
A FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

THE PATHOPHYSIOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE

Dainara Silva Freire¹
Aline Santana da Silva²
Fabiane Yamacita Yuri Borin³

RESUMO

O Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que interrompe o processo de sinapse entre os neurônios, o que ocasiona em lapsos de memória no paciente e uma evolução dos sintomas até que o leve a óbito. A causa da Doença de Alzheimer está relacionada com o acúmulo do peptídeo beta-amilóide e outras disfunções que ainda se encontram em estudo e são amenizadas pela administração farmacológica. Esse artigo descreve a fisiopatologia da Doença de Alzheimer e algumas considerações sobre a aplicação da Farmacoterapia aos diagnósticos mais degenerativos. Além de retratar os principais aspectos dessa doença, sua evolução e as formas de diagnóstico e tratamento.

237

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Neurodegenerativa. Fisiopatologia. Manifestações Clínicas. Tratamentos.

ABSTRACT

Alzheimer's is a neurodegenerative disease that interrupts the synapse process between neurons, which causes memory lapses in the patient and an evolution of the symptoms until the patient dies. The cause of Alzheimer's disease is related to the accumulation of beta-amyloid peptide and other disorders that are still being studied and are alleviated by pharmacological administration. This article describes the pathophysiology of Alzheimer's Disease and some considerations on the application of Pharmacotherapy to more degenerative diagnoses. In addition to portraying the main aspects of this disease, its evolution and the forms of diagnosis and treatment.

Keywords: Alzheimer's disease. Neurodegenerative. Pathophysiology. Clinical manifestations. Treatments.

¹ Graduanda do curso de Farmácia pela Unifil – Centro Universitário Filadélfia.

² Professora Orientadora: Graduada em Biomedicina pela Unifil, Especialista em Fisiologia pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Mestre em Patologia Experimental (Fisiologia Cardiovascular) pela UEL. Docente do Curso Superior de Farmácia na Unifil.

³ Professora avaliadora: Graduada em Farmácia pela Universidade Estadual de Londrina (UEL), Mestre em Ciências da Saúde pela UEL. Doutora em Saúde Coletiva pela UEL. Docente e Coordenadora do Curso Superior de Farmácia na Unifil.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma patologia neurodegenerativa associada à idade do paciente e que compromete as manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas dos indivíduos que passam, progressivamente, a demonstrar incapacidades na realização de tarefas simples cotidianas e a perderem sua memória de curta e longa data, incapacitando-os a conviver, normalmente, em sociedade. Com a evolução da doença, outras várias alterações ocorrem na memória e na cognição, como deficiências na fala e linguagem corporal, perda das funções viso-espaciais e outros comportamentos, como agressividade, alucinações e depressão (CAIXETA *et al.*, 2012).

De acordo com Grossberg, Meng e Olin (2011), a DA se instala e se desenvolve de forma lenta e contínua por vários anos. As alterações neuropatológicas da DA são as estruturais e as neurotransmissoras, sendo essas relativas às mudanças patológicas que decorrem dos danos e degeneração dos neurotransmissores.

Segundo Vale *et al.* (2011), os sintomas dessa doença agredem o paciente tanto em seus sentidos primários de sobrevivência (funções fisiológicas), como nos cognitivos relacionados a emoções, lembranças, afeto e convivência em sociedade.

Importante se faz, além de conhecer os sintomas da DA, as caracterizações do tratamento do Alzheimer, uma vez que propiciar a autonomia, a independência e os conceitos que envolvem a relação e cuidado dos envolvidos com o paciente é de suma importância para alcançar um tratamento adequado (VERAS, 2012).

Na DA há alterações nas vias colinérgicas, resultando em perda neuronal e consequente perda de colina-acetil-transferase (ChAT), causando diminuição na capacidade de produção da acetilcolina (ACh). Dessa forma, acredita-se que parte dos sintomas da DA ocorra por esse déficit, sendo assim recomenda-se que utilize inibidores da colinesterase (enzima responsável pela degradação da acetilcolina), resultando no acúmulo da ACh, uma vez que eles são eficazes para o tratamento dessa patologia quando ela se encontra no estágio leve a moderado (ABN, 2011).

