

Estudo Neuropatológico e Funcional da Doença de Alzheimer

Neuropathologic and Funcional Study of the Alzheimer's Disease

Maria Auxiliadora Peixoto Peçanha¹, Vanderson Carvalho Neri²

1. Profª Titular de Patologia Geral e Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Campos/RJ. Coordenadora do Serviço de Anatomia Patológica e Citopatologia do Hospital Escola Álvaro Alvim. Especialista e Mestre em Anatomia Patológica pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA).

2. Aluno do 6º Ano do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Medicina de Campos/RJ. Serviço de Anatomia Patológica e Citopatologia do Hospital Escola Álvaro Alvim, Campos dos Goytacazes/RJ.

RESUMO

Introdução: A Doença de Alzheimer consiste numa degeneração do Sistema Nervoso Central muito prevalente, sendo considerada a causa mais comum de demência entre adultos, com grande repercussão na vida social desses indivíduos. É um grande problema de saúde pública atualmente, uma vez que se observa o gradual envelhecimento da população.

Objetivo: Revisão da literatura sobre a origem morfológica da doença de Alzheimer e sua implicação funcional para o indivíduo que a desenvolve.

Métodos: Foi realizada uma revisão bibliográfica pelo MEDLINE e PubMed, através das palavras-chave: doença de Alzheimer, fisiopatologia da doença de Alzheimer, neuropatologia da doença de Alzheimer. Também foram consultados livros médicos especializados.

Resultados: Esta revisão permite afirmar que ainda não há uma hipótese completamente confiável para explicar a gênese da doença, embora a hipótese â-amilóide seja a mais aceita. Os déficits neurológicos estão intimamente relacionados com a perda neuronal progressiva e de acordo com cada tipo de lesão histopatológica haverá manifestações clínicas específicas.

Conclusões: Mesmo após cem anos de sua descoberta, a doença de Alzheimer constitui um enigma para a ciência. Apresenta aspectos morfológicos e funcionais variados e acometimento de várias estruturas nervosas. A hipótese mais aceita é aquela que incrimina a proteína â-amilóide, embora existam outras teorias menos creditadas. A perda neuronal, marco da doença, repercute intimamente sobre as atividades e qualidade de vida do portador, pelos déficits focais que acarreta.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, neuropatologia, fisiopatologia, anatomia-patológica.

SUMMARY

Introduction: Alzheimer's Disease consists on a very prevalent degeneration of Central Nervous System, being considered the most common cause of dementia among adults, with great repercussion in the social life of these individuals. Currently, it is a great problem of public health, whereas the gradual aging of the population can be observed.

Objective: To review the literature on morphologic origin of Alzheimer's disease and its functional implication for the individual that develops it.

Methods: Databases searching in Medline and PubMed, using the following keywords: Alzheimer's disease, Alzheimer's disease physiopathology, Alzheimer's disease neuropathology. Specialized medical books were also consulted.

Summary of the findings: This review allows affirming that still there wasn't a completely trustworthy hypothesis to explain the origin of disease, even so the â-amyloid hypothesis is most accepted. Neurological losses are closely related with gradual neuronal loss and in accordance with each type of histopathological injury, will have specific clinical manifestations.

Conclusions: After one hundred years of its discovery, the Alzheimer's disease constitutes an enigma for science. It presents morphologic and varied functional aspects and injury of some nervous structures. The hypothesis most accepted is that one that incriminates the â-amyloid protein, even so exists other theories less credited. The neuronal loss, landmark of the illness, results narrowly on the activities and life quality of the bearer, due to resulting focal deficits.

Keywords: Alzheimer's Disease, neuropathology, physiopathology, pathologic-anatomy.

Correspondência: Vanderson C. Neri. Rua Barão de Miracema, 258, Centro, Campos dos Goytacazes-RJ CEP:28035-300.

Email: vandersoncn@yahoo.com.br Tel:(22)99818117

Trabalho realizado pela Disciplina de Anatomia e Fisiologia Patológicas da Faculdade de Medicina de Campos (Departamento de Morfofisiologia) e pelo Serviço de Anatomia Patológica e Citopatologia do Hospital Escola Álvaro Alvim.

INTRODUÇÃO

Foi em 1906, em Tübingen, Alemanha, que o neuropatologista alemão Alois Alzheimer expôs à comunidade científica mundial uma enfermidade psíquica que cursava com variações no estado de ânimo e considerável perda de memória. Analisando tecidos cerebrais desses indivíduos, Alzheimer observou alterações citoarquiteturais que ele correlacionou com as alterações de personalidade apresentadas^{11,18}.

Sabe-se atualmente que essa não é uma enfermidade exótica, mas a causa mais freqüente de demência em adultos, registrando-se hoje cerca de 20 milhões de pacientes em todo o mundo, o que corresponde a cerca de 7% das pessoas acima de 65 anos e aproximadamente 40% dos octagenários, o que passa a ser um importante fato para a saúde pública mundial^{11,25,26}. Em números reais, a incidência anual da demência pela Doença de Alzheimer (DA) nos Estados Unidos é de 350.000 casos, já nos países da União Européia, a incidência é de 600.000 casos anualmente, números que já ultrapassaram o infarto, o diabetes e o câncer de mama²⁵.

