apresenta dificuldades em reconhecer pessoas e incapacidade de aprendizado, detendo apenas algumas lembranças de passado remoto. Outras alterações comportamentais podem ser percebidas, como caminhadas sem destino certo, incontinências urinária e fecal, comportamentos inadequados, irritabilidade e hostilidade, incapacidade para julgamento e pensamentos abstratos e uma maior necessidade de ajuda na realização de tarefas cotidianas (Borges, 2001).

Na fase final a perda de memória progride até a perda total, onde a pessoa pode chegar a não lembrar do próprio nome. As desorientações espaciais e temporais agravam-se tornando o paciente incapaz de reconhecer lugares dentro da própria casa; a linguagem torna-se cada vez mais difícil tanto para comunicar-se quanto para compreender alguém, levando o paciente ao mutismo. E freqüentemente ocorrem perdas de peso, mesmo com a dieta adequada.

A dificuldade para controlar movimentos faz com que a troca de roupas, o uso de talheres e manuseio de qualquer objeto tornem-se complicados. À medida que a doença progride o paciente não consegue mais realizar tarefas simples. Nesse estágio, a pessoa fica restrita ao leito, muda, sem manifestar reconhecimento, alimentada por sonda. As funções cerebrais ficam deterioradas e o paciente acaba morrendo (Bertolucci, 2001; Borges, 2001).

Após os primeiros sintomas, a morte costuma ocorrer entre 2 e 20 anos (média de 6 a 8 anos), geralmente causada por problemas respiratórios e em decorrência da saúde debilitada devido à idade avançada (Massad, 2000; Pitliuk, 2001).

4.0 - Origem da doença

A causa deste mal ainda é desconhecida, mas existem duas hipóteses sobre a origem da doença. A primeira está relacionada com a proteína TAU, substância presente no citoesqueleto dos neurônios que devido a sua hiperfosforilação gera estruturas denominadas emaranhados neurofibrilares (conforme figura 1). Essa proteína fica enfileirada na célula nervosa e por algum motivo ainda não conhecido, nos doentes, ela fica nas extremidades dessa célula; alterando assim, sua geometria e provocando com isso, a morte do neurônio (conforme figura 1 c). Segundo alguns cientistas, a TAU seria apenas a consequência e não a causa do mal de Alzheimer (Inestrosa, 2000; Vitória e Paiva, 2001).

Segundo Hyslop (2001), no entanto, recentemente foram feitas análises em pessoas com uma patologia conhecida como demência frontotemporal, a qual está relacionada com o armazenamento da TAU. Identificou-se que ocorre uma

mutação do gene da proteína TAU e isso causa a produção exagerada dessa proteína; isso sugere que o surgimento da demência pode estar relacionado a esse processo anormal de produção e acumulação da TAU.

Ainda segundo Hyslop (2001), o agravamento do quadro de demência pode estar ligado à densidade dos emaranhados neurofibrilares formados pela TAU. Esses feixes emaranhados alteram o mecanismo de transporte celular. E como resultado, os neurônios não conseguem mais transmitir os impulsos nervosos, nem realizar importantes processos celulares. Com isso, aumentam os danos cerebrais levando ao estado de demência.

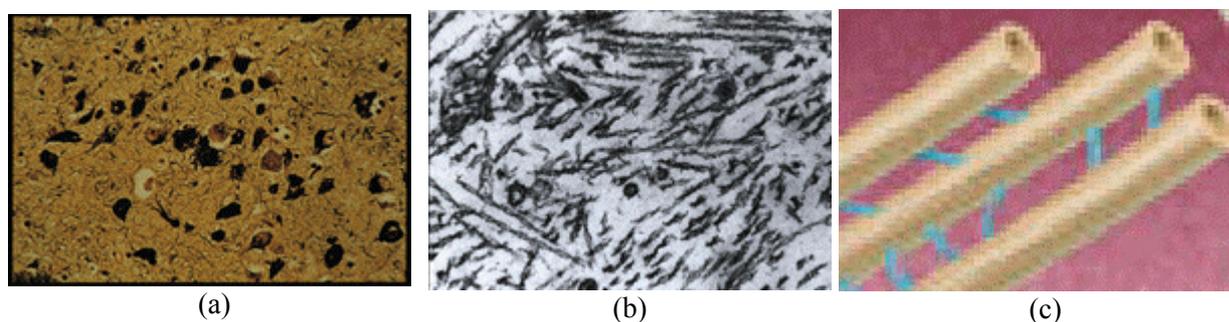


Figura 1. Diferentes imagens dos emaranhados neurofibrilares (TAU). Na imagem (a), vista ao microscópio óptico, os emaranhados aparecem semelhantes a triângulos escuros. As outras duas imagens (b e c) foram registradas através de microscópio eletrônico, sendo a última (c) em forma de figura, mostrando como os emaranhados rompem os microtúbulos que formam os neurônios.

