



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE FORMAÇÃO DE PROFESSORES  
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA VIDA  
CURSO DE MEDICINA**

**ARTUR DIOGENES FREITAS  
DENYSE LOURO LEITE**

**NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA DOENÇA  
DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**CAJAZEIRAS-PB**

**2016**

**ARTUR DIOGENES FREITAS  
DENYSE LOURO LEITE**

**NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA DOENÇA  
DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Disciplina TCC, do Curso de Medicina, Centro de Formação de Professores, como requisito parcial de conclusão do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Fernandes

**CAJAZEIRAS-PB**

**2016**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação - (CIP)  
Denize Santos Saraiva - Bibliotecária CRB/15-1096  
Cajazeiras - Paraíba

- A474s Freitas, Artur Diogenes Freitas.  
Novas perspectivas no tratamento medicamentoso da doença de Alzheimer: uma revisão integrativa / Artur Diogenes Freitas, Denyse Louro Leite. - Cajazeiras, 2016.  
43p.; il.  
Bibliografia.
- Orientador: Prof. Dr. Antônio Fernandes.  
Monografia (Bacharelado em Medicina) UFCG/CFP, 2016.
1. Doença de Alzheimer. 2. Patologia neurodegenerativa. 3. Terapêutica. I. Leite, Denyse Louro. II. Fernandes, Antônio. III. Universidade Federal de Campina Grande. IV. Centro de Formação de Professores. V. Título.

UFCG/CFP/BS

CDU - 616.894

**ARTUR DIOGENES FREITAS  
DENYSE LOURO LEITE**

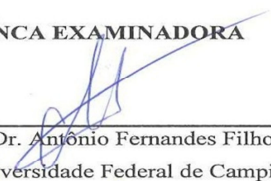
**NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA DOENÇA  
DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado na Disciplina TCC, do Curso de Medicina, Centro de Formação de Professores, como requisito parcial de conclusão do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Fernandes

Aprovada em: 30/11/2016


**BANCA EXAMINADORA**



---

Prof. Dr. Antônio Fernandes Filho

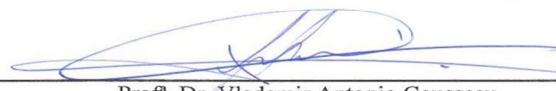
Orientadora / Universidade Federal de Campina Grande



---

Prof. Jânio Dantas Guadalberto

Membro Examinador / Universidade Federal de Campina Grande



---

Prof. Dr. Vlademir Antonio Cousseau

Membro Examinador / Universidade Federal de Campina Grande

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos, antes de tudo, a Deus. Ele que nunca nos abandonou e nos permitiu vencer cada batalha que surgiu durante o caminho. Obrigada, Senhor, por ser a nossa maior força durante todos os anos do nosso curso de Medicina.

Aos nossos pais (Cicero Leite Machado, Antonia Ivanilda Louro Leite, Francisco de Sales Freitas e Maria Elisa Rodrigues Diógenes) que sempre acreditaram na gente, nos amparando nas derrotas e nos aplaudindo nas vitórias. A Francisco de Sales, que mesmo ausente fisicamente, sempre esteve presente nos nossos corações. Nosso muito obrigado!

Aos nossos irmãos, pela confiança e apoio diário.

Aos nossos familiares e amigos por compartilharem desse sonho. Em especial a Renan por ter nos tirado tantas dúvidas.

Ao nosso orientador, professor Antonio Fernandes, que nos aguentou durante todo esse tempo, tirando seu juízo e atrapalhando seus inúmeros compromissos. Obrigada, professor, pela dedicação ao nosso trabalho.

FREITAS, A.D.; LEITE, D.L. **Novas perspectivas no tratamento medicamentoso da Doença de Alzheimer:** uma revisão integrativa. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, 2016.

## RESUMO

A doença de Alzheimer é considerada uma patologia neurodegenerativa que cursa com alterações cognitivas e neuropsiquiátricas, tendo como consequência uma eventual incapacitação. O paciente apresenta perda da memória recente inicialmente. Com o tempo, evolui para déficit de atenção e fluência verbal, incapacidade de fazer cálculos, ou de até mesmo utilizar instrumentos comuns do dia a dia. Atualmente, no mundo, existe cerca de 17 a 25 milhões de pessoas com esta doença. Dados sugerem que uma em cada dez pessoas maiores de 80 anos deverá ser portadora. A doença ainda não tem cura. O tratamento é feito através do uso de medicamentos, sendo a classe dos inibidores da colinesterase a mais utilizada. Muitos estudos ainda estão sendo realizados sobre o que tem surgido de novo na terapêutica da doença. Sabendo disso, esta revisão integrativa de literatura tem como objetivo demonstrar as novas perspectivas da Doença de Alzheimer, a partir do estudo de artigos científicos selecionados através dos seguintes bancos de dados: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Medical Published - serviceofthe U.S. National Library of Medicine (PubMed). Os critérios de inclusão utilizados foram: trabalhos com resumo e texto completo disponível publicados em português, inglês ou espanhol durante o período de 01 de Julho de 2013 a 01 de Julho de 2016, realizados em humanos com idade maior de 65 anos. Através da análise dos artigos, observou-se que as novas opções de tratamento do Alzheimer são: memantina, vitamina E, uso do TTP488, uso do anti TNF alfa, estimulação transcraniana com corrente contínua, diuréticos. Apesar disso, ainda há muito o que se testar nos grandes centros de pesquisas, mas novas propostas vem surgindo para reduzir a progressão da doença.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer. Terapêutica.

FREITAS, A.D.; LEITE, D.L. **New perspectives of treatment for Alzheimer disease: an integrative review.** Work Completion of course (Graduate in Medicine) – Federal University of Camina Grande, 2016.

### **ABSTRACT**

Alzheimer disease is considered a neurodegenerative disorder, leading to cognitive and neuropsychiatric alterations that may result in incapacitation. Initially, patients present with memory loss. Attention and verbal fluency deficit, as well as inability in performing calculations or even using instruments of daily living may be a result of such disorder over time. Nowadays, between 17 to 25 million people present with it worldwide. Data suggest that one out of ten people aged over 80 years may suffer from this disease, which has no cure. The treatment encompasses medication usage, specially cholinesterase inhibitors. Several studies are being conducted in order to investigate new treatments that have emerged against this disorder. Hence, this integrative literature review aims to identify new perspectives of treatment for Alzheimer disease, considering selected studies from the following databases: Latin Literature American and Caribbean Health Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Medical Published – service of the US National Library of Medicine (PubMed). Inclusion criteria were: studies with abstract and full text available, published in Portuguese, English or Spanish throughout July 1st, 2013 to July 1st, 2016; sample composed by humans aged over 65 years old. The analysis identified the following new Alzheimer disease's treatments: memantine, vitamin E, use of TTP488, use of anti TNF alpha, transcranial direct current stimulation and diuretics. Although research centers still have a lot of options to be tested, new proposals have been emerging in order to reduce the disease progression.

**KEYWORDS:** Alzheimer disease. Treatment.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1-</b>	Distribuição dos artigos conforme tipo de estudo.....	26
------------------	---	----



## LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Especificidade dos artigos, conforme título, idioma e periódico, bem como objetivo.....	23
Tabela 2-	Detalhamento sobre os artigos, conforme resultados, tipo de estudo e nível de evidência.....	26

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
	<b>2.1</b> Objetivos gerais.....	<b>10</b>
	<b>2.2</b> Objetivos específicos.....	<b>10</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>11</b>
	<b>3.1</b> Definição.....	<b>11</b>
	<b>3.2</b> Fatores de risco .....	<b>12</b>
	<b>3.3</b> Fisiopatologia.....	<b>13</b>
	<b>3.4</b> Quadro Clínico.....	<b>15</b>
	<b>3.5</b> Diagnósticos.....	<b>16</b>
	<b>3.6</b> Tratamento.....	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>MÉTODO</b> .....	<b>21</b>
	<b>4.1</b> Tipo de estudo.....	<b>21</b>
	<b>4.2</b> Critério para a realização da revisão integrativa.....	<b>21</b>
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
	<b>5.1</b> Caracaterização da amostra.....	<b>25</b>
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>30</b>
	<b>6.1</b> Análise crítica .....	<b>34</b>
<b>7</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>36</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>37</b>
	<b>ANEXO A- INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS</b> .....	<b>41</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O termo "demência" refere-se a uma série de sintomas que se encontram geralmente em pessoas com doenças cerebrais que cursam com destruição e perda de células cerebrais. A perda de células cerebrais é um processo natural, mas em doenças que conduzem à demência isso ocorre a um ritmo mais rápido e faz com que o cérebro da pessoa não funcione de uma forma normal (OLIVEIRA et al., 2005).

A doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva e uma eventual incapacitação. Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até um certo estágio da doença. Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram à medida que a patologia evolui, entre elas a capacidade de fazer cálculos, as habilidades visuo-espaciais e a capacidade de usar objetos comuns e ferramentas (SERENIKI et al., 2008).

Nas últimas décadas muitos esforços têm sido realizados para se esclarecer as causas da doença de Alzheimer, com a esperança de que isto resulte no desenvolvimento de tratamentos farmacológicos seguros e efetivos. Embora ainda não exista a cura, alguns compostos são úteis em retardar a deterioração cognitiva da doença de Alzheimer. A estratégia atual baseia-se na correção da função colinérgica cerebral através do uso de agentes anticolinesterásicos. Como terapia coadjuvante, constituem-se boas opções os agentes antioxidantes, vitamina E, Ginkgo biloba e a reposição hormonal de estrogênio para as mulheres (CALIMAN, et al., 2005).

Com base nisso, o nosso estudo tem como tema principal a doença de Alzheimer, mais especificamente as perspectivas do tratamento da doença. Questiona-se, então, quais são as novas perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer. Dessa forma, queremos demonstrar que há novos estudos e pesquisas farmacológicas, buscando novos tratamentos para estes enfermos.