Os objetivos deste artigo são descrever as manifestações clínicas da DA, os diversos tipos de tratamento para a doença, assim como os principais medicamentos e suas reações, ampliando, assim, a descrição sobre as funções afetadas no

organismo humano diagnosticado com Alzheimer e quais os benefícios e duração do tratamento.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 FISIOPATOLOGIA DO ALZHEIMER

A DA recebeu este nome oficial em menção ao médico que primeiro descreveu a doença em 1906. Este profissional estudou e publicou o caso da sua paciente Auguste Deter, mulher de 51 anos e saudável, e que desenvolveu um quadro progressivo de distúrbio de linguagem, perda de memória, desorientação e algumas dificuldades em se expressar e compreender o ambiente à sua volta. Aos 55 anos Auguste faleceu e o Dr. Alzheimer tratou de examinar seu cérebro, descrevendo as alterações por ele percebidas, que são hoje as características da doença (MONTEIRO, 2018).

Ribeiro (2010) retrata que há uma série de teorias patogênicas consideradas para que se possa explicar a evolução cerebral da DA, como as alterações vasculares, a não evolução de alguns importantes sistemas neurotransmissores, as metabólicas e a vulnerabilidade celular de determinados neurônios.

Caixeta *et al.* (2012), explicam que a DA é conhecida como um transtorno neurodegenerativo progressivo e que se manifesta pela degradação cognitiva da memória e outros sintomas ligados ao comportamento, sendo esta patologia a responsável por afetar mais de 10% dos adultos com idade de 65 anos e 40% dos que estejam acima de 80 anos.

Segundo o Ministério da Saúde (2014), a DA é um transtorno neurodegenerativo, progressivo e fatal que se manifesta através da deterioração cognitiva e perda da memória, o que compromete progressivamente a realização das atividades diárias, podendo ser diagnosticada através dos vários sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais percebidas.

A DA é uma proteopatia caracterizada por anomalias no enovelamento de proteínas, as suas causas e progressões não são completamente compreendidas, no entanto, a doença associa-se ao dano das placas senis e dos novelos neurofibrilares no cérebro. Quanto às placas de proteínas Beta Amilóide (A β) de

enovelamento anormal, estas se acumulam no cérebro e são constituídas por pequenos peptídeos com 39-43 aminoácidos de comprimento (Figura 1) (MONTEIRO, 2018).

Os betas amilóides são fragmentos de uma proteína maior denominada proteína percussora de amilóide (APP), uma proteína transmembranar que penetra a membrana dos neurônios. A APP é essencial para o crescimento, sobrevivência e reparação de lesões dos neurônios (MONTEIRO, 2018, p. 2).

No entanto, sobre a sua forma nociva:

[...] As formas mais nocivas de beta-amilóide talvez sejam os grupos de pequenos pedaços do que as placas em si. Os pequenos agrupamentos podem bloquear a sinalização entre as células nas sinapses. Eles também podem ativar as células do sistema imunológico que causam inflamações e devoram células deficientes (MONTEIRO, 2018, p. 2).

Figura 1 – Alterações do cérebro na DA



Fonte: Souza (2016)

As características histopatológicas percebidas no parênquima cerebral dos portadores da DA incluem depósitos fibrilares amiloidais que se localizam nas

paredes dos vasos sanguíneos e que estão ligados a diferentes tipos de placas senis, aglomerações de filamentos anormais da proteína TAU e que são responsáveis pela formação dos novelos neurofibrilares, assim como pela perda de neurônios e da sinapse, além da ocorrência de inflamação. A Fisiopatologia da DA é descrita tendo seu início na clivagem da proteína precursora amilóide (APP) que resulta na produção, agregação e deposição da substância β -amilóide ($A\beta$) e placas senis (FALCO *et al.*, 2016).

Falco *et al.* (2016) caracterizam que, histopatologicamente, a DA é representada pela perda da sinapse e morte dos neurônios em regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, como o córtex cerebral e o córtex entorrinal (área do cérebro onde a memória se consolida), o hipocampo e o estriado ventral.