Images: Catherine Bergeron (*esquerda*); Robert D. Terry (*centro*); John W. Karapelou (*direita*)

A segunda hipótese, que é aceita pela maioria das pesquisas mais recentes, é a da formação das placas senis; elas são originadas através do acúmulo do peptídeo β -amilóide (conforme figura 2). Essas placas estão presentes em distintas regiões do cérebro e em grande quantidade nos pacientes com Alzheimer. Elas desencadeiam a neurotoxicidade e a morte dos neurônios, pois envolvem essas células e impedem a comunicação entre elas. Com isso, reduzem as atividades do sistema nervoso (Inestrosa,

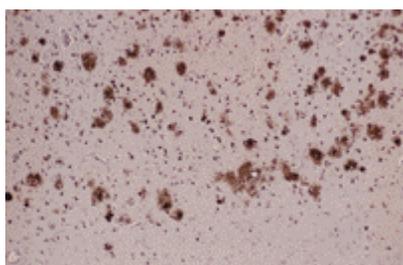


Figura 2. Placas β -amilóide vistas ao microscópio óptico.

Images: Peter H. St George-Hyslop; John W. Karapelou

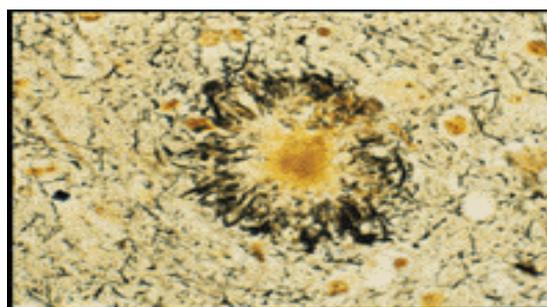


Figura 3. Imagem do tecido de um cérebro nos estágios mais Avançados da doença de Alzheimer, evidenciando os emaranhados neurofibrilares (em preto) e as placas Senis (em laranja).

12

2000; Cavalcante, 2001).

O mais importante e interessante dessas teorias é que tanto a formação dos emaranhados neurofibrilares quanto das placas senis (conforme figura 3) não ocorrem em todo cérebro, mas apenas em regiões muito específicas desse órgão, como por exemplo, o hipocampo, região responsável pela memória e aprendizagem e o neocórtex, responsável pelo raciocínio, pela linguagem e outros processos importantes do pensamento.

Essa hipótese recebe grande apoio devido a várias razões:

A primeira razão é que a proteína precursora do β -amilóide (“amyloid precursor protein – APP”) é codificada por um gene situado no cromossomo 21. Para que haja o surgimento do peptídeo β -amilóide, a proteína de membrana APP deve ser cortada por enzimas. Primeiro, ela é cortada por uma enzima chamada beta-secretase e dá origem a fragmentos. Um dos fragmentos resultantes recebe o nome de C99- β -APP; esse fragmento por sua vez é cortado pela enzima gamma-secretase originando assim o β -amilóide, que aparecerá nas versões $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$ (conforme figura 4).

Nas pessoas com Alzheimer há um aumento na produção do $A\beta_{42}$ que apresenta uma grande tendência a agregar-se, gerar fibrilas que se depositam e formar as placas senis. O $A\beta_{42}$ causa ainda, uma alteração na taxa de cálcio, o que leva a célula à morte. Danificam a mitocôndria, causando a liberação de radicais livres de oxigênio, estes por sua vez, acabam danificando as proteínas, os lipídios e o DNA. E por fim, eles acabam provocando a liberação dos componentes celulares.

Sabe-se também que o cromossomo 21 está vinculado à síndrome de Down. Os portadores dessa síndrome têm grande número de placas senis no cérebro, em função da excessiva produção do β -amilóide, devido à cópia extra do cromossomo 21 (Inestrosa, 2000; Foguel e Gonzales, 1999; Hyslop, 2001).

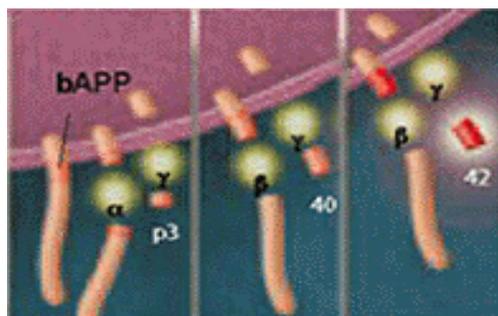


Figura 4. Processo de formação das placas β -amilóide, a partir do corte da proteína β APP.