Diante do exposto, o número de estudos que revisam as novas perspectivas do tratamento do Alzheimer ainda é escasso. Assim, há um grande interesse pela compreensão desta temática que poderá trazer consequências sociais positivas ao servir de inspiração tanto para novos trabalhos acadêmicos como para demonstrar as perspectivas de tratamento para esta doença. Portanto, o objetivo deste estudo é demonstrar, através de uma revisão sistemática, novas perspectivas de tratamento para a doença de Alzheimer.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Realizar uma revisão integrativa sobre as novas perspectivas do tratamento da doença de Alzheimer, com ênfase nos diversos tipos e formas de pesquisas no âmbito terapêutico.

### **2.2 Objetivos Específicos**

Para o alcance do objetivo geral, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- a) Avaliar a eficácia das novas terapêuticas.
- b) Relacionar as novas perspectivas terapêuticas para doença de Alzheimer.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Definição

A Doença de Alzheimer (DA) é a principal representante das demências. Estudos epidemiológicos indicam que ela é responsável por mais de 50% dos casos de demência. Foi descrita, inicialmente, pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer, em 1907, que descreveu o caso de uma paciente de 51 anos que apresentava déficit da memória, acompanhado de vários declínios cognitivos (apraxia, afasia e agnosia) e distúrbios comportamentais. A autópsia revelou extensas lesões cerebrais, com perda neuronal, placas senis e emaranhados neuronais, chamados de fusos neurofibrilares. Kraepelin, em 1910, propôs o nome “Doença de Alzheimer” para homenagear o seu descobridor (HAMDAN, 2008).

Alzheimer realizou a autópsia na qual percebeu que o cérebro da paciente encontrava-se difusamente atrofiado. Os cortes realizados com corante de Bielschowsky de prata mostraram alterações neuronais que vieram a ser conhecidas como aglomerados neurofibrilares. Ele também demonstrou numerosos focos miliares que foram chamados de placas senis ou neuríticas (AIMMINGS & MENDEZ, 2005).

Além disso, foi comprovado que o progressivo envelhecimento do processo cronológico aumenta a incidência das demências, sendo a idade o maior fator de risco para a doença. A partir dos 65 anos, sua prevalência dobra a cada cinco anos. Entre 60 e 64 anos apresenta prevalência de 0,7%, passando por 5,6% entre 70 e 79 anos, e chegando a 38,6% nos nonagenários. A incidência parece não diminuir mesmo na faixa etária dos muito idosos, acima dos 95 anos. O processo de envelhecimento cerebral está associado a uma diminuição de grupamentos neuronais de áreas do córtex e subcórtex, contribuindo para os sintomas da demência. (APRAHAMIAN et al., 2008). A doença é caracterizada como um processo neurodegenerativo, progressivo (CARAMELLI & BARBOSA, 2002; PETRILLI, 1997), relacionado à idade e de etiologia incerta. O quadro clínico da DA é caracterizado por alterações comportamentais e cognitivas, incluindo o comprometimento da memória, do pensamento e do raciocínio. O sintoma mais evidente no início da doença é o comprometimento da memória recente (CRUZ & HAMDAN, 2008).

Cabe mencionar que, além da perda de memória, poderá haver a dificuldade de completar as atividades habituais do cotidiano, confusão de tempo e espaço, alterações na fala durante a conversação, diminuição da capacidade de julgamento e tomada de decisão, mudanças de humor e personalidade, bem como alterações na realização rotineira de atividades relacionadas ao autocuidado, lazer e trabalho (POLTRONIERE et al., 2011).

Atualmente, existe em todo o mundo cerca de 17 a 25 milhões de pessoas com a DA, que já acomete de 8% a 15% da população com mais de 65 anos. Dados atuais indicam que uma em cada 10 pessoas maiores de 80 anos deverá ser portadora da DA. Este mesmo índice em maiores de 70 anos de idade é de 1:100, e 1:1000 em maiores de 60 anos (Federação Espanhola de Associações de Familiares de Enfermos de Alzheimer - AFAF). Nos países desenvolvidos, a DA já é a terceira causa de morte, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares e para o câncer (FRIDMAN et al., 2004).

O perfil demográfico do brasileiro tem mudado, principalmente durante as últimas décadas, havendo uma transição demográfica da população brasileira em decorrência da queda na mortalidade, na década de 1940, e a queda da fecundidade a partir de 1960, sendo este o fator realmente decisivo para a ampliação da população mais idosa. Neste contexto está inserida a doença de Alzheimer como uma forma de demência que afeta o idoso e compromete sobremaneira sua integridade física, mental e social, ocasionando um quadro de dependência total com cuidados cada vez mais complexos, quase sempre realizados no próprio domicílio. É uma doença neuro degenerativa e progressiva, considerada originária de múltiplas demandas e altos custos financeiros, fazendo com que isso represente um novo desafio para o poder público, instituições e profissionais de saúde, tanto em nível nacional, quanto mundial. (LUZARDO et al., 2006).

### **3.2 Fatores de risco**

O principal fator de risco pra doença de Alzheimer é a idade. A prevalência de quadro demencial aumenta de acordo com o envelhecimento, dobrando a cada cinco anos a partir dos 65 anos de idade. Outro fator de risco importante são as alterações genéticas. Alterações da apolipoproteína E no cromossomo 19, devido à presença do alelo  $\epsilon 4$ , podem aumentar o risco, já que estas atuam na manutenção da mielina (APRAHAMIAN et al., 2008). Pode-se citar também a história familiar, o sexo feminino (possivelmente devido o hipoestrogenismo na pós menopausa), traumas, tabagismo, hipertensão, infarto agudo do miocárdio. Assim como há fatores que aumentam o risco da ocorrência da doença, existem também fatores protetores. São eles: uso de AINES, prática de exercício físico regular e grau de escolaridade (SILVA, et al., 2008).

### 3.3 Fisiopatologia

A doença de Alzheimer se caracteriza, histopatologicamente, pela enorme perda sináptica e pela morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral. Essas características presentes nos portadores incluem doenças fibrilares amiloidianas localizadas nas paredes dos vasos sanguíneos, interligados a uma variedade de diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e consequente formação de novos neurofibrilares, perda neural e sináptica, ativação da glia e inflamação (SERENIKI & VITAL, 2008).

A proteína tau é que promove a polimerização de tubulina *in vitro* e agregação de microtúbulos *in vivo*. É interessante notar que a tau associada aos novos neurofibrilares não é fosforilada corretamente. Além disso, existem evidências sugerindo que a tau fosforilada é menos capaz de polimerizar tubulina, e, ao invés, agrega-se na forma de PHF, o que a torna altamente insolúvel. Como consequência, resulta em uma quebra do citoesqueleto celular que leva, inicialmente, a uma disfunção e, posteriormente, à morte neuronal (ALMEIDA, 1997).

Além disso, a proteína B- amiloide faz parte das placas senis, que são reservatórios extracelulares com um núcleo central e uma coroa de células neuronais distróficas associadas a micróglia e astrócitos. Essa proteína é derivada da proteína transmembranar muito maior conhecida como “proteína precursora da amiloide” (PPA). A PPA exerce papel importante no crescimento neuronal, na sobrevivência da célula e na regulação da atividade da proteína G0, além da sua função de ligante entre as células e entre o neurônio e a matriz extracelular (ALMEIDA, 1997).

Outro mecanismo importante é o mitocondrial. Em 2004, Swedlow propôs uma cascata mitocondrial para a origem da Doença de Alzheimer (DA). Com o envelhecimento, as mitocôndrias reduzem as suas atividades até atingirem um limiar funcional. Soma-se a isso as alterações mitocondriais referentes aos processos respiratórios, estresse oxidativo e as trocas enzimáticas. Seria este o motivo da DA ser mais frequente com o avanço da idade, pois ocorre mutações pontuais em decorrência do tempo de vida. A própria disfunção mitocondrial promove amiloidose. (CAVALCANTI & ENGELHARDT, 2012).

Há estudos que tentam revelar se o estresse oxidativo é um fator desencadeador da doença ou se é um efeito secundário. Por meio da peroxidação lipídica, oxidação proteica e DNA os radicais livres causam lesões celulares. E, para combater as ações citotóxicas dos radicais livres, as células desenvolvem mecanismos para atenuá-los como a enzima

superóxido dismutase, a catalase e a glutathione peroxidase, além das vitaminas C e E. (CARDOSO & COZZOLINO, 2009).

Ainda em relação ao estresse oxidativo, o aumento da proteína B-amilóide leva à morte celular nas áreas afetadas. Esta morte é acompanhada do estresse do retículo endoplasmático (RE) e, como a DA se caracteriza por acúmulo de proteínas não dobradas ou mal dobradas, pode-se deduzir a relação entre o estresse do RE e a DA (CAVALCANTI & ENGELHARDT, 2012).

A deposição da proteína B-amilóide é o principal dado patológico da DA. Este depósito causa inflamação neuronal e neurovascular, contribuindo para a progressão da disfunção neurodegenerativa. Porém, ainda não está bem descrito o modo como estas lesões são formadas. Dessa forma, vários mecanismos são estudados, o mais importante é a revelação da ativação da micróglia que desencadeia a resposta inflamatória e consequentemente liberando neurotoxinas e citocinas neurotóxicas. A soma dessa resposta inflamatória com a deposição das placas está envolvida com a lesão neuronal e com a progressão da doença (ROCHA et al., 2010).

A ativação da micróglia pode levar ao recrutamento de astrócitos que vão aumentar a resposta inflamatória aos depósitos de B-amilóide extracelulares. Este componente neuroinflamatório é caracterizado por uma fase de resposta aguda local mediada por citocinas, ativação da cascata complemento e indução de um sistema enzimático inflamatório, como NO sintase induzida (iNOS) e a geração de cicloxigenase-2 (COX-2) (VIEGAS et al., 2011).

O número de astrócitos reativos está elevado na doença de Alzheimer e a expressão da fosfolipase A2 está aumentada, levando a intensa inflamação através da via do ácido aracônico/prostaglandina. Eles ativam citocinas pró inflamatórias (Interleucinas, prostaglandinas, fatores do complemento, proteases, leucotrienos, tromboxanos), enquanto que as células da micróglia produzem radicais superóxidos, glutamato e óxido nítrico. Mais ainda, também foi demonstrado que a micróglia quando exposta à proteína B-amilóide leva a liberação de IL-1, IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$  (SERENIKI & VITAL, 2008).

