

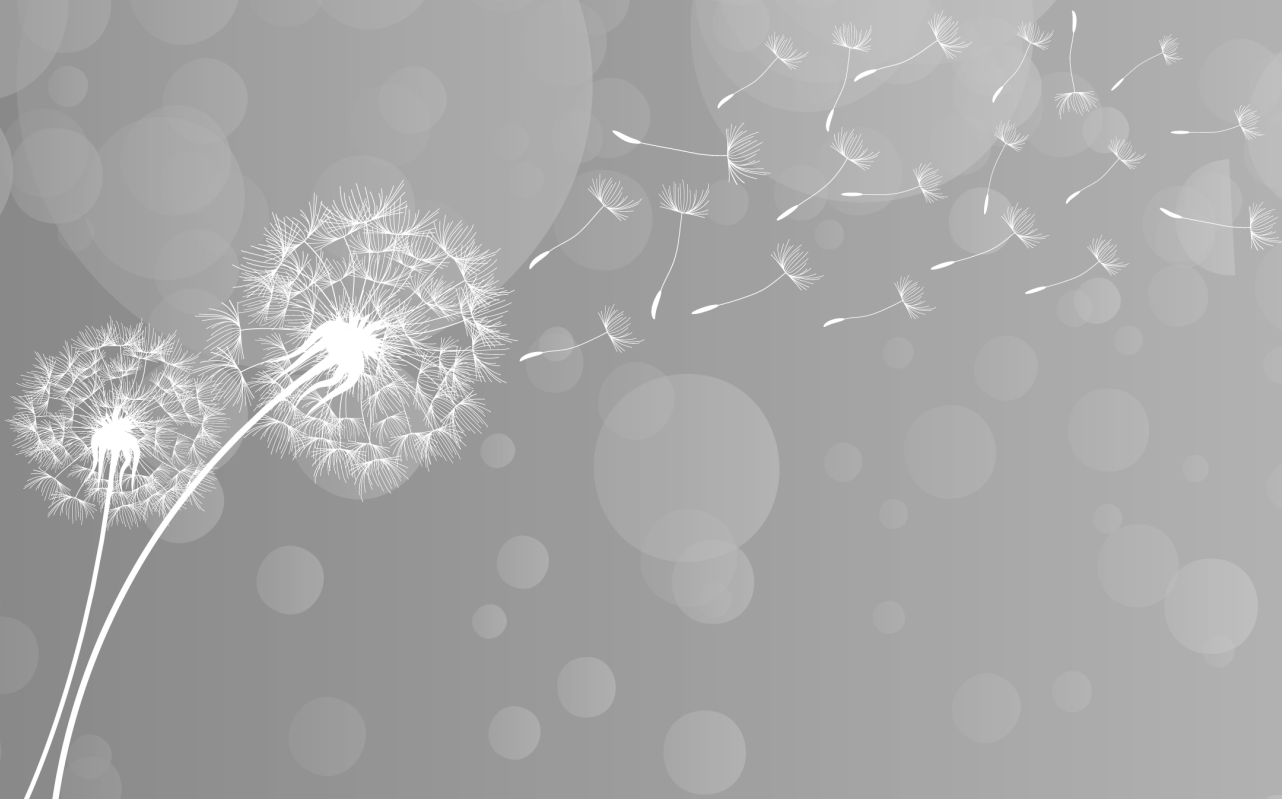


# **Tratamentos da Doença de Alzheimer**

## Perspectivas e suas Implicações Bioéticas

Rosa Maria Braga Lopes de Moura

 **Bookerfield**



# **Tratamentos da Doença de Alzheimer**

## **Perspectivas e suas Implicações Bioéticas**

Rosa Maria Braga Lopes de Moura

<b>Editora Chefe</b>	O conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial Não Derivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).
Marcia A. A. Marques	
<b>Coordenadora Editorial</b>	
Isabela Arantes Ferreira	
<b>Bibliotecária</b>	
Aline Grazielle Benitez	
<b>Diagramação</b>	
Ricardo Augusto do Nascimento	
<b>Arte da capa</b>	2021 by Bookerfield Editora
Matheus Lacerra	Copyright © Bookerfield Editora
<b>Imagem da Capa</b>	Copyright do Texto © 2021 Os autores
Freepik	Copyright da Edição © 2021 Bookerfield Editora
<b>Revisão</b>	Os autores cedem à Bookerfield Editora os direitos para esta edição.
A autora	