Outra razão é que já foram identificados outros três genes que predisõem à doença, além do gene da APP. Um deles situa-se no cromossomo 14 e corresponde à proteína presenilina-1. Outro gene, presente no cromossomo 1, codifica uma outra presenilina do tipo 2. Segundo Hyslop (2001), alguns estudos mostraram que a indução de mutações nos genes responsável pela produção das presenilinas altera a atividade de alguns complexos protéicos e sua atuação em proteínas específicas. Sabe-se que um dos alvos desses complexos é a β APP, baseado em experiências de mutações genéticas feitas em ratos, nos genes responsáveis pelas presenilinas, com isso, esses animais não produziram a presenilina-1. Conseqüentemente, a gamma-secretase não realizou seu trabalho final de cortar o β APP e produzir o β -amilóide.

Já nas mutações genéticas dos cromossomos 1 e 14 encontradas em pessoas com Alzheimer, ocorre a reação contrária, essas mutações aumentam o processo da gamma-secretase, e com isso, gera uma maior produção de β -amilóide, especialmente a versão mais tóxica, com 42 aminoácidos ($A\beta_{42}$). Mesmo que ainda não tenha sido confirmado, cientistas acreditam que as presenilinas e a gamma-secretase sejam a mesma proteína.

Há um terceiro gene, que é um fator de risco, ou seja, favorece o surgimento da doença, situado no cromossomo 19. O alelo 4 desse gene codifica a apolipoproteína-E, que está relacionada ao transporte de colesterol pela corrente sanguínea e ainda atua na reparação e na regeneração celular. Segundo Hyslop (2001), uma das explicações para que a versão E4 dessa proteína seja um fator de risco, é que ela disputa o espaço entre as células nervosas com o β -amilóide. Foi

encontrada também, uma molécula que é responsável pela remoção de substâncias no espaço intercelular, que tem mais afinidade em transportar o E4, fazendo assim, com que o β -amilóide acabe acumulando-se.

Pacientes que apresentam tanto a mutação do β APP, quanto o alelo 4 da apolipoproteína-E, desenvolvem bem mais cedo os sintomas do mal de Alzheimer.

Portanto, sempre que há mutações nesses genes, em especial naqueles que correspondem as presenilinas, encontra-se tanto no plasma sanguíneo quanto no líquido céfalo-raquidiano, níveis elevados de β -amilóide (Inestrosa, 2000; Hyslop, 2001).

E a última evidência é a neurotoxicidade desse peptídeo. O β -amilóide normalmente é solúvel, mas pode agregar-se e formar as fibras amilóides, que quando postas em um meio de cultura, onde estão crescendo neurônios, matam essas células. Evidenciando com isso, sua alta toxicidade às células nervosas. Esses agregados de β -amilóide e outros elementos são equivalentes às placas senis (Inestrosa, 2000).

Segundo o neurocientista chileno Nivaldo Inestrosa (2000), o mal de Alzheimer inicia basicamente de mutações genéticas, e pode manifestar-se em distintas etapas da vida. Ele também menciona um aspecto importante sobre a incidência de Alzheimer em certas populações humanas. Segundo ele, na população caucasiana acima de 70 anos, a doença atinge 16% dos indivíduos. Já entre a população do tipo mongol, do Japão e da China, e provavelmente entre a população indígena das Américas, o percentual é muito menor, em torno de 4%.

5.0 - Diagnóstico

Não existe um teste específico que estabeleça de modo inquestionável a presença do mal de Alzheimer. O único exame que garante esse resultado é a biópsia ou necropsia do tecido cerebral, conduta não realizada quando o idoso está vivo devido aos riscos e complicações que o exame pode acarretar. Portanto, o diagnóstico é clínico: diversos teste e exames são realizados afim de excluir os

diversos outros tipos de demências e outras patologias que podem se confundir com o mal de Alzheimer.

Em pessoas com quadro clínico demencial avançado de perda de memória e alteração de comportamento a emissão de diagnóstico é mais simples. No entanto, em pessoas no estágio inicial, com queixas de dificuldade de memória são necessários exames mais apurados para excluir outras causas.

A avaliação das funções mentais, como linguagem, memória e orientação temporal e espacial requer treinamento por parte dos profissionais da saúde, para que possam ser evitados diagnósticos errôneos. No entanto, apenas alguns lugares estão capacitados a efetuarem tal diagnóstico com segurança.

Porém, mesmo com cautela na execução dos testes, os resultados não são precisos, pois cada organismo possui características individuais. Em pessoas com a doença no estágio mais avançado, apenas um levantamento da história de vida do paciente e exames cautelosos são suficientes. Já em uma fase inicial o diagnóstico é mais complicado, mas para excluir outras causas de demência pode-se solicitar os exames abaixo:

- Tomografia ou ressonância magnética de crânio, para excluir múltiplas isquemias, hemorragias e tumores;
- Dosagem de hormônios da tireóide e exame de sangue para verificar se não há alteração de fígado, no metabolismo do cálcio e do fósforo, deficiência de vitamina B, etc.

Os exames a serem solicitados vão depender do exame clínico realizado pelo médico (Bertolucci, 2001; Canineu, 2001).