O interesse sobre o assunto motivou, por muitos anos, inúmeras pesquisas sobre o mecanismo causador dessa desordem que afeta células nervosas e que gera grandes repercussões sobre a memória e atividades cognitivas do paciente^{8,11,12}. Para melhor esclarecer e divulgar esses conhecimentos, objetivamos o presente trabalho de revisão sobre a Doença de Alzheimer e seus aspectos neuroanatomopatológicos e funcionais.

PATOGÊNESE

A causa da DA é desconhecida, e nenhuma cura está disponível. O fator de risco mais importante é a idade avançada e histórico familiar. Alguns estudos correlacionam a doença com histórico de traumatismo craniano (boxeadores) e com processos inflamatórios, já que o uso de anti-inflamatórios reduziria o risco de desenvolver a doença^{4,5,8}. Outros consideram um papel potencial dos Herpesvírus na gênese da DA como causa inflamatória.³

Houve grandes avanços na compreensão da origem da principal forma de apresentação: a deposição de amiloide e os emaranhados neurofibrilares no citoplasma dos neurônios, mas ainda não se pode afirmar com certeza a origem do mecanismo fisiopatogênico da doença^{8,10,15}.

Evidências crescentes apontam a deposição de proteína β -amilóide (A β) nas placas neuríticas como principal consequência. A A β é derivada da proteólise a partir da Proteína Precursora Amilóide (PPA), cuja função

ainda é desconhecida. A sua origem também é um mistério, mas a presença de A β nas paredes dos vasos sanguíneos (angiopatia congofílica) sugere a possibilidade de a A β originar-se na corrente sanguínea^{6,8,15,26,29}. Acredita-se que a porção citoplasmática da molécula da PPA está associada ao citoesqueleto da célula nervosa, sendo modulada por fosforilação. Normalmente, a degradação da PPA envolve uma clivagem proteolítica no meio do domínio A β até o terminal amino da PPA. Este fragmento é então perdido para o meio extracelular, mas em indivíduos com DA, a molécula de PPA é fragmentada em ambas as extremidades A β , liberando uma molécula intacta de A β que se acumula em forma de placas amilóides^{8,15,22,26,35}.

O gene codificador da PPA reside no cromossoma 21, e por isso, algumas pesquisas têm demonstrado a relação da Síndrome de Down com a predisposição de acúmulo precoce de A β e o surgimento da demência de Alzheimer^{26,30}.

Os emaranhados neurofibrilares são filamentos helicoidais pareados que consistem numa forma anormal de uma proteína associada a microtúbulos chamada tau, cuja função, acredita-se estar relacionada a estabilização dos microtúbulos neuronais. Na DA, a fosforilação da tau em sítios aberrantes resulta em uma proteína que se agrega em filamentos, cujo ápice pode ser a degeneração axonal^{8,15,22,26,35}.

Acredita-se também haver uma origem genética. O locus da Apolipoproteína E (APOE), que é um dos constituintes das placas amilóides, é o fator genético mais associado. O gene da APOE está no cromossoma 19 e tem três alelos: E2, E3 e E4. O risco de se desenvolver a DA pode aumentar à medida que o número de alelos E4 aumenta, principalmente as formas esporádicas e familiares da doença. Atualmente, o alelo E4 é considerado um exemplo de alelo de predisposição: ele predispõe a uma característica complexa e anômala das células de um modo poderoso, o que poderia explicar a origem da formação das placas β -amilóides^{13,27,29}. A idade com que os sintomas surgem na DA também se relacionam com os alelos da APOE; os homozigotos E4/E4 exibem uma idade mais precoce de início (abaixo dos 70 anos), enquanto que os indivíduos com alelo E2 experimentam início mais tardio (acima dos 90 anos)^{22,26,28,30}.

Um segundo locus, no cromossoma 14q, codifica uma proteína intracelular chamada presenilina. Mutações das presenilinas aumentam a produção e a deposição de A β e também são alvos de clivagem por caspases ativadas durante a apoptose, sugerindo um papel dessas proteínas

na morte neuronal^{6,8,13,15}. Bertram et al sugerem que variações genéticas do locus que codifica a Ubiquilina 1 (UBQLN 1), que está no cromossoma 9q22 aumenta severamente o risco de desenvolvimento da DA, possivelmente pela influência alternativa desse gene nas células nervosas do cérebro³⁴.

Aproximadamente 10% dos pacientes exibem síndromes clínicas antes dos 50 anos, e estas manifestações são herdadas de uma maneira autossômica dominante; 30% desses casos estão ligados ao gene da presenilina. Mas os mecanismos pelos quais a expressão desse gene leva à DA não são inteiramente conhecidos; sabe-se apenas que os pacientes com mutações dessa proteína apresentam níveis elevados de A β sob suas formas mais tóxicas para o tecido nervoso^{12,13} (Tabela 1).

A HIPÓTESE AMILÓIDE

Mutações na PPA e nos genes da presenilina estão associadas a aumento na produção de β -amilóide 1-42, o que seria tóxico para os neurônios. Interações entre as presenilinas e os produtos de degradação enzimática de A β , são para essa teoria, o motivo para o aumento da formação de agregados A β no cérebro.