De acordo com Guimarães *et al.* (2018), os cérebros dos portadores da DA apresentam degeneração neural colinérgica, além de uma redução dos marcadores colinérgicos e da redução da atividade da colina acetiltransferase e da acetilcolinesterase no córtex cerebral.

Algumas mudanças estruturais podem ser observadas nos portadores da DA, como alterações nos enovelados neurofibrilares, nas placas neuríticas e no metabolismo amilóide, assim como nas perdas sinápticas e a morte neuronal. Quanto às alterações nos sistemas neurotransmissores, estas relacionam-se com as alterações na estrutura patológica em decorrência da doença (CAIXETA *et al.*, 2012).

Os fatores genéticos da DA não são definidos, no entanto sabe-se que há um número totalmente limitado de famílias que apresentam predisposição para a doença. Os membros dessas famílias herdaram de um dos pais a parte do DNA causadora da doença, e em média metade dos filhos de um pai afetado vai desenvolver a doença (MONTEIRO, 2018).

A DA manifesta-se de maneira lenta e progressiva e seu diagnóstico é contínuo, durando por vários anos. Sabe-se que para esta doença não há cura, apenas pelo tratamento medicamentoso é que se aliviam os sintomas, e de certa forma, se retarda o encaminhamento de idosos para as clínicas em situações mais extremas (RIBEIRO, 2010).

2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As manifestações clínicas da DA são consideradas subclínicas, uma vez que o diagnóstico se manifesta aos poucos, evoluindo até chegar às alterações cognitivo-comportamentais da doença (CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012).

Segundo Caixeta *et al.*, (2012), a sintomatologia da DA caracteriza-se pela deficiência da memória recente e deterioração de outras funções cognitivas de acordo com o avanço da doença.

Miranda e Silva (2010) relata que existem sete estágios na DA, o estágio 1 é assintomático, porém o portador da doença já apresenta as alterações químicas e patológicas, tais como o acúmulo de amilóide nas células do cérebro, mas ele não demonstra nenhum problema aparente de memória, tendo esta fase uma duração de aproximadamente 10 a 20 anos antes da manifestação literal da doença.

O estágio 2 da DA apresenta sintomas muito leves de alteração de memória, o que, facilmente, são confundidos com a perda da memória em decorrência do paciente idoso. O geriátrico tem lapsos de memória, esquecimentos como telefones, lugares que guardou seus pertences e o nome das pessoas, sendo essas características ainda não perceptíveis nos exames médicos (CAIXETA *et al.*, 2012).

O estágio 3, representa a fase em que há o declínio cognitivo leve, e nesta fase os familiares e amigos passam a notar as falhas de memória e as decorrentes dificuldades no dia a dia dos idosos devido aos esquecimentos. Alguns testes de memória são realizados, assim como os de concentração o que facilita o diagnóstico do neurologista (MIRANDA; SILVA, 2010).

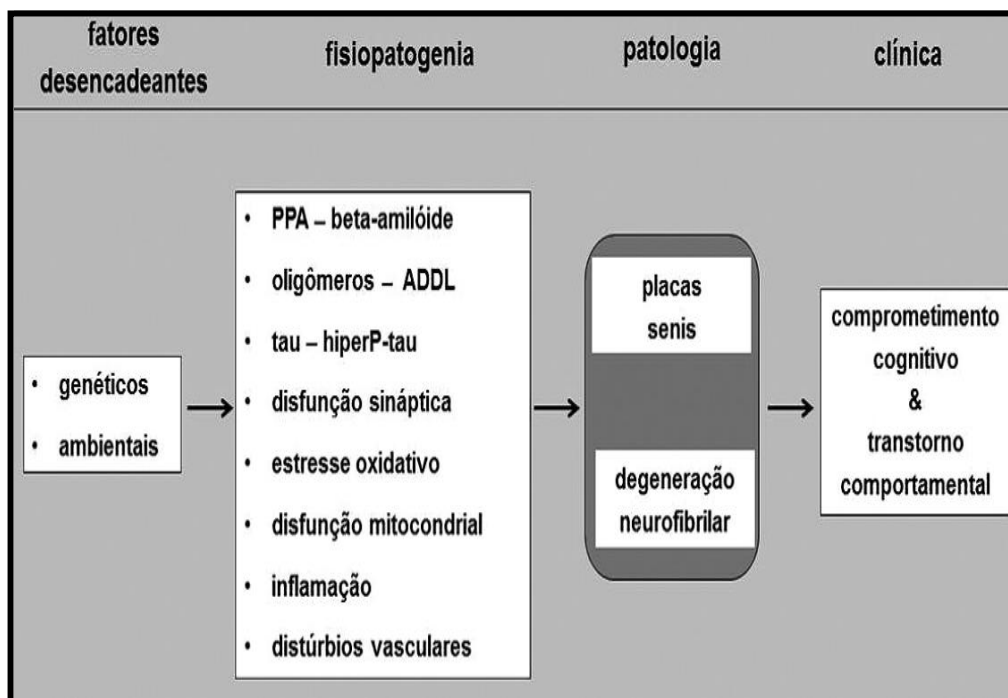
O estágio 4 e 5 são parecidos por serem razoáveis, sendo marcados pelo declínio cognitivo moderado, que consiste no esquecimento de situações recentes, alterações na capacidade de resolver questões de matemática e aumento da dificuldade em planejamentos simples do cotidiano, pagamento de contas, recordar histórias da vida pessoal, além de apresentar o comportamento mais quieto e apático. O estágio 6 é classificado como severo e apresenta perda de memória, dificuldade na movimentação motora, insônia, falta de higiene e delírios (MIRANDA; SILVA, 2010).