Existem outras patologias que podem ter os sintomas confundidos com o Alzheimer, como: neurocisticercose, arteriosclerose, intoxicações medicamentosas, intoxicações por drogas, atrofia cerebral provocada por alcoolismo, síndrome de Korsakoff, depressão em pacientes de muita idade (pseudodemência), traumatismos cranianos e suas seqüelas. Daí a necessidade de um exame clínico rigoroso para eliminar qualquer outra possibilidade (Pitliuk, 2001).

6.0 - Tratamento

Não existe cura para o mal de Alzheimer, portanto os medicamentos e ações devem ser tomados de forma a retardar a doença, no entanto, ela continua a progredir (Bertolucci, 2001).

São abordados dois aspectos no tratamento. O primeiro trata as alterações de comportamento como agitação, agressividade e a depressão, que não necessariamente devem ser tratadas com medicamentos, mas também através da orientação de diferentes profissionais da saúde, como fonoaudiólogos, enfermeiras, etc. É importante notar nesse caso, se existe algum motivo para essa alteração de comportamento, como por exemplo, a forma que o cuidador aborda o paciente na hora de realizar tarefas diárias. Às vezes, uma orientação adequada resolve o problema. No entanto, se a medicação for necessária, ela deve ser utilizada na menor dose possível, pois essas drogas podem piorar a confusão mental ou deixar a pessoa rígida, impedindo ou dificultando os movimentos. Além de todas essas atitudes, alguns cuidados são úteis, como:

- Manter o paciente sempre em ambiente calmo e tranquilo.
- Manter as coisas dentro de casa sempre organizadas da mesma forma, para evitar uma maior desorientação.
- Não deixar o paciente sair sozinho para não se perder.
- Faze-lo levar uma vida saudável.
- Exercitar a memória através de palavras cruzadas, contas matemáticas contar o noticiário da TV, etc.
- Manter uma luz fraca acesa durante a noite, para no caso do paciente acordar, saber onde ele está.

Atitudes como essas somadas aos medicamentos podem ajudar a melhorar a qualidade de vida do paciente (Pitliuk, 2001; Canineu, 2001).

O segundo tratamento é o que trata diretamente a doença, não a causa, já que esta ainda é desconhecida, mas ajuda a corrigir o desequilíbrio químico no cérebro. As drogas existentes hoje no mercado atuam evitando a decomposição da

acetil-colina, são os chamados inibidores de acetil-colinesterase (Bertolucci, 2001).

A acetil-colina é um neurotransmissor, ou seja, é um facilitador da passagem de estímulos de um neurônio para outro, através do que conhecemos como sinapses.

Sinapse é a maneira pela qual os neurônios se comunicam. Em uma sinapse os neurônios não se tocam, permanecendo um espaço entre eles denominado fenda sináptica, onde um neurônio pré-sináptico liga-se a outro denominado pós-sináptico. O impulso que vem da célula pré-sináptica chega à extremidade de seu neurônio e provoca na fenda a liberação de neurotransmissores depositados em bolsas chamadas de vesículas sinápticas. Esse elemento químico, que como mencionado anteriormente, pode ser a acetil-colina, se liga quimicamente a receptores específicos no neurônio pós-sináptico, dando continuidade à propagação do impulso. Portanto, se não houver o neurotransmissor (acetil-colina) não há a comunicação entre os neurônios.

A acetil-colina é produzida no cérebro a partir da colina presente em alimentos da dieta do dia-a-dia. Depois de utilizada como neurotransmissor, acetil-colina é degradada pela enzima acetil-colinesterase, transformando-se novamente em colina (Tafner, 1998).

Se por algum motivo existe uma deficiência na produção de acetil-colina, um modo de controlar o problema é evitar que a pouca acetil-colina existente, seja degradada, impedindo a ação da enzima através dos inibidores, ou seja, os inibidores da acetil-colinesterase (Vitória e Paiva, 2001).

Os resultados do tratamento com essas drogas podem ter mais chances de sucesso em pacientes no estado inicial. No entanto, é possível também obter resultados em pacientes em fases um pouco mais avançadas.

As respostas frente ao tratamento podem ser alcançadas de diversas formas, dependendo da reação de cada paciente. Em alguns pacientes a resposta é a estabilização da progressão da doença e essa é a resposta mais freqüente. Outros pacientes, no entanto não apresentam resposta alguma. Não se deve esperar do tratamento uma recuperação do que já atingido pela doença, por exemplo, o

paciente voltar a realizar atividades que não conseguia, pois essa não é uma resposta comum.

Algumas pessoas podem apresentar uma resposta ao medicamento logo no início, outras o efeito só ocorre após dois a quatro meses de tratamento, sendo essa última resposta a mais freqüente. É importante a utilização do medicamento na dosagem correta e durante o tempo adequado para que se obtenha uma boa resposta ao tratamento. Nada impede, no entanto, que o paciente melhore no início e depois volte a piorar, pois a doença é progressiva.