A degradação enzimática do A β envolve três enzimas: α -secretase, β -secretase e γ -secretase. Essa hipótese acredita que as presenilinas podem agir diretamente ou como co-fator da β -secretase na clivagem do A β . Postula-se também que o stress oxidante também desempenhe um grande papel nessa hipótese e que por sua vez, os antioxidantes (como vitamina C e E, selegilina, anti inflamatórios não hormonais, estrogênios, quelantes do ferro e extrato de Ginkgo Biloba), contribuam para inibir a gênese dessa desordem.

Em estudos laboratoriais com cobaias transgênicas, cruzaram-se animais que produziam proteína tau com outros que fabricavam placas amilóides. Obtiveram então, animais com fibrilas de Alzheimer depositadas nas mesmas regiões encefálicas dos pacientes com DA, o que se leva a concluir que as placas e as fibrilas realizam uma interação fatídica mediante um mecanismo pouco conhecido, mas com propriedades "fatais" sobre os neurônios^{1,4,5,8,9,11,14,18,23,35}.

HIPÓTESE DA PERDA FUNCIONAL

Acreditava-se que a proteína tau alterada predisporia a uma instabilidade neuronal, e que em células do sistema nervoso, com vários metros de extensão, não poderiam ser mantidas, culminando com o desaparecimento das comunicações entre neurônios.

Mas em 1994, pesquisadores japoneses geraram ratos sem tau, e para surpresa, os ratos se desenvolveram exatamente da mesma forma que os demais roedores não manipulados, e seu sistema nervoso não era diferente dos animais de controle. Isso então culminou com o afastamento da hipótese da perda funcional¹¹.

A HIPÓTESE INFLAMATÓRIA

Fenômenos inflamatórios ocorrem secundariamente ao longo da maturação e nas adjacências das placas senis, como parte da cascata β -amilóide. Ocorre acúmulo de células microgliais ao redor das placas, reações de fase aguda mediada por citocinas locais e ativação da cascata de complemento.

Estudos com camundongos transgênicos sugeriram que a indometacina e o ibuprofeno podem reduzir a formação de A β . Desse modo é aceitável supor que os antiinflamatórios possam também exercer um efeito neuroprotetor, modificando a patogênese e, assim, o risco de desenvolver a DA. Entretanto, estudos de metanálise recentes concluíram que não há evidência de ação dos antiinflamatórios na DA e portanto, não se justificaria o uso destes no seu tratamento e prevenção^{4,5}.

HIPÓTESE DA DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL

O ADN mitocondrial, herdado inteiramente da mãe, contém genes funcionantes que codificam as proteínas mitocondriais. As mutações que afetam esses genes não seguem as leis da genética clássica, porque o ovócito não possui um só exemplar do gene, mas milhares, dos quais alguns tipos podem ser transferidos. Se estas mutações tiverem relação com Alzheimer, será possível compreender o aparecimento das formas esporádicas da doença.

Nos pacientes com DA, observou-se uma diminuição da atividade do citocromo C oxidase, formada por três proteínas codificadas pelo genoma mitocondrial. A transferência do ADN mitocondrial de pacientes com neurônios sãos, em cultura, desencadeou o aparecimento de anomalias nessa enzima, o que levanta a hipótese de uma causa genética ligada ao genoma mitocondrial²⁰.

ASPECTOS MORFOLÓGICOS

A DA é uma doença neurodegenerativa prototípica, caracterizada por anormalidades no encéfalo, particularmente no neocórtex, área entorrinal, hipocampo, amígdala, núcleo basal, tálamo anterior e núcleos monoaminérgicos do tronco cerebral (como o locus ceruleus)^{8,15}.

Na evolução da DA, neurônios e processos

neuríticos são perdidos, com estreitamento dos giros, alargamento dos sulcos e conseqüente aumento compensatório dos ventrículos. O cérebro perde aproximadamente 200g em um intervalo de três até oito anos ^{8,10}. A atrofia é bilateral e simétrica, e atinge preferencialmente o córtex (sendo mais pronunciada nos lobos frontal, temporal e parietal) e no hipocampo ²⁵ (Figura 1).

Microscopicamente, a doença apresenta-se sob a forma de placas neuríticas, emaranhados neurofibrilares, degeneração granulovacuolar e angiopatia amiloide, alterações que também podem estar presentes, em menor extensão, no cérebro de indivíduos idosos não-dementes. As placas neuríticas (ou senis) são coleções esféricas focais de processos neuríticos dilatados que circundam uma zona central de amiloide, corada pelo vermelho do Congo e pela prata de Bielschowsky. Na microscopia eletrônica, essas placas compõem-se de inúmeros processos neuríticos, entre os quais astrócitos e micróglia. As placas neuríticas estão irregularmente distribuídas no neurópilo e em todas as partes do córtex cerebral, nos corpos mamilares, na amígdala e no hipocampo, mas é rara na substância branca; nos casos familiares da doença estão presentes também nas fibras de Purkinje do cerebelo.

Pela coloração de hematoxilina-eosina pode-se observar placas esféricas fibrilares e eosinofílicas, com 15 a 125µm de diâmetro ^{6,22}. Estruturalmente, essas placas consistem em processos neuríticos contendo excesso de lipofusina, mitocôndrias anormais e poucos pares de filamentos helicoidais ^{6,8,15,22} (Figura 2).