Esta obra é de natureza digital (e-book). Versões impressas são permitidas, não tendo a Bookerfield Editora qualquer responsabilidade pela confecção e distribuição de exemplares físicos deste conteúdo.

Todos os manuscritos da obra passaram por rigorosa avaliação cega pelos pares, baseadas em critérios científicos e imparciais, recebendo a aprovação após atender os critérios técnicos estabelecidos pelo Conselho Editorial.

Todo o conteúdo do livro e de artigos individuais é de responsabilidade exclusiva de seus respectivos autores, não sendo a Bookerfield Editora responsável por quaisquer eventuais irregularidades. Situações como plágio, má conduta ética/científica ou dados e resultados fraudulentos são de responsabilidade do autor, comprometendo-se a Bookerfield Editora em investigá-las rigorosamente e tomar as ações cabíveis.

O download, compartilhamento e referência da obra são permitidos mediante atribuição de crédito aos autores e à Editora. A comercialização desta obra é expressamente proibida.

## CONSELHO EDITORIAL

### **Ciências Agrárias**

Afrânio Silva Madeiro  
Alirya Magda Santos do Vale Gomes  
Ana Luiza Trovo Marques de Souza  
Carlos Eugenio Fortes Teixeira  
Daniela Kunkel  
Daniele Cristina Ficanha  
Elson Barbosa da Silva Junior  
Fabiana Schiochet  
Fernando Rezende da Costa  
Flávio José Rodrigues Cruz  
Heiriane Martins Sousa  
João Francisco Severo Santos  
Joelma Leão Buchir  
Kleber Fernando Pereira  
Marden Manuel Rodrigues Marques  
Maria Cristina Bueno Coelho  
Monyck Jeane dos Santos Lopes  
Pablo Daniel Freitas Bueno

### **Ciências Biológicas**

Cesar Augusto Cunha Cervantes  
Débora Cristina Damasceno  
Érika Alves Tavares Marques  
Fabiola Aliaga de Lima  
Flávio José Rodrigues Cruz  
Heiriane Martins Sousa  
Jaqueline Rocha Borges dos Santos  
Joelma Leão Buchir  
José Amorim  
José Maria Ferraz Filho  
Jussara Gonçalves Fonseca  
Kleber Fernando Pereira  
Mário César de Oliveira  
Morgana do Nascimento Xavier  
Nathália Sayuri Yamamoto  
Noemi Mendes Fernandes  
Patricia Köster e Silva  
Rafael Mesquita Stoque

Renato Luís Veiga Oliveira Júnior  
Veronica Gabriela Ribeiro da Silva

### **Ciências da Saúde**

Adriano José Barbosa Junior  
Alexandre Daré de Almeida  
Ana Irene Coelho Nunes  
Ana Luiza Trovo Marques de Souza  
Andrea Borges Gaia  
Andressa Ribeiro Contreira  
Camila Gemin R. Locatelli  
Carlos Vinicius Pagani Vieira Machado  
Débora Cristina Damasceno  
Elisângela Rodrigues Carrijo  
Fabiana Leticia Sbaraini  
Fabio José Antonio da Silva  
Fabrício Casanova  
Gisela da Costa Mascarenhas  
Greicielle Pereira Arruda  
Ivnete Aparecida Alves Sampaio  
Janaina da Câmara Zambelli  
Jandira Maria do Amarilho Silveira  
Jaqueline Rocha Borges dos Santos  
João Francisco Severo Santos  
Jogilmira Macedo Silva Mendes  
José Aderval Aragão  
José Maria Ferraz Filho  
José Robertto Zaffalon Júnior  
Juliane Campos Inácio  
June Fernanda Maria Teixeira  
Katia Fernanda Forti Porcaro  
Kilvia Paula Soares Macedo  
Lircon Bordignon Somensi  
Luciane Cristina Arantes  
Marcello Alberton Herdt  
Marcelo Benedet Tournier  
Marcelo de Oliveira Pinto  
Marcos Guimarães de Souza Cunha