As drogas utilizadas em pacientes com Alzheimer são muito agressivas e costumam causar diversos efeitos colaterais. O principal deles é sobre o tubo digestório, podendo haver náuseas, vômitos e diarreias. Podem também desencadear agitação e dores de cabeça (Bertolucci, 2001).

Existem outras modalidades de tratamento, mas ainda estão em fase de pesquisa, aguardando confirmação de sua validade, pela comunidade médica. A mais promissora parece ser a reposição hormonal (estrogênio). Segundo o neurocientista Nivaldo Inestrosa (2000), após os 50 anos idade a incidência de Alzheimer aumenta de maneira drástica nas mulheres, devido à menopausa, ele cita que a proporção em relação aos homens pode chegar a 5 para 1. Ele conclui que o estrogênio é claramente um fator importante na prevenção do aparecimento do mal de Alzheimer. Mas lembra, que estudos detalhados mostram que o estrogênio não tem efeito em pacientes que já desenvolveram a doença, portanto esse hormônio, provavelmente, sirva apenas para prevenir seu aparecimento (Inestrosa, 2000).

Outras modalidades seriam a seleginina, o ginko biloba, os anti-inflamatórios não-hormonais (indometacina), a nimodipina e a vitamina E (Borges, 2001).

Outros profissionais da área de saúde também podem atuar na complementação de um tratamento mais adequado. As perdas na independência funcional podem ser diminuídas ou estabilizadas com profissionais que auxiliem em treinamento e reabilitação. As dificuldades de linguagem e, em estágio mais adiantado, as alterações para engolir podem ser acompanhadas por um

fonoaudiólogo. As complicações decorrentes das alterações de apetite e de comportamento, associadas à dificuldade de linguagem, podem ser minoradas com o auxílio de uma enfermeira, que será essencial nos estágios mais avançados da doença. Um profissional treinado pode assessorar nas modificações para tornar o lar mais seguro e no manejo adequado de cada paciente (Bertolucci, 2001).

7.0 - Vacina contra Alzheimer

Atualmente diversos laboratórios e indústrias farmacêuticas buscam encontrar drogas que minimizem ou retardem o aparecimento da doença, mas até o momento não existe nenhum tratamento realmente eficaz.

Dando continuidade a esse trabalho o laboratório Élan Pharmaceuticals, em São Francisco (Estados Unidos), coordenado por Dale Schenk *apud* Foguel e Gonzales (1999), publicou um trabalho relatando uma experiência com ratos transgênicos capazes de superexpressar uma forma mutante da APP (proteína precursora do β -amilóide), que resulta no aparecimento da maioria das lesões estruturais características de pacientes com Alzheimer, com exceção dos emaranhados neurofibrilares. Segundo Foguel e Gonzales (1999), nessa experiência eles utilizaram o peptídeo $A\beta_{42}$ humano para imunizar esses ratos em duas fases: na sexta semana de vida, quando as neuropatologias da doença não haviam aparecido e também no décimo primeiro mês de idade, quando todas as neuropatologias já haviam se manifestado. Um outro grupo de animais controle foi imunizado com outro peptídeo, derivado da seqüência primária de outro componente das placas amilóides, o soro componente da proteína amilóide (“serum amyloid-P component – SAP”).

Os resultados obtidos são: dois grupos de animais imunizados com $A\beta_{42}$ produziram altos níveis de anticorpos neutralizantes, o que mostrou que os organismos foram capazes de produzir uma resposta imune a esse peptídeo. E após um exame histológico dos ratos jovens que receberam $A\beta_{42}$ verificou-se que a maioria não apresentou depósito de $A\beta$ em seu cérebro. Os animais imunizados com SAP apresentaram um número de placas no cérebro semelhante aos segundo

grupo controle, sugerindo que apenas os anticorpos anti-A β ₄₂ foram capazes de bloquear a formação das placas.

Nos ratos mais velhos, que já apresentavam lesões cerebrais típicas da doença, observou-se a ausência, nas regiões do cérebro mais suscetíveis, de placas senis, indicando que estas foram eliminadas pela presença do anticorpo anti-A β ₄₂.

Segundo Foguel e Gonzales (1999), esse resultado é bastante relevante, uma vez que aponta para o possível uso dessa metodologia, em pessoas que já apresentem os primeiros sintomas de Alzheimer e apontam para a possibilidade do emprego de tal estratégia, também, na prevenção da doença. Porém, estudos adicionais necessitam ser realizados afim de verificar a real aplicabilidade desse método na espécie humana.

No entanto, não há como saber os resultados na melhora de comportamento dos pacientes, pois os animais utilizados não podem oferecer essa resposta. Os ratos transgênicos também não apresentam os emaranhados protéicos intracelulares. Além disso, já foram reportados casos de pacientes com Alzheimer que não apresentavam as placas no cérebro. Portanto, os resultados desse estudo não vão ajudar a aliviar os sintomas da doença no homem, mas pode ser um grande caminho (Foguel e Gonzales, 1999).