Além da função de estimular citocinas inflamatórias e pró inflamatórias como IL-6 e TNF- $\alpha$ , o acúmulo da proteína B-amilóide pode levar a inflamação modificando a permeabilidade dos canais de cálcio nas membranas dos neurônios e nas células da glia, formando correntes de íons e produzindo radicais livres de oxigênio, para alguns autores. (CAVALCANTI & ENGELHARDT, 2012).

Um dos neurotransmissores alterados é o glutamato, cujas concentrações aumentam nas sinapses, além dos seus receptores pós-sinápticos tornarem-se mais sensíveis.



Essas alterações induzem a uma despolarização parcial, ativação do receptor N-Metil-DAspartato (NMDA) e um influxo aumentado de íons cálcio no neurônio. A hipercalcemia intracelular induz a formação de metabólitos reativos de oxigênio, altera a cromatina nuclear e fragmenta o DNA, o que favorece a morte neuronal. (CHAVES & AVERSI-FERREIRA 2008). O influxo de cálcio no neurônio também induz a liberação exagerada de neurotransmissores sinápticos, levando a uma depleção desses transmissores e, conseqüentemente, dificultando a transmissão de sinais nervosos. (MEDEIROS, 2007).

Em relação ao fator genético, uma das primeiras alterações moleculares associadas com a doença foi o polimorfismo da apoE4. É um achado sólido e repetido em diversas populações, incluindo um recente estudo brasileiro (SOUZA et al., 2003) que demonstra que o polimorfismo da apoE4 predispõe para um maior aparecimento da DA. Ele está expresso em demasia nos portadores da doença, quando comparados com a população em geral. (FRIDMAN et al., 2004).

### **3.4 Quadro clínico**

A doença de Alzheimer pode ser classificada em 3 fases: leve, moderada e grave. Esta classificação é de acordo com o grau de comprometimento cognitivo e dependência do indivíduo. Na fase leve, o paciente apresenta diminuição no desempenho das tarefas instrumentais da vida diária, mas ainda é capaz de executar as tarefas básicas do dia a dia, mantendo-se independente. Na moderada, o comprometimento cognitivo é maior, necessitando de uma maior dependência para realizar os movimentos básicos do dia a dia. A fase grave é caracterizada pela total dependência, apresentando dificuldade de deglutição, sinais neurológicos, incontinência urinária e fecal (BOTTINO et al., 2002).

Ainda na fase inicial que pode durar de 0 a 4 anos, a caracterização da perda da memória recente é bastante comum associada a falta de habilidade em aprender e reter novas informações, problemas na comunicação, erros de julgamento e piora progressiva da dificuldade em realizar atividades diárias normais como a higienização (MIRANDA et al., 2010).

Com relação à linguagem e cognição são relatadas alterações léxico-semânticos com preservação do fonológico- sintático (KEMPLER, 1995). O agravamento dos distúrbios de linguagem é em decorrência do acometimento cognitivo. Nas fases graves, os doentes podem manter habilidades comunicativas, que revelam a sua capacidade de readaptação funcional, apesar da diminuição da iniciativa, espontaneidade, limitação de vocabulário, dificuldade de formar ideias e fornecer informações precisas (MANSUR et al., 2005).

A fase intermediária se caracteriza pelo agravamento dos sintomas apresentados na fase inicial e se relaciona com o comprometimento cortical do lobo parietal, dificultando as atividades operacionais e instrumentais. Assim, instalam-se as afasias, apraxias e agnosias. Também é frequente desorientação no tempo e no espaço, dificuldade para reconhecer familiares, suspeitas de conspiração e realização de atividades desprovidas de objetivos. A fase terminal deste estágio é marcada pelo início das dificuldades motoras. A marcha é lenta, com aumento do tônus muscular, diminuição da massa muscular e emagrecimento acentuado (SAYEG, 2012).

Esse período dura, em média, 2 a 10 anos e pode apresentar sintomas psicológicos que incluem ideia delirantes, que acometem mais da metade dos pacientes, as alucinações sobretudo visuais e a apatia que está presente em mais de 5% dos pacientes e pode ser confundida com depressão (WEINTRAUB et al., 2009).

Na fase terminal, a duração varia de acordo com alguns fatores. Quando mais cedo a doença se desenvolve, mais rápida costuma ser a evolução. A memória antiga já está bastante afetada, o estado de apatia e prostração, a restrição ao leito, a incapacidade de se expressar e sorrir são agudizadas. As alterações neurológicas se agravam podendo até acometer uma convulsão que está presente em um terço dos casos. Porém, o aumento da rigidez, a indiferença com o ambiente alternada com agitação psicomotora e a incontinência urinária e fecal são as características desta fase (SAYEG, 2012).

Como há um acentuado comprometimento de toda a cognição, ocorre um prejuízo intenso para o paciente em relação a capacidade de reter novas informações e perda memória biográfica. Eles passam a se comunicar através de sons incompreensíveis e possuem dificuldade para expressar as suas necessidades. Então, distúrbios do comportamento podem ser uma forma de mostrar que estão com fome, sede ou dor. Após uma média de 8 a 12 anos após surgirem as incontinências e restrição ao leito, a morte sobrevém por causa das complicações de imobilidade e infecções oportunistas como pneumonia, infecção urinária e úlceras de decúbito (WEINTRAUB et al., 2009).

### **3.5 Diagnóstico**

O diagnóstico da Doença de Alzheimer é feito baseado em critérios clínicos estabelecidos, após exclusão de outras possíveis causas de demência através da história clínicas e exames complementares. Na anamnese, deve avaliar história patológica pregressa em busca de causas de demência (traumas, cirurgias, uso de medicações) e história familiar. Já no exame físico é importante pesquisar deficits neurologicos focais, hidrocefalia, alterações

de marcha e motricidade, sinais de hipotireoidismo, tremores e qualquer outro sinal que aponte para demência (APRAHAMIAN et al., 2008).

O uso de questionários, como o MEEM (miniexame do estado mental) é uma ferramenta que auxilia no diagnóstico e prognóstico da doença. Esses testes são realizados em pacientes com suspeita de declínio cognitivo, avaliando diversos parâmetros (orientação no espaço e tempo, memória imediata e memória de evocação, repetição, compreensão, escrita, entre outros) (SAYEG, 2011).

O primeiro passo na investigação complementar do diagnóstico do Alzheimer é solicitação de exames laboratoriais de sangue para excluir causas secundárias. Nas suspeitas de demência é interessante sempre pesquisar hipotireoidismo (através da dosagem de TSH e T4 livre) e deficiência de vitamina b12 (através da dosagem dessa vitamina). Pode-se incluir também os seguintes exames: hemograma, ureia, creatinina, albumina, tgo, tgp, cálcio, gama-gt, ácido fólico, sorologia para sífilis e, nos pacientes com menos de 60 anos, sorologia para HIV (CARAMELLI et al., 2011).

Em algumas situações é indicada a análise do líquido cefalorraquidiano através da dosagem de A $\beta$ 42 e proteína tau, pois estudos demonstraram que a diminuição de A $\beta$ 42, principal componente da placa neural, e o aumento da proteína tau, resultado de degeneração neuronal, colaboram na conversão de comprometimento cognitivo leve para doença de Alzheimer. As seguintes situações são: demência de início antes dos 65 anos, curso clínico atípico e qualquer sinal de doença inflamatória ou infecciosa (APRAHAMIAN et al., 2008).

A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são os exames de neuroimagem mais utilizados no diagnóstico ao afastar outras causas de demência, como tumores, hidrocefalia, demência vascular. A RNM é essencial para observar sinais mais precoces da doença, sendo eles a atrofia do hipocampo, do cortex entorrinal e cíngulo posterior. Com a evolução da doença, essa redução volumétrica atinge outras áreas do cortex - frontal, parietal e temporal. Há outras técnicas que ainda não são utilizadas de rotina no estudo da Alzheimer, mas que apresentam alguma importância diagnóstica. A espectroscopia por RM avalia metabólitos in vivo - na DA observa-se diminuição do N-acetil-asparato e aumento de mionositol (CARAMELLI et al, 2011; APRAHAMIAN et al., 2008).

Em relação as classes de biomarcadores, o diagnóstico dos quadros degenerativos é baseado em dois tipos: os biomarcadores de assinatura patológica (são aqueles que evidenciam os depósitos de placas  $\beta$ -amiloide através da tomografia por emissão de positrons (PET)) e os marcadores de degeneração neuronal progressiva que evidenciam as disfunções sinápticas através dos déficits de perfusão e de metabolismo em determinadas áreas através da

tomografia por emissão de foton unico (SPECT). Seu uso na prática clínica ainda é bem limitado devido ao custo elevado, ausência de estudos que definam melhor o valor prognóstico, achados inespecíficos. Assim, é indicado apenas como avaliação complementar do diagnóstico clínico (CARAMELLI et al., 2011).

O eletroencefalograma tem valor quando ainda não se conseguiu fechar o diagnóstico após as avaliações iniciais. Tem importância quando se pode comparar EEG atual com EEG anteriores ou posteriores, para avaliar a progressão da doença ao observar lentificação da atividade cerebral de fundo (NITRINI et al, 2005).

O diagnóstico definitivo da Doença de Alzheimer só poderá ser realizado após a morte do paciente, através de análise histopatológica do tecido cerebral. Essa amostra contemplará placas senis com proteína B amiloide e emaranhados neurofibrilares (NETO et al., 2005).

Foram propostos critérios clínicos para diagnóstico da doença de Alzheimer, baseados nas diretrizes do National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes (NINCDS) e pelo Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA). Inicialmente, havia falha nesses critérios pois a doença só conseguia ser diagnosticada em fase de demência. Com o surgimento da RNM, PET, estudo do liquor houve a necessidade de reformulação desses critérios. Na proposta atual, a DA é diagnosticada em 3 fases: pré clínica, comprometimento cognitivo leve e demência. A primeira fase é assintomática e, por isso, pode ter utilidade no diagnóstico precoce da DA. Atualmente, sua observação é mais relevante para a área de pesquisa ao se basear em alterações no RM, PET ou presença de biomarcadores. A fase de comprometimento leve já aborda alguns deficits cognitivos, mas o paciente ainda é independente para realizar suas atividades diárias (NITZSCHE, et al., 2015; FROTA et al, 2011).