E no estágio 7 tem a característica severa da demência e do comprometimento motor e cognitivo do paciente que perdem a capacidade de andar

e conversar, dessa forma faz-se necessário que sejam acompanhados por familiares para a realização de tarefas do dia a dia, como comer, banhar-se e vestir-se. Muitos deles passam a não mais sorrirem devido à rigidez motora muscular aumentada e toda a mobilidade corporal fica comprometida, assim como o aumento da tonicidade muscular, e em alguns casos, há o dano na deglutição e o paciente é submetido à inserção de tubos gástricos para realizar a função digestiva necessária (Figura 2) (CAIXETA *et al.*, 2012).

Há também o prejuízo da conectividade, do metabolismo e da capacidade de regeneração neuronal. A apoptose e a perda sináptica são as causas da morte neural, e essas modificações estruturais colaboram com o desenvolvimento dos sinais clínicos e da evolução severa e lenta da doença. Além disso, existem outros mecanismos que degeneram e causam vários distúrbios celulares, além de envolverem a estrutura, o metabolismo e a função das proteínas no organismo, sejam geneticamente ou patologicamente (MIRANDA; SILVA, 2010).

Figura 2 – Esquema da sequência de eventos na fisiopatologia da DA, dos fatores desencadeantes às manifestações clínicas.



Fonte: Cavalcanti e Engelhardt (2012)

A causa da DA ainda é desconhecida, por isso, existem alguns fatores que são considerados relevantes no desenvolvimento da doença, como genéticos, epigenéticos (alterações do desenvolvimento, morfologia e propriedades bioquímicas que alteram as características físicas do indivíduo), metabólicos, reações inflamatórias, cascata patogênica mitocondrial, estresse oxidativo, proteínas plasmáticas e cerebrais, fator neurotrófico (são polipeptídeos que atuam na sobrevivência, manutenção e desenvolvimento de células do sistema nervoso) derivado do cérebro, deficiências de estrogênio, além de fatores ambientais (HUANG; MUCKE, 2012).

2.3 PREVENÇÃO

Os métodos de prevenção da DA ainda são desconhecidos, uma vez que a origem da doença não é um fator definido, no entanto Oliveira (2012) descreve que uma vida ativa é importantíssima para que a atividade cerebral seja constante e modifique positivamente o metabolismo e, conseqüentemente, a qualidade de vida.

Há uma menor prevalência da doença em idosos ativos, além disso as atividades físicas promovem bem estar e garantem uma melhor qualidade de vida, aumento da autoestima e o desenvolvimento das capacidades físicas e motoras, além do aperfeiçoamento das capacidades cognitivas, como a atenção, a percepção, a memória e o raciocínio (OLIVEIRA, 2012).