Marcos Roberto Brasil  
Maria Cristina C Nepomuceno  
Carvalho  
Nara Michelle Moura Soares  
Nillianne Charles Ribeiro  
Rafael Mesquita Stoque  
Randson Souza Rosa  
Renato Carlos Machado  
Rogério Wagner da Silva  
Sheila Moura Amaral  
Simone Mattos do Nascimento  
Sofia Banzatto  
Suzana Silva Lira  
Taíza Fernanda Ramalhais  
Thaís Mendonça Resende  
Thiago Luciano Rodrigues da Silva  
Valéria Rodrigues da Conceição  
Veronica Gabriela Ribeiro da Silva  
Vivian Victoria Vivanco Valenzuela

#### **Ciências Exatas e da Terra**

Andrea Sartori Jabur  
Cláudia Hitomi Watanabe Rezende  
Dalvani Fernandes  
Duany Dreyton Bezerra Sousa  
Edfram Rodrigues Pereira  
Evandro Preuss  
Gisane Aparecida Michelin  
Henrique Mariano Costa do Amaral  
Henrique Pereira Oliveira Neves  
Hermam Vargas Silva  
Isidro ihadua  
João César Abreu de Oliveira Filho  
Lívia Sancho  
Luiz Eduardo da Silva Gomes  
Manolo Cleiton Costa de Freitas  
Marco Aurélio Schünke  
Marcos do Carmo Pereira  
Rodolfo Lucas Bortoluzzi  
Sonia Tomie Tanimoto  
Vagner Marques de Moura  
Valdecir Alves dos Santos Júnior

#### **Ciências Humanas**

Adailton Pereira de Melo  
Alberto Carlos de Souza  
Ana Margarida Theodoro Caminhas  
Breno Henrique Ferreira Cypriano  
Bruna Pacheco de Almeida  
Bruno Cezar Silva  
Camila Bueno Grejo  
Camila de Vasconcelos Tabares  
Carlos Eduardo Mauricio  
Dalvani Fernandes  
Dayane Cristina Guarnieri  
Deiziane Pinheiro Aguiar  
Eduardo Henrique Assis Cidade  
Eliângela Rodrigues Carrijo  
Eulalia Fabiano  
Fernando Cesar Mendes Barbosa  
Guilherme Camara Meireles  
Guilherme William Udo Santos  
Isadora Vianna Sento-Sé  
João César Abreu de Oliveira Filho  
João Francisco Severo Santos  
Josael Jario Santos Lima  
Josiane Nascimento Andrade  
Luana Mayer de Souza  
Marcos Pereira dos Santos  
Marcos Pereira Magalhães  
Maria Cristina C Nepomuceno  
Carvalho  
Marlon Nantes Foss  
Miguel Rodrigues Netto  
Oscar Yecid Bello Bello  
Rebecca Bianca de Melo Magalhães  
Sandra das Dores Souza  
Silvio Santiago-Vieira  
Susan Audrey Bueno dos Santos  
Taíza Fernanda Ramalhais  
Tatiane dos Santos Duarte  
Vanderlei Frari  
Vânia Maria Carvalho de Sousa  
Vinícius Dantas Silveira