Há um leque diverso de patologias que fazem diagnóstico diferencial com a Doença de Alzheimer, dentre elas; demência vascular, demência pr corpusculos de Lewy, Doença de Huntington, Doença de Creutzfeldt-Jakob, pelagra, hipotireoidismo, depressão, neurocisticercose (NETO, et al., 2005).

### **3. 6 Tratamento**

A doença de Alzheimer não tem cura. O tratamento é paliativo, através do uso de medicamentos para alterações comportamentais e de meios para reabilitar a cognição (estimular a memória com repetição e treinamento). Somado a isso, é importante a prática de exercícios, dieta adequada e a participação de familiares no processo do cuidado (CALIMAN

& OLIVEIRA, 2005).

O tratamento farmacológico do Alzheimer aborda quatro parâmetros: terapia específica (objetiva reverter os processos que levam à demência), profilática (para retardar a patologia ao melhorar a função cognitiva); sintomática (restaurar o comportamento dos pacientes) e a complementar (envolve algumas manifestações que podem ocorrer no alzheimer, como depressão ou psicose) (FORLENZA, 2005).

Uma classe de medicamentos bastante utilizada é a dos inibidores da colinesterase. Sabe-se que na doença há um deficit da atividade colinérgica, sendo necessário o aumento da acetilcolina nas fendas sinápticas através da redução de suas enzimas catalíticas. (VALE et al, 2011). Seu uso só mostrará benefícios após 12 a 18 semanas e seus efeitos tornam-se ineficazes após seis semanas de sua suspensão (FORLENZA, 2005).

A tacrina foi o primeiro medicamento abordado, mas seu uso é bem limitado devido a sua alta hepatotoxicidade. Os mais utilizados atualmente são os inibidores de colinesterase irreversíveis: donepezil, rivastigmina e galantamina. A rivastigmina, além de inibir a acetilcolinesterase, inibe também a butirilcolinesterase, o que acarreta melhor resposta em fases mais avançadas (ENGELHARDT et al., 2005). Com a progressão da doença, o efeito desse medicamento vai diminuindo; porém seu uso é importante por proporcionar uma evolução bem mais lenta do alzheimer (VALE et al., 2011).

Outro medicamento utilizado é a memantina. Esta age como antagonista dos receptores de glutamato. O glutamato tem ação de excitotoxina, provocando morte neuronal caso esteja em níveis elevados por longo período. Assim, a memantina impede a ação do glutamato, evitando perdas estruturais e funcionais e facilitando a neurotransmissão (FORLENZA, 2005; VALE et al., 2011).

Alguns estudos apontam o uso de antioxidantes, como a vitamina E e a selegilina, para o tratamento do Alzheimer. Essa indicação terapêutica se baseia na teoria que o estresse oxidativo contribui na patogenia da doença (FORLENZA, 2005). Já o uso de ginkgo biloba mostrou benefício ao reduzir os radicais livres no tecido nervoso e aumentar seu suprimento sanguíneo. Dessa forma, sua ação atua protegendo o tecido cerebral de lesões oxidativas (ENGELHARDT et al., 2005).

Ainda se discute sobre a utilização do estrogênio na terapia da DA. Alguns dados mostraram que tem efeito protetor contra a doença nas mulheres, porém ainda não há estudos clínicos suficientes. Em relação aos antiinflamatórios não esteroidais, há estudos que demonstraram seu efeito neuroprotetor e que seu uso prolongado poderia ter resposta positiva contra o Alzheimer, mas que ainda há restrição devido seus diversos efeitos colaterais. (VALE

et al, 2011).

Portanto, a terapêutica adotada atualmente na DA são os inibidores de colinesterase que atuam inibindo a enzima responsável pela degradação da acetilcolina, a acetilcolinesterase. Todo restante (AINES, estrogênio, antioxidantes) continuam sendo estudados em busca de evidências clínicas que aprovelem seu uso. (CALIMAN & OLIVEIRA, 2005).

## 4 MÉTODO

### 4.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Este tipo de estudo foi escolhido por ser a melhor ferramenta metodológica no quesito de revisões, já que aborda tanto estudos experimentais como não experimentais de determinado assunto, proporcionando melhor compreensão de um tema particular (SOUZA et al., 2010).

A revisão integrativa, além de oferecer uma síntese do assunto baseada em pesquisas já publicadas, propicia um suporte para a prática clínica, gera novos conhecimentos e permite uma análise de pontos que precisam ser atingidos em estudos futuros (MENDES et al., 2008).

### 4.2 Critérios para a realização da revisão integrativa

Para elaborar uma revisão integrativa é necessário seis etapas: estabelecer um problema, selecionar uma amostra, pré- seleção dos estudos, categorização dos estudos, análise dos resultados e a apresentação dos resultados.

#### a) Identificação do tema e estabelecimento do problema:

O primeiro passo para a elaboração da revisão integrativa é o estabelecimento de um problema e a formulação da pergunta da pesquisa. É importante que o tema abordado seja relevante para a prática clínica. Essa é a etapa que norteia toda a produção do trabalho científico (MENDES et al., 2008).

Assim, a questão abordada nesse trabalho foi: "Quais são as novas perspectivas no tratamento da Doença de Alzheimer?"

#### b) Critérios para a seleção da amostra

A seleção dos artigos ocorreu entre os dias 12 e 31 de julho de 2016 nos seguintes bancos de dados: Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Medical Published – service of the U.S. National Library of Medicine* (PubMed). Os seguintes descritores foram utilizados: "Doença de Alzheimer" e "terapêutica".

Como critérios de inclusão foram utilizados: trabalhos com resumo e texto completo disponível nas bases de dados selecionadas, publicados nas línguas português,

inglês e espanhol, em formato de artigos, entre 01 de Julho de 2013 a 01 de Julho de 2016, estudo em humanos, com idade maior que 65 anos.

Na base de dados LILACS foram encontrados 107 artigos e ao adicionar os critérios de inclusão desta pesquisa foram filtrados 7 artigos. No SciELO foram encontrados 14 artigos e, após a adição dos critérios de inclusão, foram filtrados 5 artigos. No PubMed, foram encontrados 19318 artigos e utilizando os critérios de inclusão, o número diminuiu para 232 artigos. Finalizando no total com 244 artigos.

Foram excluídos os seguintes artigos: artigos duplicados, que não seguiam o tema e que não tinha relação com a questão norteadora.

c) Identificação do estudos pré selecionados e selecionados:

Realizou-se a leitura do resumo dos artigos encontrados, somando ao total 244 artigos. Após a leitura dos resumos, foram pré selecionados 36 artigos. Estes artigos foram lidos integralmente, sendo, por fim, escolhidos 12 artigos.

d) Categorização dos estudos

Consiste na coleta de dados, a partir dos artigos selecionados. Para isso, utilizamos uma matriz de instrumento validada por Ursi (2005), possibilitando as análises dos artigos, contendo os seguintes itens: identificação do artigo original, características metodológicas do estudo, avaliação do rigor metodológico, das intervenções mensuradas e dos resultados encontrados.

e) Análise e interpretação dos resultados:

Os artigos selecionados foram analisados através dos critérios de inclusão, onde se comparou os resultados de cada um, a fim de obter uma resposta a questão abordada no estudo.

f) Apresentação da síntese de conhecimentos

Os resultados foram reunidos e resumidos e as considerações de cada artigo foram baseadas na análise detalhada de cada artigo encontrado.



## 5 RESULTADOS

A seguir, foram demonstrados em tabelas e gráficos os resultados da pesquisa.

Para esta análise foram selecionados 12 artigos.

Tabela 1- Especificidade dos artigos, conforme título, idioma e periódico, bem como objetivo.

<b>Artigo</b>	<b>Título, idioma e periódico</b>	<b>Objetivo</b>
<b>NAKAMURA, Y. et al. 2014</b>	Efficacy and safety of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. Inglês/ Expert Opin Pharmacother, v.15, p.913-925.	Esclarecer a eficácia e o uso da memantina em pacientes japoneses com doença moderada a grave
<b>GRIMALDI, L.M.E. et al, 2014</b>	A pilot study on the use of interferon beta-1a in early Alzheimer's disease subjects. Inglês/ Journal of neuroinflammation	Avaliar a segurança e eficácia do uso da IFN $\beta$ 1 em doentes com estágios leve a moderado
<b>BURSTEIN, A.H. et al. 2014</b>	Effect of TTP488 in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. Inglês/ BMC Neurology	Avaliar o TTP488 como um potencial tratamento para pacientes com a doença leve a moderada de Alzheimer
<b>WENG, P; et al. 2013</b>	CHRNA7 Polymorphisms and Response to Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease. Inglês/ Journal PLoS one, v.8(12)	Investigar a associação do CHRNA7 com os tipos de inibidores da acetilcolinesterase.
<b>WATTMO, C., et al. 2014</b>	Response to cholinesterase inhibitors affects lifespan in Alzheimer's disease. Inglês/ BMC Neurology	Examinar a relação entre a resposta de 6 meses com o inibidor da colinesterase e a vida útil

<b>FATA, G., et al. 2014</b>	Effects of Vitamin E on Cognitive Performance during Ageing and in Alzheimer's Disease. Inglês/ Nutrients, v.6, p.5453-5472.	Esclarecer a função da vitamina E no processo de envelhecimento e na doença de Alzheimer.
<b>CAMARGO, C.H.F, et al. 2015</b>	Action of anti-TNF- $\alpha$ drugs on the progression of Alzheimer's disease Inglês Dement Neuropsychol 2015 June;9(2):196-200	Descrever um caso de um paciente com doença de Alzheimer (DA) simultaneamente sob uso de medicação anti-TNF- $\alpha$ para artrite reumatóide (AR).
<b>ANDRADE, S.M., et al. 2016</b>	Adjuvant transcranial direct current stimulation for treating Alzheimer's disease Inglês Dement Neuropsychol 2016 June;10(2):156-159	Relatar o caso de um paciente com 73 anos de idade, diagnosticado com doença de Alzheimer, submetido a 10 sessões de estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)
<b>CHUANG,Y, et al. 2015</b>	Use of diuretics is associated with reduced risk of Alzheimer's disease: the Cache County Study Inglês Neurobiol Aging. November ; 35(11): 2429–2435	Avaliar a classe de diuréticos que mais contribui na diminuição da demência.
<b>GLEASON, C.E, et al. 2015</b>	Cognitive effects of soy isoflavones in patients with Alzheimer's disease Inglês J Alzheimers Dis. 2015 August 11; 47(4): 1009–1019	Analisar os potenciais benefícios cognitivos de isoflavonas de soja em pacientes com doença de Alzheimer
<b>MATSUNAGA,S. Et al, 2015</b>	Combination Therapy with Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Inglês International Journal of Neuropsychopharmacology	Avaliar a terapia de combinação com inibidores da colinesterase e memantina em doentes com doença de Alzheimer.