Masumoto *et al.* (2010), retratam sobre a importância da prática de exercícios físicos, uma vez que a atividade física pode aumentar os níveis de neurotransmissores e atuar preventivamente no tratamento de danos traumáticos cerebrais relacionados a doenças neurodegenerativas como é o caso da DA, pois os exercícios estimulam a neurogênese (produção dos neurônios).

Algumas medidas são essenciais para prevenir a DA, como o comportamento que envolva práticas ligadas à qualidade de vida e permitam que o idoso reduza o seu peso e mantenha o controle de doenças como o Diabetes, além de reduzir a resistência insulínica nos tecidos que pode ser o causador da patogenia da doença e estar aumentando os níveis de beta amilóide e agentes inflamatórios no sistema nervoso central (SNC) (LOPES *et al.*, 2011).

Outro método de prevenção é estimular a cognição do paciente através da leitura de jornais e livros, jogar cartas, assistir TV e realizar outras atividades recreativas que estimulem o raciocínio e o prazer. “O aumento da atividade cognitiva associou-se a redução de risco de 64% de DA” (MASUMOTO *et al.*, 2010).

Lopes *et al.* (2011) salientam que, em mulheres, a terapia de reposição hormonal (TRH) é bastante eficaz e deve ser feita apenas com estrógeno ou com estrógeno-progesterona, pois eles não causam a redução cognitiva leve e nem causam incidências de demência.

Prevenir a hipertensão arterial sistêmica (HAS) também é importante para se evitar o desenvolvimento da DA, uma vez que essa patologia é reconhecida como desencadeadora da doença:

A hipertensão arterial sistêmica é identificada como fator de risco para DA, com *Odds ratio* (OR) de 1,97 (IC 95% 1,09-3,54), sendo seu efeito dose-dependente, ou seja, quanto maior a pressão arterial, maior o risco de DA ($p < 0,0002$) (LOPES *et al.*, 2011, p. 4).

A pressão arterial sistólica (PAS) muito elevada e a diastólica (PAD) muito baixa representa um fator que deve ser prevenido para que a DA não se desenvolva no idoso:

A pressão arterial sistólica muito elevada (>180 mm Hg *versus* 141-180mmHg) foi associada com aumento de risco para DA (RR: 1,5, IC 95%:1,0-2,3) e para demências em geral (RR:1,6, IC95% 1,1-2,2). A pressão arterial diastólica muito baixa (≤ 65 mmHg *versus* 66-90 mmHg) também é associada a DA (RR: 1,7, IC95%: 1,1-2,4) e com demências em geral (RR:1,5, IC 95%:1,0-2,1) (LOPES *et al.*, 2011, p. 4).

2.4 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

O tratamento da DA pode ser farmacológico ou não, no entanto nenhum medicamento na atualidade impede a morte ou destruição dos neurônios cerebrais causadores dos sintomas da doença. Dentre os anos de 2002 a 2012 foram testadas mais de 244 drogas nos Estados Unidos que pudessem inibir a doença, mas apenas a memantina (Exib®) foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* – FDA, Órgão Regulador de alimentos e medicamentos nos Estados Unidos (GUIMARÃES *et al.*, 2018).

A dificuldade em se desenvolver tratamentos medicamentosos para o tratamento da doença está na dificuldade em se realizar testes em modelos animais que prevejam segurança experimental e compatibilidade cognitiva com o cérebro humano (GUIMARÃES *et al.*, 2018).

O tratamento da DA deve envolver a observação dos diferentes sinais e sintomas, tratando-se assim de um tratamento multidisciplinar. O tratamento por medicamentos objetiva a estabilização dos comportamentos cognitivos que impossibilitam os indivíduos a realizarem suas atividades normais cotidianas, com o mínimo de efeitos adversos (BRASIL, 2014).

Caixeta *et al.* (2012) descrevem que os inibidores da acetilcolinesterase: Tacrina (Xock®), rivastigmina (Exelon®), donepezil (Ziledon®), galantamina (Coglive®) representam o principal mecanismo farmacológico utilizado para tratar os sintomas da DA, pois eles inibem a ação das enzimas responsáveis pela hidrólise da acetilcolina e aumentam a sua capacidade de estimular receptores nicotínicos e muscarínicos.