Os emaranhados neurofibrilares são filamentos de citoplasma dos neurônios, compostos predominantemente de filamentos helicoidais da proteína fosforilada tau. Essas formações ocorrem no pericário da maioria dos neurônios corticais, especialmente no córtex entorrinal, nas células piramidais do hipocampo, na amígdala, no prosencéfalo basilar nos núcleos da rafe e, embora sejam típicos da DA, não são específicos desse distúrbio, já que surgem nos neurônios de alguns boxeadores (dementia pugilística), e também na substância negra do parkinsonismo pós-encefálico ^{1,18,19,26}.

Outra apresentação é a degeneração vacuolar, que consiste numa formação de vacúolos citoplasmáticos intraneuronais claros e pequenos, comuns em células piramidais do hipocampo, no bulbo olfatório, na área de Broca e células do núcleo basal de Meynert.

Já os corpúsculos de Hirano são estruturas eosinofílicas, vítreas e alongadas que consistem em filamentos de actina, em forma de "contas", comuns

nas células piramidais do hipocampo. Não são exclusivas da DA, já que podem ser encontradas na demência de Guam ^{8,15,22,26}.

Na microscopia eletrônica observou-se uma evidente diminuição do número de sinapses, principalmente dos neurônios colinérgicos do núcleo basal, núcleo septo medial e banda diagonal de Broca, que fornecem as vias colinérgicas para o neocórtex e hipocampo. A análise de proteínas sinápticas mostrou que os componentes membranosos estão menos diminuídos em relação aos componentes vesiculares ^{9,12,27}.

A análise do líquido cefalorraquidiano apresenta um decréscimo significativo da Aβ, ao passo que os níveis da proteína tau estão aumentados ².

ALTERAÇÕES FUNCIONAIS

Nas regiões danificadas do encéfalo, a disfunção e morte dos neurônios estão associadas com anormalidades do citoesqueleto, e resultam na diminuição de proteínas sinápticas, e conseqüentemente interferem na funcionalidade e processamento das atividades cerebrais (Tabela 2).

As placas neuríticas estão irregularmente distribuídas no neurópilo em todas as partes do córtex cerebral e quando presentes no neocórtex entre os corpos neurofibrilares, correlacionam-se com demência. Na demência moderada e avançada, intensificam-se as perdas neuronais e surgem disfunções sinápticas e neuroquímicas, afetando, sobretudo, os sistemas colinérgico, serotoninérgico e glutamatérgico ^{9,10,12}. Têm-se observado, em estudos recentes, uma maior incidência de indivíduos com demência entre os portadores da Síndrome de Down, principalmente aqueles acima de 35 anos; o avançar da idade para essas pessoas é um fator de risco importante ^{31,32}.

Tem sido descrito também a presença de degeneração axonal do nervo óptico, alterações degenerativas e perda das células ganglionares da retina, e no plano cortical parece ocorrer um comprometimento preferencial nas áreas de associação em relação às áreas primárias ²⁴.

Alterações do córtex entorrinal, hipocampo e outros circuitos no córtex têmporo-medial são fatores presumíveis para o prejuízo da memória. Degenerações neuronais do núcleo basal de Meynert resultariam nas alterações da memória e das funções psíquicas superiores, uma vez que este núcleo faz conexões com o sistema límbico e com o córtex cerebral ^{15,16,17} (Figura 3). A via mais lesada na DA é aquela que compreende neurônios que se estendem do córtex entorrinal ao giro denteado, neurônios CA3 e CA1 do hipocampo ao

subículo, e de volta ao córtex entorrinal ¹².

Alguns pesquisadores acreditam que o declínio cognitivo se correlacione com a diminuição dos botões pré-sinápticos dos neurônios piramidais nas lâminas III e IV, especialmente no neocórtex frontal médio.

Bioquimicamente, há uma redução de 50% a 90% na atividade da colina acetiltransferase no córtex cerebral e no hipocampo; a gravidade da perda cognitiva é proporcional à perda da colina acetiltransferase ^{7,9,10,21}. Essa enzima é encontrada em neurônios colinérgicos, principalmente da via colinérgica de núcleos profundos próximos à área de Broca e hipocampo e próximos do núcleo de Meynert. Em indivíduos com DA observou-se uma menor ligação da acetilcolina com receptores colinérgicos M2 (receptores muscarínicos pré-sinápticos) nessas regiões ^{10,16,36,37,38}.

A perda tanto de neurônios como neurópilo no córtex, por vezes associada a uma desmielinização secundária na substância branca subcortical associa-se a uma série de déficits importantes, como perda do pensamento abstrato, julgamento, personalidade e linguagem. O paciente pode apresentar também apraxia, dificuldades nas habilidades visuais-espaciais (como incapacidade para copiar figuras bi e tridimensionais ou para montar blocos), agnosia e afasia (Figura 4). Esta se manifesta na maior parte dos casos por afasias fluentes (por exemplo, afasia anômica, de Wernicke, de condução ou transcortical fluente). Uma série de alterações comportamentais pode acompanhar os déficits cognitivos, como paranóia, agitação, insônia, ansiedade e depressão ^{10,14,39,40} (Tabela 3). O óbito em geral decorre de desnutrição, infecções (preferencialmente pela broncoaspiração), ou cardiopatia, secundárias à doença ^{9,10,12,22,26,33}.