<b>JENTOFT, .J.C, HERNANDEZ, B. 2014</b>	Rivastigmine as treatment for patients with mild to moderately severe Alzheimer disease under normal clinical practice conditions. The ENTERPRISE study Inglês Neurologia. 2014;29(1):1-10	Avaliar o uso terapêutico de diferentes formas farmacêuticas de rivastigmina em pacientes com DA, na prática clínica.
--	--	---

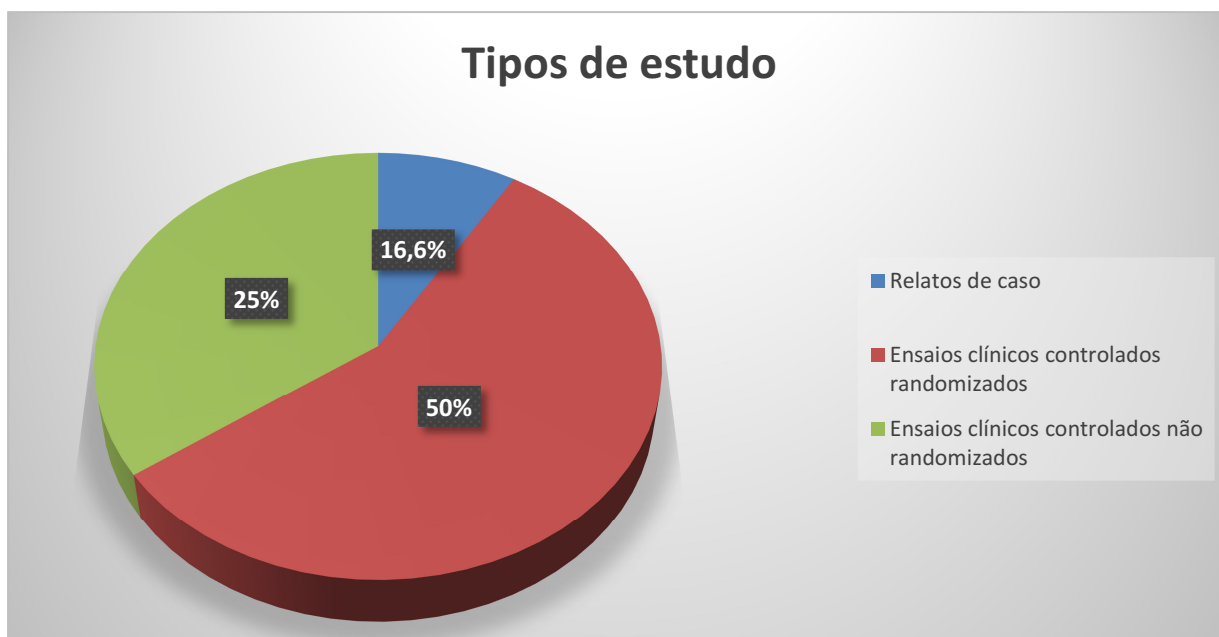
### 5.1 Caracterização da amostra

De acordo com o que foi demonstrado no quadro anterior, os artigos selecionados foram publicados nos seguintes periódicos: Expert Opin Pharmacother, Journal of neuroinflammation, BMC Neurology (2 artigos), Journal PLoS one, Nutrients, Dement Neuropsychol (2 artigos), Neurobiol Aging, J Alzheimers Dis, International Journal of Neuropsychopharmacology e Neurologia.

Nota-se também, no quadro, a data de publicação de todos os artigos, sendo um artigo de 2013, seis artigos de 2014, quatro de 2015 e um de 2016. Em relação ao idioma predominante nos artigos prevaleceu a língua inglesa, provavelmente devido o fato dos estudos mais recentes sobre a temática abordada estarem em andamento em países com predominância da língua inglesa.

Quanto a metodologia utilizada nos artigos, o gráfico 1 demonstra: 06 artigos são ensaios clínicos controlados randomizados, 03 são ensaios clínicos controlados não randomizados, 02 são relatos de caso e 01 é uma metanálise. Dessa forma, considerando a questão clínica abordada, a maioria dos estudos possui boa evidência científica.

Figura 1- Distribuição dos artigos conforme tipo de estudo



Fonte: Próprio estudo, 2016.

Tabela 2- Detalhamento sobre os artigos, conforme resultados, tipo de estudo e nível de evidência.

<b>Autores</b>	<b>Resultados</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Nível de Evidência</b>
<b>(Artigo 1)</b>	A memantina produz melhores resultados com a doença grave.	Ensaio clínico controlado randomizado	II
<b>(Artigo 2)</b>	Apesar de não ser estatisticamente reconhecida, houve melhora dos sintomas nos pacientes do estudo.	Ensaio clínico controlado randomizado	II
<b>(Artigo 3)</b>	Pacientes com Doença no estágio leve apresentaram diferenças significativas em relação ao placebo na concentração de 5mg/dia.	Ensaio clínico controlado Randomizado	II

<b>(Artigo 4)</b>	Os transportadores usando a galantamina possuem chance de 11 vezes mais a responderem ao inibidores	Ensaio clínico controlado não randomizado	III
<b>(Artigo 5)</b>	Houve uma melhora nas atividades diárias durante os 6 meses. O genótipo da apolipoproteína E não afetou a taxa de mortalidade.	Ensaio clínico controlado randomizado	II
<b>(Artigo 6)</b>	Foi relatado que a vitamina E melhora no processo de envelhecimento e no retardo da progressão da doença de Alzheimer, sendo investigada para usar como profilaxia nestes casos.	Ensaio clínico controlado randomizado	II
<b>(Artigo 7)</b>	Sugere-se a hipótese de um efeito sinérgico do agente anti-TNF- $\alpha$ utilizado para tratamento da AR como causa da melhor resposta cognitiva do paciente, indicando possível utilidade dessa classe medicamentosa na abordagem terapêutica da DA.	Relato de caso	IV

<b>(Artigo 8)</b>	Demonstrou-se que a ETCC teve um efeito estabilizador sobre a função cognitiva geral do paciente e levou ao aumento do desempenho em todos os testes de desfechos secundários. Estes resultados preliminares indicam que a ETCC é uma potencial terapêutica adjuvante para a reabilitação cognitiva na doença de Alzheimer.	Relato de caso	IV
<b>(Artigo 9)</b>	Demonstrou que o uso de diuréticos poupadores de potássio e diuréticos tiazídicos podem diminuir o risco de demência.	Ensaio clínico não randomizado	III
<b>(Artigo 10)</b>	Não melhorou cognição em homens e mulheres com Alzheimer.	Ensaio clínico randomizado	II
<b>(Artigo 11)</b>	A terapia combinada foi benéfica para o tratamento da doença de Alzheimer moderada a grave, em termos de cognição, perturbações de comportamento, atividades da vida diária.	Ensaio clínico randomizado	II

<b>(Artigo 12)</b>	Demonstrou que a utilização de rivastigmina transdérmica melhorou a dose de titulação permitindo que mais pacientes alcançassem a dose máxima recomendada de rivastigmina em um período mais curto.	Ensaio clínico não randomizado	III
--------------------	---	--------------------------------	-----

As novas opções de tratamento da doença de Alzheimer foram descritas nos 12 artigos acima, sendo a memantina citada por 02 autores (MATSUNAGA et al, 2015; NAKAMURA et al., 2014), inibidores da acetilcolinesterase foram relatados por 04 autores (WENG et al., 2013; WATTMO et al., 2014; MATSUNAGA et al., 2015; JENTOFT & HERNANDEZ 2014). Em relação ao uso da vitamina E foi pesquisada por 01 autor (FATA et al., 2014).

Também foi avaliada a eficácia e a segurança do uso do IFN $\beta$  por 01 autor (GRIMALDI et al., 2014), bem como o potencial uso do TTP488 (BURSTEIN et al., 2014). Foi descrito o uso de anti-TNF alfa no paciente com doença de Alzheimer e artrite reumatoide por 01 autor (CAMARGO et al., 2015), o relato de caso da estimulação transcraniana com corrente contínua (ANDRADE et al., 2016), avaliado a classe de diurético que mais diminuiu a demência (CHUANG et al., 2015). Além destes estudos, a isoflavona de soja também foi pesquisada por 01 autor (GLEASON et al., 2015).

## 6 DISCUSSÃO

Nos artigos analisados, os autores apresentaram diversas formas de pesquisas e investimentos em novas abordagens de tratamento para doença de Alzheimer. Houve algumas particularidades em alguns resultados como o uso de diuréticos e a comparação do anti- TNF alfa no tratamento da artrite reumatoide com a doença de Alzheimer. Na sua grande maioria, os estudos revelam boas perspectivas em relação aos novos tratamentos. Em relação ao uso de certos anti-inflamatórios, GRIMALDI et al. (2014) relata que o IFN $\beta$ 1 possui benefício comprovado em pacientes jovens portadores da Doença de Alzheimer. O estudo investigou em pacientes idosos se haveria o mesmo resultado. Apesar de não ser avaliado a eficácia, foi demonstrado que o medicamento combate e ajuda na diminuição do colesterol, sendo este um componente etiológico apontado para doença. Sendo assim, foi determinado que, em pacientes idosos, comparado com o placebo, houve discreta melhora da cognição nos portadores da doença, porém, ressalta-se a importância de ser ainda melhor estudado.