As ações da Ach foram classificadas em muscarínicas e nicotínicas, caracterizadas com base nos subtipos de receptores colinérgicos que podem-se ligar à muscarina e à nicotina, respectivamente, e são responsáveis por responder à ativação colinérgica com alta afinidade. Os receptores colinérgicos muscarínicos são encontrados em vários sistemas biológicos, e no sistema nervoso periférico (SNP) apresenta ações que resultam na diminuição tanto da frequência quanto da força da contração cardíaca, além do relaxamento de vasos sanguíneos periféricos e a constrição das vias respiratórias (brônquios e bronquíolos). Já no SNC, atuam no controle da função vestibular, em funções cognitivas como memória, aprendizado e atenção, em respostas emocionais, na modulação do estresse, no sono e na vigília (VENTURA *et al.*, 2010).

Já os receptores colinérgicos nicotínicos ativados atuam sobre a conformação do canal aberto permeável aos íons Na⁺ e K⁺. Comparado à transmissão sináptica ativada por receptores muscarínicos, observa-se que induzem uma transmissão excitatória rápida. Esses tipos de receptores estão localizados em diversos tecidos, como exemplos, o cérebro e o tecido muscular (VENTURA *et al.*, 2010).

Há, além do tratamento dos sintomas de neurodegeneração, a terapia ligada às alterações comportamentais, dentre elas a depressão, que deve ser tratada sem

a administração de medicamentos de efeitos anticolinérgicos, como a amitriptilina (Amytril®) (SOUZA, 2016).

Também é importante observar se não haverá interação medicamentosa, como a fluoxetina (Prozac®) e fluvoxamina (Luvox®), sendo os fármacos mais indicados a sertralina (Assert®), o citalopram (Cipramil®) e a trazadona (Donaren®) (CAIXETA *et al.*, 2012).

Os inibidores da acetilcolinesterase pertencem à principal linha de tratamento da DA, sendo o tratamento de curto prazo com estes agentes considerado o que melhor desempenha o tratamento da cognição e demais sintomas. O melhor resultado do tratamento depende de uma rápida identificação dos fatores de risco e dos sintomas iniciais da doença, além do encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado (SOUZA, 2016).

O Ministério da Saúde (2014) salienta que o uso de fármacos colinérgicos recai no aumento da secreção ou no aumento da meia vida da acetilcolina na fenda sináptica em regiões significativas do cérebro. Para o tratamento da DA, diversas abordagens colinérgicas, como os agonistas muscarínicos e os nicotínicos, além dos compostos para aumentar a liberação da acetilcolina, foram testadas no tratamento da DA, no entanto nenhum efeito foi relevante.

Em casos em que haja evidências de processos inflamatórios, alguns fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e glicocorticóides esteroidais são escolhidos como uma opção de tratamento para os pacientes diagnosticados com essa doença, no entanto, os anti-inflamatórios agem inibindo a ciclo oxigenase (COX), e não impedem o avanço dos estágios da doença. Sendo assim, o uso do anti-inflamatório não é indicado como fármaco principal para o tratamento, uma vez que seus efeitos adversos causam problemas gastrointestinais, hematológicos, renais, sobre o SNC e cardiovasculares (GUIMARÃES *et al.*, 2018).

Alguns medicamentos, como a Donepezila (Ziledon®) e a Galantamina (Coglive®), são relevantes para o tratamento da DA e são apontadas em suas características por Vale *et al.* (2011, p. 36):

A donepezila é uma piperidina, basicamente metabolizada pelo fígado, com uma longa meia vida (em torno de 70 horas), que necessita uma única administração, à noite. [...] A galantamina é um fenantreno com meia vida plasmática de em torno de 7 horas, que é em parte metabolizada pelo fígado e em parte excretada diretamente pelos rins. Uma diferença da

galantamina em comparação com outros IChEs é que esta droga tem ação moduladora sobre os receptores nicotínicos.

A administração desses fármacos deve ser acompanhada por profissionais para que os mesmos possam medir a posologia e verificar se é ou não necessária a modificação da dosagem e horários a serem ingeridos (VALE *et al.*, 2011).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das fundamentações teóricas apresentadas neste artigo, pôde-se observar que durante o envelhecimento o organismo perde gradativamente algumas funções, o que ocasiona em alguns déficits metabólicos e cognitivos ao indivíduo.