Já segundo Nivaldo Inestrosa, 2000, os animais utilizados nesse estudo não são um bom modelo de Alzheimer, já que não apresentam as características morfológicas, nem as características comportamentais de um cérebro humano com a doença. No entanto, se a hipótese do β -amilóide for a correta, então em tese essa futura vacina poderá servir.

8.0 - Prevenção da Doença

Alguns fatores podem auxiliar a mudança do curso do mal de Alzheimer, apesar de não existir uma maneira totalmente eficaz de prevenção, esse fatores ajudam a combater o envelhecimento do cérebro.

Pessoas com alto grau de escolaridade e atividade intelectual intensa apresentam sintomas somente quando as lesões cerebrais estão em um estágio

mais avançado do que em pessoas com baixa escolaridade. Isso quer dizer que em pessoas com maior atividade intelectual é necessária uma maior perda de neurônios para que apareçam os mesmos sintomas de pessoas com menor atividade intelectual (Bertolucci, 2001; Vitória e Paiva, 2001).

A reposição hormonal (estrogênio) em mulheres que entraram em menopausa e o uso de vitamina E em altas doses podem diminuir a chance da doença, fazendo com que ela apareça mais devagar. Recentemente, demonstrou-se um efeito semelhante com o uso de anti-inflamatórios.

O desconhecimento de aspectos fundamentais da doença dificulta a utilização de métodos eficazes de prevenção e tratamento (Bertolucci, 2001; Inestrosa, 2000).

9.0 - Predisposição ao desenvolvimento da doença

Uma parte dos casos de Alzheimer é considerada hereditária e outra parte é considerada esporádica. Já foi comprovado que quando a pessoa desenvolve a doença devido a uma característica hereditária os sintomas aparecem precocemente (Inestrosa, 2000).

Apesar da comunidade científica não ter chegado a uma conclusão definitiva sobre as origens do Alzheimer, alguns fatores genéticos e ambientais podem ser relacionados ao desenvolvimento da doença. A idade influencia de forma que quanto mais avançada a idade, maior a porcentagem de idosos com demência. A idade materna também pode estar relacionada, pois filhos que nascem de mães com mais de 40 anos, podem ter mais tendência a problemas demenciais na terceira idade. O baixo nível de escolaridade também pode influir na tendência a ter Alzheimer.

Outros dois fatores que estão em estudo, mas ainda não são comprovados, é a contaminação por alumínio e idosos que podem desenvolver demência, devido a algum tipo de traumatismo craniano sério (Borges, 2001).

É interessante lembrar que a incidência da doença em homens e mulheres é de 1 para 1 até os 50 anos. Após essa idade, que corresponde à

menopausa, quando as mulheres perdem o hormônio estrogênio, a incidência de Alzheimer aumenta de maneira assustadora entre elas. Em alguns casos chega a 3 para 1 ou 5 para 1. Portanto, a falta de reposição hormonal também pode ser um fator de risco (Inestrosa, 2000).

10.0 - Qualidade de vida do paciente e dos familiares

O mal de Alzheimer não afeta apenas o paciente, mas também suas pessoas próximas; os familiares são afetados de modo devastador.

A grande responsabilidade, a inversão de papéis onde os filhos passam a se encarregar dos cuidados de seus pais, a enorme carga de trabalho e a sobrecarga emocional, gera no meio familiar um clima de conflito e angústia (Pitliuk, 2001).

Os cuidadores de pacientes com Alzheimer são submetidos a uma enorme pressão psicológica que vem acompanhada de depressão, estresse, queda de resistência física, problemas de ordem conjugal, etc. Além disso, ainda existe aquela sensação de estar só, desamparado e isolado.

A grande arma para enfrentar essa doença é a informação associada à solidariedade. À medida que os familiares conhecem melhor a doença e sua provável evolução, vários recursos e estratégias podem ser utilizados com sucesso (Canineu, 2001).

As pessoas responsáveis pelos pacientes são conhecidas como cuidadores. Cuidar é uma situação que envolve a emoção de um indivíduo se transformando em proteção e segurança do outro.

Algumas razões que podem levar pessoas a exercerem essa atividade:

1. Por instinto - Assume esse papel motivado por impulsos inconscientes que satisfaçam a uma necessidade de sobrevivência do indivíduo. Ex: relação mãe-filho.

2. Por vontade – Ele é motivado por uma necessidade de satisfação das próprias emoções através da relação com o outro. Ex: relação entre familiares, essa relação pode até ultrapassar os limites e surgir a super proteção, diante da emotividade do cuidador.