CONCLUSÃO

Esta revisão demonstra que mesmo após cem anos de sua descoberta, a DA ainda consiste num enigma para a ciência. Por apresentar padrões morfológicos diversos e acometimento variado de estruturas encefálicas, essa desordem resulta numa apresentação rica e complexa. Atualmente, a principal hipótese aceita é aquela que incrimina a proteína â-amilóide como lesão primordial, embora existam outras vertentes, menos creditadas, que sugerem outros possíveis fatores lesivos associados, como aquela que indicia uma causa genética relacionada aos genes mitocondriais.

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

Para cada manifestação clínica ou perda funcional da doença há uma apresentação histopatológica particular correspondente, o que comprova a fundamental importância do conhecimento neuropatológico para se avançar nas descobertas dessa patologia, que deve ser um dos grandes temas de discussão no século XXI.

Tabela 1

Correspondência entre os aspectos genéticos e clínicos na Doença de Alzheimer.

DEMÊNCIA	CROMOSSOMA ACOMETIDO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	TIPO DE HERANÇA
DA de início precoce, familiar	21q21	Tipo raro de DA precoce, relacionada à Síndrome de Down	Autossômica Dominante
DA de início tardio, familiar e esporádica	19q13	Demência, déficit de memória	Co-dominante
DA de início precoce, familiar	14q24	Demência, déficit de memória	Autossômica Dominante
DA de início precoce, familiar	1q31-42	Demência, déficit de memória	Autossômica Dominante

Tabela 2

Classificação correspondente entre as alterações morfológicas e funcionais da Doença de Alzheimer.

APRESENTAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA	ALTERAÇÃO FUNCIONAL
Placas neuríticas (ou senis)	Córtex cerebral, corpos mamilares, amígdala e hipocampo	Demência, déficits cognitivos e de memória
Emaranhados neurofibrilares	Córtex entorrinal, hipocampo, amígdala, prosencéfalo basilar e núcleos da rafe	Déficit de memória e de funções psiquiátricas superiores
Degeneração granulovacuolar	Hipocampo, bulbo olfatório, núcleo de Meynert e área de Broca	Declínio cognitivo e déficit de memória
Corpúsculos de Hirano	Hipocampo	Déficit de memória
Perda neuronal e do neurópilo	Córtex cerebral e substância branca subcortical	Perda do julgamento, personalidade, comprometimento da linguagem, do pensamento abstrato, apraxia, agnosia e afasia

Tabela 3

Correlação entre as principais características clínicas e sinais neurológicos desenvolvidos por pacientes com Doença de Alzheimer

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS/SINAIS NEUROLÓGICOS	TIPO DE APRESENTAÇÃO
Agilidade mental	Normal ou discretamente reduzida
Atenção	Normal ou discretamente reduzida
Fala	Afasia e disartria
Débito verbal	Reduzido
Memória	Amnésia, distúrbio de reconhecimento
Percepção visoespacial	Anormal
Funções executivas	Anormal
Humor	Apático e deprimido
Linguagem	Anomia, distúrbio de compreensão
Marcha	Normal [*]
Postura	Normal [*]
Tono motor	Normal [*]
Movimento	Normal [*]
Sinais cerebelares	Pouco comuns
Neuropatia periférica	Pouco comum
Falência autonômica	Pouco comum
Distúrbios oculomotores	Pouco comuns
Movimentos involuntários	Pouco comuns
Sinais piramidais	Muito comuns
Disfagia	Comum
Parkinsonismo	Comum

^{*}Acometimento do sistema motor acompanhado de sinais extrapiramidais podem ser encontrados no estágio final da doença de Alzheimer.

Fonte: Shulman LM, Minagar A, Weiner WJ. Multiple-System Atrophy. Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice. Second edition. MacGraw-Hill; 2004.

Mendez MF, Cummings JL. Dementia. A clinical approach. Third edition. Butterworth-Heinemann; 2003.