Ainda sob este aspecto das perspectivas dos estudos, BURSTEIN et al. (2014) avaliou o potencial uso do TTP488 para os pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada. Ainda em fase clínica 2 de estudo, este estudo verificou, em comparação ao placebo, que houve melhora em ambos espectros da doença com a posologia de 5mg/dia. Além disso, doses superiores a 46,8ng/mL não superou as expectativas quando comparada ao placebo. Sendo assim, este artigo prevê que há melhora na função cognitiva de maneira precoce, mas que ainda precisa ser testado em uma amostra maior, como na fase clínica 3 do estudo.

Conforme FATA et al. (2014), o estresse oxidativo é uma das etiologias do desenvolvimento da doença e investigaram o uso da vitamina E para atrasar o início e a progressão da doença e, também o desenvolvimento cognitivo. Foi determinado que o suplemento da vitamina E retardou significativamente a progressão da doença em pacientes caracterizados como leve a moderado. Assim, foi pesquisada a dose de 2000UI/dia e foi demonstrado que retarda a diminuição funcional em diferentes fases da doença. Entretanto, a limitação seria com o desenvolvimento cognitivo que não fora evidenciado resposta adequado. Talvez por alguma intervenção dos inibidores da acetilcolinesterase que podem interferir com a ação da vitamina E, ou que em pacientes com doença muito avançada, onde há grave prejuízo cognitivo, não houve melhora expressiva. Já outros estudos referem que não houve este retardo promovido pela vitamina E. Sendo assim, verificou-se que muitos componentes externos interferem na forma de ação do medicamento, e nem todos os pacientes



referiram melhoras, apenas em alguns estudos, sendo necessário melhores investigações acerca de uma amostra populacional maior e sem níveis diferentes de espectro clínico da doença, pois interfere no resultado final.

No âmbito da farmacogenética, WENG et al. (2013), investigou o transportador variante rs8024987 CHRNA7 com o uso concomitante de um inibidor de acetilcolinesterase. Sendo assim, este estudo evidenciou que em mulheres houve uma resposta de melhora cognitiva em 06 meses, não relatado no sexo masculino. Além disso, possui grande relevância por ter sido o primeiro estudo a investigar o polimorfismo genético em futuras pesquisas do tratamento que possam retardar a sua progressão. Neste aspecto, referiu-se que houve um retardo na progressão dos sintomas, porém, sem ter havido melhora na gravidade da doença que ainda continuava instalada. Entre os tipos de inibidores, foi evidenciado que as mulheres que respondiam ao tratamento possuíam a variação CHRNA7 SNP2, respondendo com afinidade a galantamina que é um tipo de inibidor de acetilcolinesterase. Foi visto que este transportador potencializava a ação da galantamina, bem como atuava no sentido de reduzir a degradação da acetilcolina, protegendo contra a neurotoxicidade da proteína beta amiloide. Entretanto, os autores afirmaram que necessitam de maiores investigações, mas acreditam ser um inovador tratamento para a doença de Alzheimer.

Outra vertente que vem ocupando espaço nas pesquisas é o uso da memantina. Segundo NAKAMURA et al. (2014), a memantina foi estatisticamente superior ao placebo em estudo com japoneses portadores da Doença de Alzheimer. Foi demonstrado que a mesma reduzia, principalmente, o agravamento dos sintomas comportamentais, e em menor escala também reduziu agravamento na capacidade de linguagem, visual e espacial, cognição e atenção quando comparados ao placebo. O desenvolvimento da linguagem sempre é apontado como um desafio nas pesquisas. Todavia, uma análise post hoc do uso da memantina em três grandes estudos clínicos randomizados evidenciou que houve melhora da agitação, agressão e também uma redução no agravamento da deterioração da linguagem. A limitação deste estudo foi o tempo de duração. Eles utilizaram uma investigação em 24 semanas, desconhecendo os efeitos a longo prazo. Sendo assim, há de se investigar o efeito da memantina em outros sintomas que aparecer em longo prazo, necessitando de melhor aprofundamento acerca do tema.

Em relação ao inibidores da acetilcolinesterase, WATTMO et al. (2014) testou em pacientes portadores da doença com uma dosagem mais elevada dos inibidores, durante os primeiros 06 meses, e evidenciou que eles possuíam 01 ano de sobrevivência a mais em relação aqueles que recebiam dose mais baixa.. Além disso, os pacientes mais idosos

respondiam melhor ao uso do que os mais jovens, e, os que respondiam melhor, possuíam maior sobrevida em alguns meses, quando a terapia iniciada precocemente. Entretanto, a maioria dos indivíduos idosos também possui outras doenças como hipertensão, diabetes, sendo tratados respectivamente. Também fora evidenciado que anti-hipertensivos e outros medicamentos poderiam interferir no uso dos inibidores da enzima que degrada a acetilcolina, retardando a terapia. Este estudo retrata o nível de educação dos portadores da doença, de forma que este fator não altera a expectativa de vida. A grande parte da amostra do estudo possui alto nível educacional e foi identificada uma maior proporção da APOE  $\epsilon$ 4. Sendo assim, eles sintetizaram a tese de que um nível de escolaridade elevado pode ser de pior prognóstico para os portadores da doença. A limitação deste estudo é não ter usado o placebo como instrumento de comparação, não ter sido confirmado o diagnóstico da doença de Alzheimer por autópsias e o efeito dos inibidores da acetilcolinesterase não foram investigados.

ANDRADE et al. (2016) demonstrou, em forma de relato de caso, o efeito da estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) no tratamento adjuvante do Alzheimer. O método foi testado em um paciente de 73 anos do sexo masculino diagnosticado há dois anos com a doença. O paciente estava em uso de donepezil e sertralina. Foi submetido, então, a terapia de estimulação transcraniana 2mA por 30min em 10 dias consecutivos através de eletrodos. O estudo demonstrou que houve melhora na memória e na execução das funções verbais; também observou-se efeitos adversos mínimos, sendo considerado seguro. Porém, de acordo com a avaliação do caso, a recomendação é que a ETCC tem eficácia quando usada como terapia adjuvante, não tendo sucesso na substituição de drogas já conhecidas. Tal relato cita outro estudo realizado por PENOLAZZI et al. (2014) que também avaliou a ETCC num paciente de 60 anos concluindo que o uso sinérgico dessa terapêutica e as drogas para o tratamento do Alzheimer teve bons resultados no retardo do declínio cognitivo do paciente. Tais resultados apontam um grande avanço ao demonstrar que a ETCC será uma opção terapêutica adjuvante significativa para a Doença de Alzheimer.

Em relação a atuação do anti TNF alfa na progressão da Doença de Alzheimer, CAMARGO, et al. (2015) publicou um relato de caso de um paciente portador de artrite reumatoide (AR) e de Alzheimer. O paciente de 81 anos foi diagnosticado com artrite reumatoide em 2008 e com Alzheimer em 2011. Desde que foi diagnosticado com AR fez uso das seguintes drogas: metotrexato, leflunomida, adalimumab e etanercept. Para o Alzheimer fazia uso de donepezil. Sabe-se que o TNF alfa eleva o acúmulo de peptídeo beta amiloide no sistema nervoso central e induz a morte cerebral. Muitos estudos tem avaliado o uso de anti

TNF alfa como terapia pro Alzheimer, já que este apresenta potencial em afastar os efeitos deletérios da neuroinflamação. No artigo em questão foi visto uma melhora cognitiva do paciente após o uso concomitante do anti TNF alfa. No entanto, muitas pesquisas ainda estão sendo realizados em busca de um resultado positivo dessa terapia promissora.

Já CHUANG et al. (2014), através do estudo Cache County, avaliou adultos idosos que viviam nesse local sobre a prevalência e incidência de Alzheimer. Foram analisados 5092 pacientes em um período de até 12 anos, iniciando em 1995; onde foram questionados sobre medicamentos em uso, história familiar. Nas avaliações, os pacientes foram rastreados para presença e tipo de demência e comparou-se os que faziam uso de medicação anti-hipertensiva e os que não faziam com a redução do risco da doença de Alzheimer. O melhor efeito ocorreu com aqueles que usavam diuréticos tiazídicos e poupadores de potássio. O estudo é consideravelmente forte por ter estudado uma população inteira, em vez de uma pequena amostra de voluntários; por ter observado em um grande intervalo de tempo; por investigar os efeitos de diversas classes de anti-hipertensivos. Assim, concluiu-se que o uso de diuréticos tiazídicos e poupadores de potássio obteve uma excelente resposta ao diminuir o risco de demência, pois gerou melhora cognitiva nos pacientes em questão. Porém, ainda é necessário novas pesquisas para comprovar se o uso de diuréticos teria influencia significativa na prevenção de síndromes demenciais.

GLEASON et al. (2015) realizou um trabalho explorando os efeitos causados pela isoflavona de soja em relação ao comprometimento cognitivo, já que tinha sido observado uma melhora de pensamento em indivíduos sem déficit cognitivo. Os estudos em humanos sobre esse assunto ainda são bem escassos. Então esse trabalho envolveu uma amostra de 65 voluntários em fase inicial da doença de Alzheimer, para usar isoflavona de soja 100mg/dia durante seis meses e para uso de placebo. Os grupos não tiveram diferença significativa na cognição após o uso de isoflavona ou placebo. Os dois grupos tiveram declínio no mini-exame do estado mental durante o tempo de tratamento. Um dos limites do estudo foi o pequeno numero de pacientes abordados. Concluiu-se que não houve melhora da cognição com o uso desta substancia.