3. Por capacidade – É aquele que se prepara tecnicamente, através de estudos, ou por experiência, por longa prática.

4. Por conjuntura – É aquele que está na situação-limite onde há falta de outra opção ou essa opção é imposta. Como não existe afeto, é apenas uma questão política, econômica, acaba ocorrendo um maior desequilíbrio da relação de cuidado e os resultados obtidos são pouco satisfatórios.

O cuidador precisa estar bem consigo mesmo, ter paciência e principalmente aceitar a situação, para saber enfrentar a difícil tarefa que lhe foi imposta. Ele precisa estar bem informado sobre a doença, os sintomas, os cuidados, pois o paciente dependerá cada vez mais dele. Além disso, ele precisa estar ciente que o bem estar da pessoa, torna o dia-a-dia mais tranquilo e agradável.

Para auxiliar o cuidador, criaram-se os grupos de apoio.

“O grupo de apoio é um grupo de pessoas afins, que se reúnem uma vez por mês, com o objetivo de recolher informações específicas da doença, trocar idéias, transmitir experiências, técnicas, encorajar seus membros, dar e receber apoio mútuo e trocar experiência de como lidar com esses dependentes, passar nomes de médicos, enfermeiros, profissionais adequados, para atenderem as exigências necessárias a tudo que os associados precisarem dentro da metodologia da associação” (Canineu, 2001).

Os grupos de apoio realizam um papel importante, pois oferecem oportunidade para que os membros manifestem suas dúvidas, incertezas, frustrações, raiva, culpa, tristezas e divida seus sucessos em um ambiente seguro e não crítico. E isso, proporciona o surgimento de novos relacionamentos e de uma vida mais saudável (Canineu, 2001).

Portanto, segundo a associação brasileira de Alzheimer (2001), a solidariedade e o convívio em família são de fundamental importância para que o tratamento alcance um melhor efeito. As associações de apoio também desempenham um papel importante, à medida que orientam aos pacientes e a família para que possam aceitar melhor a situação e possam perceber que não são os únicos a terem o problema.

11.0 - Conclusão

O mal de Alzheimer é uma doença que provoca a morte dos neurônios e afeta os processos de memória e aprendizagem. Apesar dos avanços científicos sobre o assunto, o mal ainda não tem cura e continua afetando milhões de idosos em todo o mundo.

As probabilidades de ser uma patologia, geneticamente determinada são grandes, pois as placas senis formadas que matam os neurônios, são as mesmas encontradas no cérebro de pessoas com síndrome de Down, anomalia determinada pela presença a mais do cromossomo 21. Portanto, é um forte indício de que a proteína precursora do β -amilóide é proveniente desse cromossomo. Além disso, existem outras proteínas que são codificadas por genes presentes em cromossomos que predisõem a doença, são eles: cromossomo 1, 14 e 19.

Até o momento não existem drogas totalmente eficazes no combate à doença, mas segundo o neurocientista Nivaldo Inestrosa (2000), dentro de quatro a cinco anos, teremos uma terapia mais eficiente ou até mesmo a cura dessa doença.

Esse mesmo cientista tem feito pesquisas no intuito de solucionar esse mal. Sua primeira linha de pesquisa trabalha o fato de outras proteínas constituintes das placas senis terem sido descobertas. Algumas dessas proteínas estimulam a formação do β -amilóide, como no caso da acetil-colinesterase. Mas outras proteínas presentes, por exemplo, na matriz celular, particularmente a laminina são capazes de desagregar essa placa. Então, sua primeira linha de pesquisa está baseada nas chamadas chaperonas, proteínas auxiliares tanto na formação como na destruição dessas placas.

A segunda linha de pesquisa está relacionada como a neuroproteção. Ela procura identificar quais são os mecanismos intracelulares que levam o neurônio à morte quando em contato com o β -amilóide.

Ele descobriu que quando o β -amilóide interage com a célula ocorre uma hiperfosforilação da proteína TAU, por meio da enzima glicogênio-sintase-quinase-3 β (GSK-3 β). Essa enzima faz parte de uma via de sinalização

intracelular denominada “*via wnt*”. O interessante é que a GSK-3 β pode ser inibida com o lítio. Quando é feita a inibição com o lítio, mesmo existindo grande contato com as fibras do β -amilóide com os neurônios, estes não morrem nem perdem seus prolongamentos, continuando a viver normalmente. Então, Inestrosa e sua equipe propuseram a hipótese, que o início da doença pode estar ligado à perda de função dessa “*via wnt*”, o que desencadearia o processo de formação das placas.

Além das pesquisas de Inestrosa, Menandro (2001a), apresentou uma reportagem da Science, mencionando que os cientistas do Instituto Riken e Pesquisas do Cérebro (Japão) e a Faculdade de Medicina da Universidade de Harvard (Estados Unidos) estão com o foco centrado na enzima neprilina, que é capaz de obstruir a formação dos aglomerados de β -amilóide.