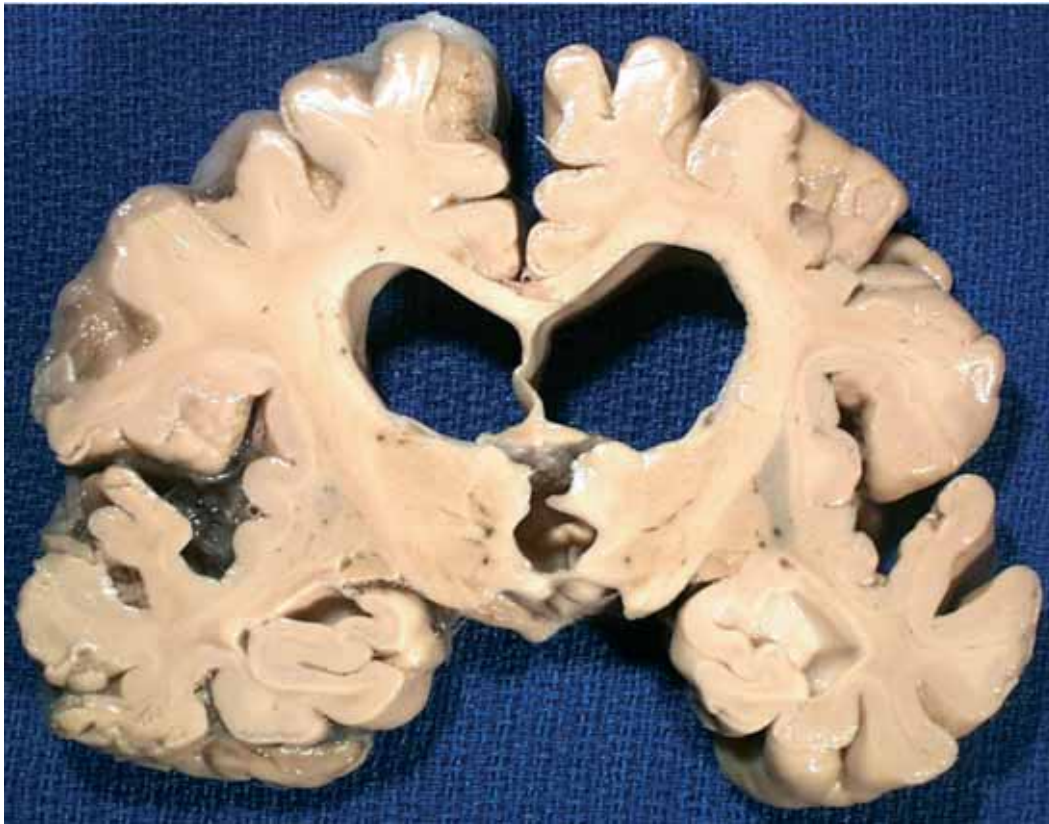


Figura 1

Visão macroscópica do cérebro, demonstrando atrofia do córtex e do hipocampo e dilatação dos ventrículos, comum na Doença de Alzheimer. (Serviço de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Campos)