O estudo da associação da memantina e inibidores da acetilcolinesterase foi abordado por MATSUNAGA et al. (2015) através de uma metanálise que incluiu ensaios clinicos randomizados dessa combinação. Observou-se que a associação dos dois medicamentos foi superior à monoterapia com inibidor de acetilcolinesterase em relação a alterações comportamentais e atividades da vida diária. Também teve uma melhor resposta na função cognitiva no grupo de Alzheimer moderada a grave. Uma limitação é o pequeno

numero de estudos inclusos na metanálise, sendo necessário uma amostra maior para análise da questão. Ainda assim, recomenda-se o uso associado das duas medicações para o tratamento do Alzheimer moderado a grave.

JENTOFT & HERNANDEZ (2014) demonstraram através do estudo Enterprise uma discussão sobre o manejo terapêutico dos portadores da Doença de Alzheimer que são tratados com rivastigmina (por via oral ou transdérmica). A rivastigmina é responsável pela melhora dos sintomas comportamentais e da função cognitiva. Atualmente pode ser administrada através de duas vias: a oral e a transdérmica (ambas são eficazes e seguras, porém a transdérmica é melhor tolerada por não causar os efeitos gastrointestinais que a oral causa). O estudo foi feito na Espanha e contou com 2252 pacientes de ambos os sexos que eram diagnosticados com Alzheimer. Os pacientes foram tratados com rivastigmina oral ou transdérmica dentro de três meses e aplicou-se questionários que avaliavam alguns quesitos: o nível de dificuldade em administrar a medicação e a satisfação com este, por exemplo. A melhor resposta ocorreu nos pacientes que utilizaram a rivastigmina transdérmica, pois apresentaram um menor ajuste de doses, maior adesão ao tratamento, menos efeitos adversos e mais fácil administração pelos cuidadores.

### **6.1 Análise crítica**

Este trabalho avaliou 12 artigos sobre os tratamentos recentes da Doença de Alzheimer e sua validade na prática clínica. Os artigos tinham bom nível de evidência, com amostra significativa na maioria dos artigos e com um estudo durando até 12 anos.

Os artigos analisaram, em geral, a melhora da função cognitiva após os tratamentos utilizados.

As terapias abordadas foram: memantina em 2 artigos, inibidores da acetilcolinesterase em 4 artigos, vitamina E em 1 artigo, uso do IFN $\beta$  em 1 artigo, uso do TTP488 em um artigo, anti TNF alfa em 1 artigo, estimulação transcraniana com corrente continua em 1 artigo, isoflavona de soja em 1 artigo e diurético em 1 artigo.

Do número final de artigos, 5 avaliaram terapias combinadas. Um dos relatos de caso mostrou que a estimulação transcraniana com corrente contínua teve sucesso como terapia coadjuvante aos medicamentos farmacológicos já utilizados para o Alzheimer (ANDRADE, et al., 2016). O outro relato demonstrou um paciente com artrite reumatoide e Alzheimer que apresentou melhora da função cognitiva com o uso do anti TNF alfa, medicamento destinado a terapêutica da artrite reumatoide (CAMARGO et al., 2015). O artigo seguinte avaliou a influência do uso de diuréticos feitos pelos pacientes que também

apresentavam hipertensão arterial na progressão da doença de Alzheimer (CHUANG et al., 2015). Já a combinação de memantina com inibidores de acetilcolinesterase apresentou um melhor resultado comparando-se ao uso isolado desses medicamentos (MATSUNAGA et al., 2015). Já conforme WENG et al. (2013), o transportador CHRNA7 SNP2 potencializa o uso da galantamina e protege contra a neurotoxicidade da proteína Beta Amilóide.

Outros 7 artigos analisaram terapias isoladas. Um deles avaliou a melhor forma de administração da rivastigmina na terapêutica do Alzheimer, mostrando que a via transdérmica obteve melhores respostas (JENTOFT & HERNANDEZ 2014). Em relação ao inibidores da acetilcolinesterase, WATTMO et al. (2014) determinou que o aumento da dosagem poderia elevar a sobrevivência, porém, não fora comparado com placebo. Além disso, FATA et al. (2014) estudou a vitamina E e a sua propriedade anti-oxidante na prevenção e retardo de progressão dos sintomas, sendo necessário expor o estudo em uma amostra populacional maior. Ainda segundo NAKAMURA et al. (2014) que investigou o uso da memantina foi evidenciado benefício nas funções cognitivas, entre outras, porém, o prazo da pesquisa foi muito curto (24 semanas) , GRIMALDI et al. (2014) avaliou o uso do IFN $\beta$ 1 em pacientes idosos, também evidenciando melhora d deterioração da cognição, também merecendo melhor estudado. Por fim, BURSTEIN et al. (2014) estudou o uso do TTP488 que ainda na fase clínica 2 já evidenciou melhora precoce das funções cognitivas, sendo ainda necessário passar em amostras maiores, como na fase 3. GLEASON et al. (2015) realizou um estudo sobre o efeito da isoflavona de soja em relação ao comprometimento cognitivo, já que observou que esse composto fornecia melhora de pensamento em indivíduos sem deficit cognitivo

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com a síntese dos artigos selecionados para o presente trabalho, pode-se afirmar que há grandes centros de pesquisas, testando anti oxidantes, inibidores da acetilcolinesterase, e, também a farmacogenética que poderão trazer grandes benefícios aos pacientes portadores da doença de Alzheimer. Várias limitações foram apresentadas sobre os artigos, entretanto, a maioria, com nível de evidência bom, preconiza estudos em uma amostra populacional maior, ou em pacientes com diferentes espectros clínicos de doença.

Esta revisão integrativa apresentou propostas às novas pesquisas, os futuros possíveis avanços sobre a terapêutica do tratamento da Doença de Alzheimer, determinando os fatores limitantes e dando expectativas sobre a redução da progressão da doença no futuro.

## REFERÊNCIAS

- AIMMINGS JL, MENDEZ, MF. Doença de Alzheimer e outros distúrbios da cognição. In: Cecil RL, Goodman L, Ausiello D. Tratado de Medicina Interna. 22a edição. São Paulo: **Editora Elsevier**, p. 2636. 2005.
- ALMEIDA, O.P. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel? São Paulo. **Revista Associação Brasileira de Medicina**. v.43, n.1, 1997.
- ANDRADE, S.M.; MENDONÇA, C.T.P.L. de.; PEREIRA, T.C.L.; CALVO, B.F.; ARAÚJO, R.C.N. ; ALVES, N.T. Adjuvant transcranial direct current stimulation for treating Alzheimer's disease- A case study. **Dement Neuropsychol**. v.10, n.2, p. 156-159, 2016.
- APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J.E.; YASSUDA, M.S. Doença de Alzheimer: Revisão da Epidemiologia e Diagnóstico. **Revista Brasileira de Clínica Médica**. 2008.
- BOTTINO, C.M.C; CARVALHO, I.A.M; ALVAREZ, A.M.M.A; AVILA, R. ; ZUKAUSKAS, P.R.; BUSTAMANTE, S.E.Z.; ANDRADE, F.C.; HOTOTIAN, S.R.; SAFFI, F.; CAMARGO, C.H.P. Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer. **Arquivo Neuropsiquiatra** , v.60., n.1, p.70-79, 2002.
- BURSTEIN, A. H.; GRIMES, I.; GALASKO, D. R.; AISEN, P. S.; SABBAGH, M.; MJALLI, A.M.M. . Effect of TTP488 in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. **BMC Neurology**. v.14, p. 1-6, 2014.
- CALIMAN, G.T.; OLIVEIRA, R.M.W. de. Novas perspectivas no tratamento da doença de Alzheimer. Maringá. **Cesumar**. v.7, n.2, p.141-162, 2005.
- CAMARGO, C.H.F.; JUSTUS, F.F.; RETZLAFF, G.; BLOOD, M.R.Y.; SCHAFRANSKI, M.D. Action of anti-TNF- $\alpha$  drugs on the progression of Alzheimer's disease- A case report. **Dement Neuropsychol**. v.9, n.2, p. 196-200, 2015.
- CARAMELLI, P.; TEIXEIRA, A.L.; BUCHPIGUEL, C.A.; LEE, H.W.; LIVRAMENTO, J.A.; FERNANDEZ, L.L.; ANGHINAH, R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. **Dement Neuropsychol**. v.5 (Suppl 1), p.11-20, 2011.
- CARDOSO, B. R.; COZZOLINO, S. M. F. Estresse oxidativo na Doença de Alzheimer: o papel das vitaminas C e E. São Paulo. **Nutrire: Sociedade Brasileira. Alimentação e Nutrição**, v. 34, n. 3, p. 249-259, dez. 2009.
- CAVALCANTI, J.L.S.; ENGELHARDT, E. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Revista Brasileira Neurologia**. v. 48,n.4 , p 21-29, 2012.
- CHAVES, M. B.; AVERSI-FERREIRA, T. A. Terapia medicamentosa da doença de Alzheimer. **Revista Eletrônica de Farmácia**.v.5, p. 1-7, 2008.
- CHUANG, Y-F.; BREITNER, J.C.S.; CHIU, Y-L.; KHACHATURIAN, A.; HAYDEN, K.; CORCORAN, C.; TSCHANZ, J.; NORTON. M.; MUNGER, R.; WELSHER-BOLMER, K.; ZANDI, P.P. Use of diuretics is associated with reduced risk of Alzheimer's disease: the Cache County Study. **Neurobiol Aging**. v.35, n.11 p. 2429–2435, 2014.

CRUZ, M.D.N; HAMDAN, A.C.; O impacto da doença de Alzheimer no cuidador. Maringá. **Psicologia em estudo**. v.13, p. 223-229, abril/jun 2008.

ENGELHARDT, E. , BRUCKI, S.M.T., CAVALCANTI, J.L.S.; FORLENZA, O.V.; LAKS, JERSON, VALE, F.A.C. Tratamento da doença de Alzheimer: Recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arquivo Neuropsiquiatria**. v. 63, n.4, p.1104-1112, 2005.

FATA, G.L; WEBER, P. ; MOHAJERI, M.H. Effects of Vitamin E on Cognitive Performance during Ageing and in Alzheimer's Disease. **Journal Nutrients**. v. 6, n.12, p. 5453–5472. 2014.

FORLENZA, O.V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista Psiquiatria Clínica**. v.32, n.3, p. 137-148, 2005.