A DA é um exemplo de doença neurodegenerativa decorrente da velhice e está associada à perda das funções neurais que diminuem ou interrompem as sinapses dos neurônios, ocasionando perda de memória e algumas debilidades motoras e psíquicas.

As manifestações clínicas são classificadas em estágios, sendo o 1 o menos desenvolvido e perceptivo quanto aos sintomas e o estágio 7 a fase em que o paciente se encontra mais acometido pelas debilidades da DA.

Não há métodos que comprovem a efetiva prevenção dessa doença, o que há são fármacos que amenizam os sintomas cognitivos que afetam o idoso em sua memória e limitações dos movimentos gerais do corpo.

Fatores como o desequilíbrio metabólico geriátrico, a quantidade e a má administração medicamentosa, além da redução de algumas proteínas importantes que atuam no sistema neurológico contribuem para o desenvolvimento do Alzheimer.

Conclui-se assim, que o organismo do idoso dispõe de inúmeras funções anormais e alterações morfológicas comprometidas pela idade, que influenciam o funcionamento normal do corpo do paciente e o predispõe a adquirir doenças degenerativas, como é o caso da DA.

REFERÊNCIAS

ABN - Academia Brasileira de Neurologia. Associação de Neurologia cognitiva e do comportamento. Recomendações em Alzheimer. **Departamento científico de**

Neurologia Cognitiva e Envelhecimento, São Paulo, v. 5, Supl 1, jun. 2011.

Disponível em: <https://neurologiahu.ufsc.br/files/2012/08/Manual-de-recomenda%C3%A7%C3%B5es-da-ABN-em-Alzheimer-2011.pdf>. Acesso em: 14 set. 2020.

CAIXETA, L.; PELEJA, A. A. de C.; GHINI, B. G. *et al.* Doença de Alzheimer. **Artmed**, Porto Alegre, 2012.

CAVALCANTI, J. L. de S.; ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Revista Brasileira de Neurologia**, v. 48, n. 4, out./ dez. 2012. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2012/v48n4/a3349.pdf>. Acesso em: 02 fev. 2020.

FALCO, A.; CUKIERMAN, D. S.; HAUSER-DAVIS, R. A.; REY, N. A. Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Quim. Nova**. 2016. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422016000100063. Acesso em: 03 mar. 2020.

GROSSBERG, G.; MENG, X.; OLIN, J. T. Impact of rivastigmine patch and capsules on activities of daily living in Alzheimer's disease. **Am J Alzheimers Dis Other Demen.**,v. 26, n. 1, p. 65-71, 2011. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1533317510391240>. Acesso em: 05 abr. 2020.

GUIMARÃES, C. H. S.; MALENA, L. M. A.; LIMBORÇA-FILHO, M.; MARTINS, F. R. Demência e a doença de Alzheimer no processo de envelhecimento: fisiopatologia e abordagem terapêutica. **Revista Saúde em Foco**, n. 10, 2018. Disponível em: http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/12/108_DEM%C3%8ANCIA-E-A-DOEN%C3%87A-DE-ALZHEIMER.pdf. Acesso em: 07 ago. 2020.

HUANG, Y.; MUCKE, L. Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. **Cell.**; v.148, p. 1204-1222, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3319071/>. Acesso em: 10 mar. 2020.

LOPES, L. C.; ARAÚJO, L. M. Q.; CHAVES, M. L. F.; IMAMURA, M.; OKAMOTO, I. H.; RAMOS, A. M.; SATOMI, E.; STEIN, A. T.; CENDORAGLO, M. S.; SOUZA, A. M. C.; APOLINÁRIO, D.; ANDRADA, N. C. Doença de Alzheimer: Prevenção e tratamento. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia Academia Brasileira de Neurologia Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, **AMBMS**, 2011. Disponível em: https://diretrizes.amb.org.br/ans/doenca_de_alzheimer-prevencao_e_tratamento.pdf. Acesso em: 05 abr. 2020.