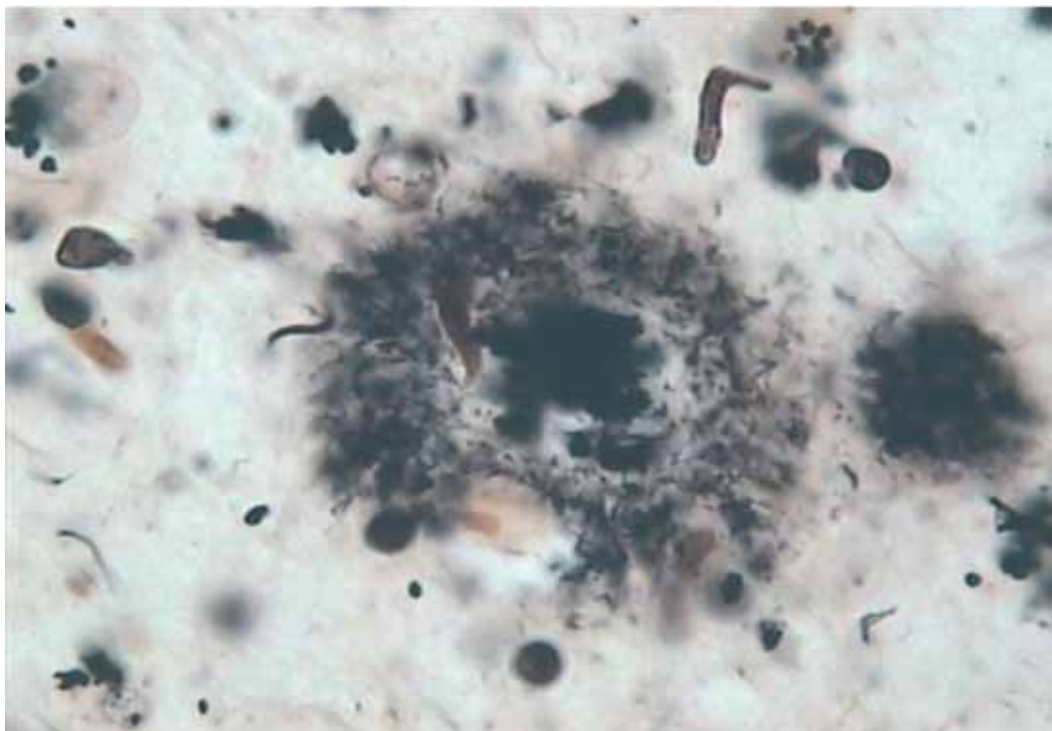


Figura 2

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

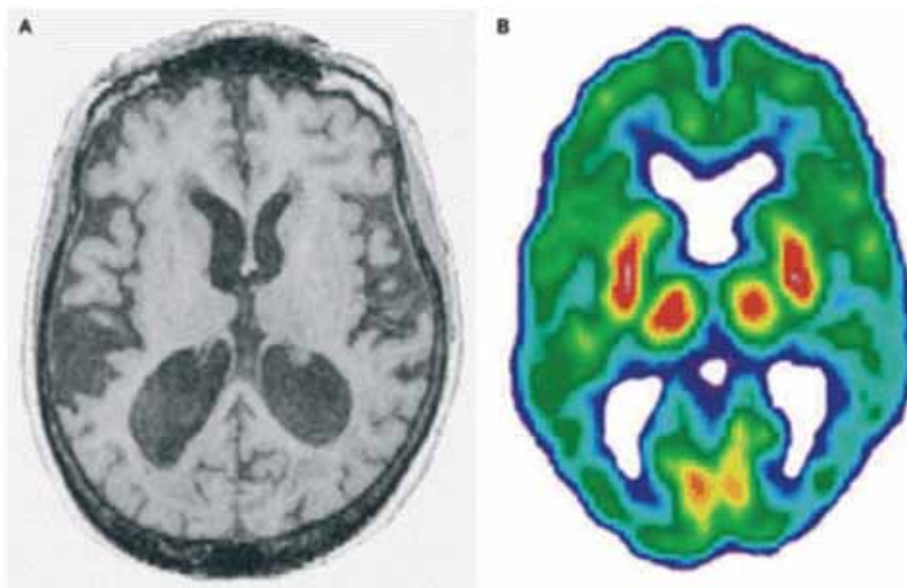


Figura 3

Em A, Ressonância Magnética demonstrando intensa atrofia cortical e alargamento dos ventrículos. Em B, TC por emissão de pósitrons, com redução do metabolismo de glicose nos lobos parietais (áreas azuis e verdes), comparada com as áreas normais (amarelas).

Fonte: N Engl J Med 2004 ; 351: 56-57.

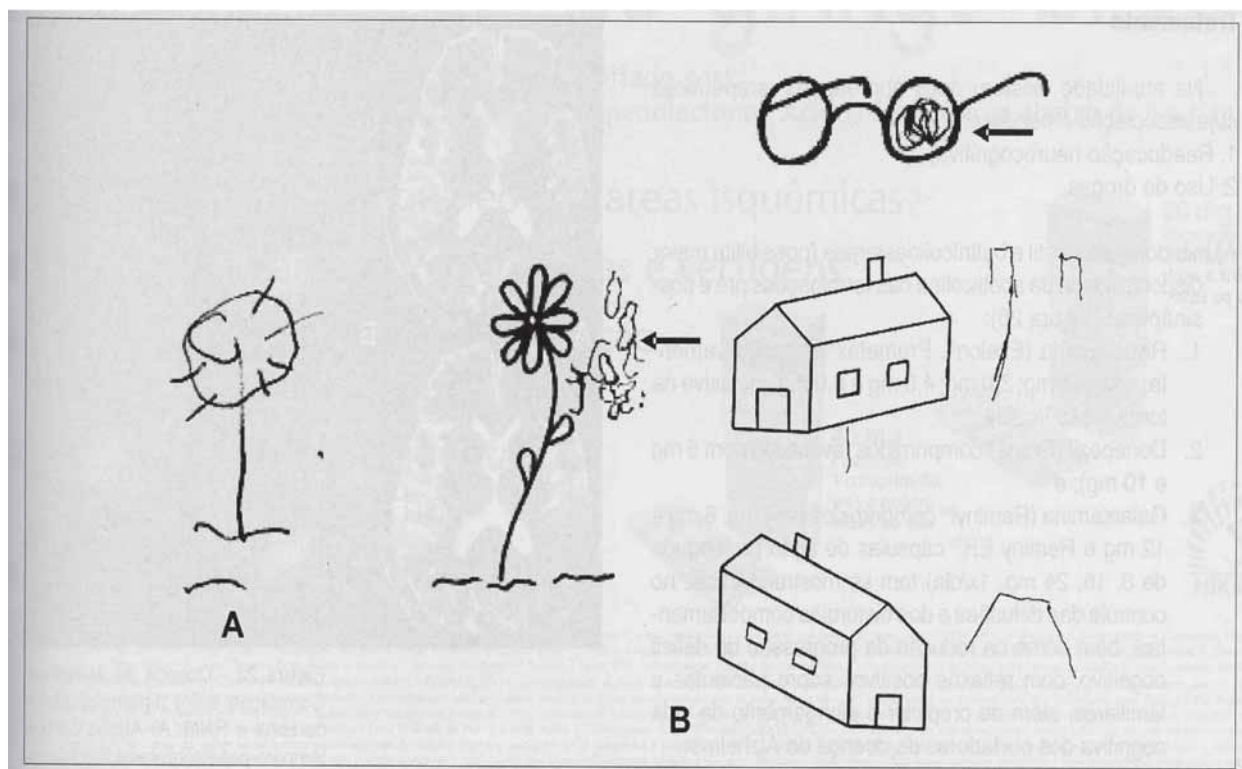


Figura 4

Desempenho na cópia de desenhos na Doença de Alzheimer. Observa-se redução importante na execução de tarefas dependentes da memória e da coordenação motora.

Fonte: Maciel JR, Antunes J. Demências Primárias e Doença de Alzheimer. Revista Brasileira de Medicina 2006; 63: 65-97.