Em estudos feitos com camundongos, eles observaram que a diminuição do nível dessa enzima leva a formação dos emaranhados neurofibrilares presentes no cérebro de pacientes com Alzheimer. Com isso, eles sugerem que a elevação dos níveis dessa enzima, talvez seja uma possível estratégia para um futuro tratamento da doença.

Inestrosa (2000), também esclarece mediante seus estudos, que o sequenciamento do genoma humano, com toda a informação que fornece, não é útil em nada para os estudos sobre o mal de Alzheimer, porque os genes importantes para a manifestação dessa doença já eram conhecidos. No entanto, ainda não foram determinadas todas as utilidades desse sequenciamento. E permanecem em estudos os diversos meios de utilização desse incrível avanço genético. Com isso, novidades a esse respeito, ainda podem surgir.

Mesmo que no momento o sequenciamento do genoma humano não tenha grande utilidade para a descoberta da cura do Alzheimer, mediante o exposto anteriormente, são notáveis os avanços científicos que tem sido adquiridos sobre essa patologia. É provável, portanto, que em alguns anos seja descoberta uma forma eficiente de tratar esse mal, ou até mesmo, encontrar a cura, o que será uma grande vitória para famílias em todo o mundo.

12.0 - Referências Bibliográficas

- Bertolucci, Paulo. *Doença de Alzheimer*. Versão: 30/out/2001. URL <http://www.emedix.com.br/artigos/neu006>
- Borges, Marcio. *A doença de Alzheimer*. Versão: 14/set/2001. URL <http://members.tripod.com/~marcioborges/Alzheimer>.
- Canineu, Paulo Renato. *Associação Brasileira de Alzheimer – A doença*. Versão: 14/set/2001. URL <http://www.abraz.com.br>
- Cavalcante, Rodrigo. *Uma luz sobre o Alzheimer*. Superinteressante, Ano 15, Nº 06, Junho 2001, pág. 76-79.
- Devitt, Terry. *Alzheimers – The tangled brain*. Versão: 07/set/2000. URL whyfiles.org/117alzheimers/index.html
- Foguel, Débora & Gonzales, Atria Dias Ferrão. *Uma vacina contra a doença de Alzheimer?*. Ciência Hoje, vol. 26, nº 154, outubro 1999, pág. 11-12.
- Guyton, Arthur C. 1993. *Neurociências Básica: Anatomia e Fisiologia*. 2ª.ed., Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 237-243.
- Hyslop, Peter H. St George. *Piecing Together Alzheimer's*. Versão: 20/10/2001. URL <http://www.sciam.com/2000/1200issue/1200Stgeorge.html>
- Inestrosa, Nivaldo. *Novos rumos na luta contra o mal de Alzheimer*. Ciência Hoje, vol. 28, nº 167, dezembro 2000, pág. 6-10.

- Krecke, Jeannot. *Demência*. Versão: 1998. URL <http://www.alzheimer-europe.org/portuguese/AD.html>
- Massad, Ana Maria. *Terapia de reposição hormonal. Onde estamos? Para onde iremos? – TRH e Doença de Alzheimer*. *Femina*, vol. 28, nº 6, julho 2000.
- Medicina News. *Deficiência de enzima é associada ao Alzheimer*. Versão: 29/05/01. URL <http://www.portugues.medicinanews.com>
- Menandro, Ricardo. *Células tronco a partir da pele*. *Ciência Hoje*, Vol. 30, Nº 176, Outubro 2001b, pág. 21.
- Menandro, Ricardo. *Novos resultados sobre o mal de Alzheimer*. *Ciência Hoje*, vol. 26, nº 157, janeiro/fevereiro 2000.
- Menandro, Ricardo. *Placas de Alzheimer*. *Ciência Hoje*, vol. 29, nº 173, julho 2001a, pág. 19.
- Naomi, Freundlich. *Arresting Alzheimer's*. *Business week*, Issue 3736, pag. 94, 06/nov/2001
- Pitliuk, Rubens. *Doença de Alzheimer e outras doenças*. Versão: 30/out/2001. URL <http://www.mentalhelp.com/Alzheimer.htm>
- Rowland, Lewis P., M.D. 1997. *Merritt Tratado de Neurofisiologia*. 9ª edição, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p. 1-6 e 534-541.
- Silva, Carlos Eduardo Lins. *O retrato do mal antes da hora*. Versão:16/nov/1999. URL <http://www.harpwro.com/users/lonzar/AlzSuperInt.htm>

Tafner, Malcon Anderson. *Redes Neurais Artificiais: Aprendizado e Plasticidade*. Versão: maio/1998.

URL <http://www.epub.org.br/cm/n05/tecnologia/plasticidade.htm>

Vitória, Maria & Paiva, Rubens. *Alzheimer*. *Jornal Correio Braziliense*, 11 de setembro de 2001. Sessão: Coisas da Vida, pág. 6.