FRIDMAN, C.; GREGÓRIO, S.P. ; NETO, E.D.; BENQUIQUE, E.P.B.O. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. São Paulo. **Revista Psiquiatria clínica**. v.31, n.1, 2004.

FRIDMAN, C.; GREGÓRIO, S. P.; DIAS, E.N. ,OJOPI, É.P.B. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Revista Psiquiatria Clínica**.v 31, n.1, ; p. 19-25, 2004.

FROTA, N.A.F.; NITRINI, R.; DAMASCENO, B.P.; FORLENZA, O.; TOSTA, E.D; SILVA, A.B. da.; JUNIOR, E.H.; MAGALDI, R.M. Critérios para diagnóstico da doença de Alzheimer. **Dement Neuropsychol**. v.5 (Supl 1), p. 5-10, 2011.

GLEASON, E.C.; FISCHER, B.L.; DOWLING, N.M.; SETCHELL, K.D.R.; ATWOOD, C.S.; CARLSSON, C.M.; ASTHANA, S. Cognitive effects of soy isoflavones in patients with Alzheimer's disease. **Journal Alzheimers Disease**. v.47, n.4 , p. 1009–1019, 2015.

GRIMALDI, L.M.E.; ZAPPALÀ, G.; IEMOLO, F.; CASTELLANO, A.E.; RUGGIERI, S.; BRUNO, G.; PAOLILLO, A. A pilot study on the use of interferon beta-1a in early Alzheimer's disease subjects. **Journal of Neuroinflammation**. v.11, 2014.

HAMDAN, A.C. Avaliação neuropsicológica na doença de Alzheimer e no comprometimento cognitivo leve. **Psicologia Argumentativa**. v. 26, p. 183-192, 2008.

HUEB, T.O.; Doença de Alzheimer. **Revista Moreira Junior** p. 90-95, 2008.

KEMPLER. **Dementia: From Diagnosis to Management- A Functional Approach**. 1995

JENTOF, A.J.C.; HERNÁNDEZ, B.; Rivastigmine as treatment for patients with mild to moderately severe Alzheimer disease under normal clinical practice conditions. **Neurología**. v.29, n.1, p. 1—10, 2014.

LUZARDO, A.R.; GORINI, M.I.P.C; SILVA, A.P.S.S da. Características de idosos com doença de Alzheimer e seus cuidadores: uma série de casos em um serviço de neurogeriatria. **Texto Contexto Enfermagem**. Florianópolis. v. 15, n.4, p-. 587-594. Florianópolis. 2006.



MANSUR, L.L. ; CARTHERY, M.T.; CARAMELLI,P.; NITRINI,P.; Linguagem e cognição na doença de Alzheimer. São Paulo. **Psicologia: Reflexão e crítica**, v. 18, n.3, p. 300-307, 2005.

MATSUNAGA, S.; KISHI, T.; IWATA, N. Combination Therapy with Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. **International Journal of Neuropsychopharmacology**. p. 1-15, 2015.

MEDEIROS, R. **A doença de alzheimer como um processo neuroinflamatório**. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 139, 2007.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.de.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto-enfermagem**. v.17, n.4, 2008.

MIRANDA, A.F.; LIA, E.N.; LEAL,S.C; MIRANDA, M.da.P.A.F. Doença de Alzheimer: características e orientações em odontologia. Porto Alegre. **Revista Gaúcha de Odontologia**. v.58, n.1, 2010.

NAKAMURA, Y. ; KITAMURA, S.; HOMMA, A.; SHIOSAKAI, K.; MATSUI, D. Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in Japan. **Expert Opinion**. Pharmacother. v.15,n.7,p. 913-925, 2014.

NETO, J.G.; TAMELINI, M.G.; FORLENZA, O.V. Diagnóstico diferencial das demências. **Revista Psiquiatria Clínica**. v.32, n. 3, p.119-130, 2005.

NITRINI, R.; CARAMELLI, P.; BOTTINO, C.M. de C.; DAMASCENO, B.P.; BRUCKI, S.M.D.; ANGHINAH, R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios, diagnósticos e exames complementares. Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia **Arquivo Neuropsiquiatria**. v.63,n. 3-A, p.713-719, 2005.

NITZSCHE, B.O.; MORAES, H.P.; JUNIOR, A.R.T. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. **Revista Medicina Minas Gerais**. v.25, n.2, p.237-243, 2015.

OLIVEIRA, M. de. F.; RIBEIRO, M.; BORGES, R.; LUGINGER, S. Doença de Alzheimer - Perfil Neuropsicológico e tratamento. Disponível em: <http://www.psicologia.pt/artigos/textos/TL0032.PDF>. Acesso em 17. Jul. 2016.

PETRILLI, L. A. G. C. Orientação da família do doente de Alzheimer: pontos de consenso. **Sobre Comportamento e Cognição**. v.3, p. 216-225, 1997.

PENOLAZZI, B.; BERGAMASHI, S.; PASTORE, M.; VILLANI, D.; SARTORI, G.; MONDINI, S. Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study. **Neuropsychol Rehabil**. v., p 1-19, 2014.

POLTRONIERE, S.; CECCHETTO, F.H.; SOUZA, E.N.; Doença de Alzheimer e demandas de cuidados: o que os enfermeiros sabem? **Revista Gaúcha Enfermagem**. Porto Alegre (RS). v. 32, n.2, p. 270-278, 2011.

ROCHA, N.P.; MARTINS, L.D.C.A.; TEIXEIRA, A.L.; REIS, H.J. Processo Inflamatório e Neuroimunomodulação na Doença de Alzheimer: Revisão de Literatura. **Revista Neurociência** ; v. 19 ,n. 2, p. 300-313, 2011.

SAYEG, N.; Doença de Alzheimer. **Revista Moreira Junior**. v.69, n.12, p. 97-109, 2012.

SERENIKI, A. ; VITAL, M.A.B.F.; A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista Psiquiatria**. Rio Grande do Sul. v.30, n.1. 2008.

SILVA, K.C.A.; RIBEIRO, P.C.C.; LOURENÇO, R.A. Epidemiologia das doenças. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto*. p. 46-51, 2008.

SOUZA, M.T. de; SILVA, M. D. da ; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**. v. 8 (1 Pt 1) ,p. 102-106, 2010.

SOUZA, D.R.S.; DE GODOY, M.R.; HOTTA, J.; TAJARA, E.H.; BRANDÃO, A.C.; PINHEIRO JR, S.; TOGNOLA, W.A.; DOS SANTOS, J.E.. Association of apolipoprotein e polymorphism and late onset Alzheimer disease and vascular dementia in Brazilians. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. v. 36, p. 919-923, 2003.

VALE, F. de A.C. do; NETO, Y.C.; BERTOLUCCI, H.F.; MACHADO, J.C.B.; SILVA, D.J. da; ALLAM, N.; BALTHAZAR, M.L.F. Tratamento da doença de Alzheimer, **Dement Neuropsychol**. v.5 (Suppl 1), p.34-48, 2011.

VIEGAS ,F.P.D; SIMÕES, M.C.R; ROCHA, M.D.; CASTELLI, M.R.; MOREIRA, M.S.; VIEGAS JUNIOR, C. Doença de Alzheimer: Caracterização,Evolução e Implicações do Processo Neuroinflamatório. **Revista Virtual de Química**. v.3, p. 286-306, 2011.

WATTMO, C.; LONDOS, E. ; MINTHON, L. Response to cholinesterase inhibitors affects lifespan in Alzheimer's disease. **BMC Neurology** , v.14, n.173, 2014.

WEINTRAUB S, SALMON D, MERCALDO N, FERRIS S, GRAFF-RADFORD NR, CHUI H, CUMMINGS J, DECARLI C, FOSTER NL, GALASKO D, PESKIND E, DIETRICH W, BEEKLY DL, KUKULL WA, MORRIS JC. The Alzheimer's Disease Centers' Uniform Data Set (UDS): the neuropsychologic test battery. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, p. 91-101, 2009.

WENG, P-H.; CHEN,J-H.; CHEN,T-F.; SUN,Y.;WEN, L-L.;YIP,P-K.; CHU,Y-M.; CHEN,Y-C. CHRNA7 Polymorphisms and Response to Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease. Japan. **PLoS ONE**. v.8, 2013.

## ANEXO A

## INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS (Ursi, 2005)

<b>IDENTIFICAÇÃO</b>	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	Nome _____
	Local de trabalho _____
	Graduação _____
País	
Idioma	
Ano de publicação	
<b>INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO</b>	
<input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Universidade <input type="checkbox"/> Centro de pesquisa <input type="checkbox"/> Instituição única <input type="checkbox"/> Pesquisa multicêntrica <input type="checkbox"/> Outras instituições <input type="checkbox"/> Não identifica o local	
<b>TIPO DE PUBLICAÇÃO</b>	
<input type="checkbox"/> Publicação de enfermagem <input type="checkbox"/> Publicação médica <input type="checkbox"/> Publicação de outra área de saúde. Qual?	
<b>CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO</b>	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa clínica <input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa

	<p>1.2 Pesquisa não clínica</p> <p><input type="checkbox"/> Revisão de literatura</p> <p><input type="checkbox"/> Relato de experiência</p> <p><input type="checkbox"/> Outras</p>
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	<p>3.1 Seleção</p> <p><input type="checkbox"/> Randômica</p> <p><input type="checkbox"/> Conveniência</p> <p><input type="checkbox"/> Outra _____</p> <p>3.2 Tamanho (n)</p> <p><input type="checkbox"/> Inicial _____</p> <p><input type="checkbox"/> Final _____</p> <p>3.3 Características</p> <p>Idade _____</p> <p>Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/></p> <p>Raça _____</p> <p>Diagnóstico _____</p> <p>Tipo de cirurgia _____</p> <p>3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos</p>
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	<p>5.1 Variável independente _____</p> <p>5.2 Variável dependente _____</p> <p>5.3 Grupo controle: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/></p> <p>5.4 Instrumento de medida: sim <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/></p> <p>5.5 Duração do estudo _____</p> <p>5.6 Métodos empregados para mensuração da</p>

	intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____ _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____ _____
9. Nível de evidência	

### **AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO**

Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	