MASUMOTO, C. K.; LEAL, T. R.; LEITÃO, M. T.; LAGO, O. C. Exercício físico como recurso para prevenção de transtornos senis ocasionados pela perda neuronal. Laboratório de pesquisa e ensino em biomecânica: **Escola Superior de Educação Física de Jundiaí**, Jundiaí, v. 2, n.3, p. 1-18, 2010. Disponível em: http://pulsar.esef.br/images/stories/arquivos/pdf/revista/Artigos/Volume2_Numero03_2010/artigo3-38-137-1-SP.pdf. Acesso em: 20 ago. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: doença de Alzheimer. Portaria nº 1.298, de 21 de novembro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Alzheimer. **Ministério da Saúde**: 2014. Disponível em:

<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-doenca-de-alzheimer-livro-2013.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2019.

MIRANDA, A. F.; SILVA, J. Alterações de comportamento do idoso com Doença de Alzheimer reveladas pelo cuidador familiar: contribuições para a enfermagem gerontológica. **Revista de Pesquisa: cuidado é fundamental online.**, v. 2, Supl., p. 186-189, out./dez. 2010. Disponível em:

http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/862/pdf_113. Acesso em: 14 set. 2020.

MONTEIRO, W. H. M. Doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos. **Rev. Saberes**, Rolim de Moura, v. 8, n. 2, jul./set. 2018. Disponível em:

<https://facsaopaulo.edu.br/wp-content/uploads/sites/16/2018/10/DOEN%C3%87A-DE-ALZHEIMER-ASPECTOS-FISIOPATOLOGICOS-.pdf>. Acesso em: 13 abr. 2020.

OLIVEIRA, A. A. A demência de Alzheimer e os idosos: Investigação sobre conhecimento, prevenção e percepção. Special Edition – ARTICLE I: **Pontifícia Universidade Católica (PUC)**, São Paulo, v. 82, p. 1-5, 2012. Disponível em:

<http://www.fiepbulletin.net/index.php/fiepbulletin/article/view/2416>. Acesso em: 10 mar. 2020.

250

RIBEIRO, C. F. Doença de Alzheimer: a principal causa de demência nos idosos e seus impactos na vida dos familiares e cuidadores. **UFMG**, Belo Horizonte, 2010. Disponível em:

<https://ares.unasus.gov.br/acervo/html/ARES/4672/1/3057.pdf>. Acesso em 03 de fev. 2020.

SOUZA, F. R. ALZHEIMER: Características da doença e a importância da assistência farmacêutica aos pacientes. Faculdade de Educação e Meio Ambiente – **FAEMA**. 2016. Disponível em:

<http://repositorio.faema.edu.br/bitstream/123456789/423/1/SOUZA%2C%20F.%20R.%20-%20ALZHEIMER..%20CARACTER%3%8DSTICAS%20DA%20DOEN%3%87A%20E%20A%20IMPORT%3%82NCIA%20DA%20ASSIST%3%8ANCIA%20FARMAC%3%8AUTICA%20AOS%20PACIENTES.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2020.

VALE, F. A. C.; CORRÊA NETO, Y.; BERTOLUCCI, P. H. F.; MACHADO, J. C. B.; SILVA, D. J.; ALLAM, N.; BALTHAZAR, L. F. Tratamento da doença de Alzheimer. **Dement Neuropsychol.**, v. 5, Suppl.1, p. 34-48, jun. 2011. Disponível em:

<http://www.demneuropsych.com.br/imageBank/pdf/v5s1a05.pdf>. Acesso em: 07 fev. 2020.

VENTURA, Ana L. M. ABREU, Paula A. FREITAS, Rodrigo C. C. SATHLER, Plínio C. LOUREIRO, Natália. CASTRO, Helena C. Sistema colinérgico: revisitando

receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo. **Rev Psiq Clín.**, v.37, n. 2, p. 66-72, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rpc/v37n2/a07v37n2.pdf>. Acesso em: 17 jun. 2020.

VERAS, R. P. Cartilha do cuidador do idoso. **IPUB Instituto de Psiquiatria**. Rio de Janeiro: 2012. Disponível em: <http://www.crde-unati.uerj.br/pdf/familiar.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2020.