REFERÊNCIAS

- Martin JB. Molecular Basis of the Neurodegenerative Disorders. N. Engl J. Med 1999; 340:1970-1978.
- Sunderland T, Dinker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH et al. Decreased β -amyloid and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer Disease. JAMA 2003; 289:2094-2103.
- Chidiac C, Braun E. Athérosclérose, sclérose en plaque et maladie d'Alzheimer: quel rôle pour les Herpesviridae. EMC-Neurologie 2002 (50):463-468.
- Simon AR. Nutrition, démences vasculaires et maladie d'Alzheimer. EMC-Neurologie . 2004 (18): 181-188.
- Desport J, Couratier P. Stress oxydant et maladies neurodégénératives. EMC-Neurologie . 2002 (16): 253-259.
- Kissane JM, Anderson WAD. Anderson's Pathology. 8ª ed. Saint Louis: Editora Mosby ; 1985.
- Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt H, Vanden BH et al. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's Disease: systematic review of randomized clinical trials. B M J. 2005; 331: 321-327.
- Rubin E, Farber JL. Patologia. 3ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1999.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Princípios da Neurociência. 4ª ed. São Paulo: Editora Manole ; 2003.
- Rowland LP. Merrit Tratado de Neurologia. 10ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan ; 2002.
- Brandt R, Hanser H. O enigma de Alzheimer. Revista Viver Mente e Cérebro. 2004 (142) : 68-73.
- Braunwald E, Fauci AS, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al. Harrison Medicina Interna. 16ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson e Thompson Genética Médica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2002.
- Kaplan HI, Sadock B. Tratado de Psiquiatria. 6ª ed. Porto Alegre: Editora Artmed; 1999.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patologia Estrutural e Funcional. 6ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2000.
- Machado AB. Neuroanatomia Funcional. 2ª ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2002.
- Guyton AC, Hall J E. Tratado de Fisiologia Médica. 10ª ed. Rio de Janeiro Editora Guanabara Koogan ; 2002.
- Dhenain M, Lehericy S, Duyckaerts C. [Site na Internet]Le diagnostic de la neuropathologie 'a l'imagerie cérébrale. [acesso em 2006, maio 15]. Disponível em: <http://www.alzheimer-adna.com>.
- Association pour le Developpement des Neurosciences Appliquées: Degeneration Neurofibrilaire.[Site na Internet].[acesso em 2006, maio 12]Disponível em: <http://www.alzheimer-adna.com/index>.
- Le point actuel sur la maladie d'Alzheimer.Les formes sporadiques et l'hypothèse d'un dysfonctionnement mitochondrial.[Site na Internet]. [acesso em 2006, maio 12] Disponível em: <http://www2.ac-lyon.fr>.
- Forlenza OV. Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer. Revista de Psiquiatria Clínica 2005; 32 (3): 137-148.
- Mcgee J O'D, Isaacson PG, Wrigth NA. Oxford Textbook of Patology.Pathology of Systems. Ed. New York: Oxford University Press; 1992.
- Almeida OP. Biologia molecular da doença de Alzheimer: uma luz no fim do túnel ? Rev Ass Med Brasil 1997; 43 (1): 77-81.
- Pinto LC. Neurofisiologia Clínica. Princípios Básicos e Aplicações. 1ª ed. São Paulo: Editora Atheneu ; 2006.
- Wilkinson DG. The State of the Art in Dementia: Response to Drug Treatment.The Institute Magazine. 2005;(9):8-17.
- Rubin E et al. Rubin Patologia. Bases Clinicopatológicas da Medicina. 4ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2006.
- Cummings JL. Alzheimer's Disease. N. Engl J Med 2004 ; 351:56-57.
- Mayeux R, Sano M. Utility of the Apolipoprotein E Genotype in the Diagnosis of Alzheimer's Disease. N Engl J Med 1999; 341:1670-1679.
- Terry RD, Katzman RB, Katherine L. Alzheimer's Disease. N Engl J Med 1994; 331:620.
- Bird TD. Genetic Factors in Alzheimer's Disease. N Engl J Med 2005; 352: 862-864.
- Jeret J. Alzheimer's Disease in Patients with Down's Syndrome can death be predicted ? 58th Congres of American Academy of Neurology;2006 Apr 1-8;San Diego.Paris-France.[Site na Internet]. [acesso em 2006, junho 15] Disponível em: <http://www.sf-neuro.org>.
- Clarfiel AM. Concepts of Alzheimer Disease: Biological, Clinical and Cultural Perspectives. N Engl J Med 2000; 343:975.
- Annas GJ, Kumar A. Behavioral Complicationas in Alzheimer's Disease. N Engl. J Med 1995; 333:1652-1653.
- Bertran L , Hiltunen M, Parkinson M, Ingelson M, Lange C, Ramasamy K et al. Family-based association between Alzheimer's Disease and variants in UBQLN1. N Engl J Med 2005; 352:884-894.
- Blennow K, De Lenon M J, Zetterberg H. Alzheimer's

- disease. The Lancet 2006; 368:387-403.
36. Akinori A. Alzheimer Disease and Associated Disorders. 20 Supplement. 2006; 1: S8-S11.
- Ballard C L, Barone R, Ferrera P, Tekin R S. Segurança cardíaca da rivastigmina nas demências com corpos de
37. Lewy e doença de Parkinson. Int J Clin Pract 2006; 60(6): 639-645.
38. Seltzer B. Inibidores da colinesterase no manejo clínico da doença de Alzheimer: importância do tratamento precoce e contínuo. J Inf Med Res 2006; 34 (4): 339-347.
39. Maciel JR, Antunes J. Demências Primárias e Doença de Alzheimer. Revista Brasileira de Medicina 2006; 63: 65-97.
40. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 6ª ed. New York. McGraw-Hill:1997.