### **Ciências Sociais Aplicadas**

Aline De Souza Lima Barbaroto  
Ana Margarida Theodoro Caminhas  
Bruna Pacheco de Almeida  
Bruno Cezar Silva  
Camila Nathalia Padula de Godoy  
Cassio Rene Duminelli  
Daniel Nascimento e Silva  
Eduardo Henrique Assis Cidade  
Elisângela Rodrigues Carrijo  
Érika Rigotti Furtado  
Eulalia Fabiano  
Fernando Cesar Mendes Barbosa  
Gisela da Costa Mascarenhas  
Hermam Vargas Silva  
Horácio Monteschio  
Isabel das Mercedes Costa  
Isadora Vianna Sento-Sé  
João Clécio de Sousa Holanda  
João Francisco Severo Santos  
João Vitor Gomes Pinto  
Josael Jario Santos Lima  
Josiane Nascimento Andrade  
Marco Aurelio de Jesus Mendes  
Maria Cristina C Nepomuceno  
Carvalho  
Miguel Rodrigues Netto  
Nelson Calsavara Garcia Junior  
Renato Obikawa Kyosen  
Rodolfo Lucas Bortoluzzi  
Sandra Couto Barbosa  
Solange Kileber  
Susan Audrey Bueno dos Santos  
Vanessa Paiva Costa Vale  
Vinicius Dantas Silveira

### **Engenharias**

Alejandro Victor Hidalgo Valdivia  
Andrea Sartori Jabur  
Andréia Monique Lermen  
Daniele Cristina Ficanha  
Elaine Patricia Arantes

Fernando Oliveira de Andrade  
Henrique Mariano Costa do Amaral  
Israel Henrique Ribeiro Rios  
Jaime Andres Castaneda Barbosa  
Marcelo Henrique da Silva  
Marcelo Marques  
Marcos Guimarães de Souza Cunha  
Rafael Gonçalves Mafra  
Rodolfo Lucas Bortoluzzi  
Thiago Averaldo Bimestre  
Valdecir Alves dos Santos Júnior  
Vanessa Paiva Costa Vale

### **Linguística, Letras e Artes**

Alberto Carlos de Souza  
Geison Araujo Silva  
Guilherme William Udo Santos  
José Edson Barros Correia  
Luciano de Oliveira Costa  
Mércia Donizete Leite-Oliveira  
Marlon Nantes Foss  
Silvio Santiago-Vieira  
Thiago Blanch Pires  
Vera Regiane Brescovici Nunes

### **Multidisciplinar**

Alejandro Victor Hidalgo Valdivia  
Aline De Souza Lima Barbaroto  
Ana Margarida Theodoro Caminhas  
Andrea Sartori Jabur  
Andréia Monique Lermen  
Claudia Hitomi Watanabe Rezende  
Érika Alves Tavares Marques  
Fernanda Imada de Lima  
Fernando Oliveira de Andrade  
Guilherme Camara Meireles  
Isidro ihadua  
José Amorim  
Marcelo Marques  
Vanessa Paiva Costa Vale



# Tratamentos da Doença de Alzheimer: Perspectivas e Bioética

**Editora Chefe** Marcia A. A. Marques  
**Coordenadora Editorial** Isabela Arantes Ferreira  
**Bibliotecária** Aline Grazielle Benitez  
**Diagramação** Ricardo Augusto do Nascimento  
**Revisão** A autora

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) (Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Moura, Rosa Maria Braga Lopes de  
Tratamentos da doença de Alzheimer [livro eletrônico] : perspectivas e bioética / Rosa Maria Braga Lopes de Moura. -- 1. ed. -- São Paulo : Bookerfield, 2021.

PDF

Bibliografia

ISBN 978-65-89929-13-0

1. Bioética 2. Doença de Alzheimer - Cuidados e tratamento 3. Doença de Alzheimer - Diagnóstico I. Título.

21-75428

CDD-174.2

### Índices para catálogo sistemático:

1. Bioética 174.2

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

**DOI 10.53268/BKF21090500**

**Bookerfield Editora**  
São Paulo – Brasil  
Telefone: +55 (11) 99841-4444  
www.bookerfield.com  
contato@bookerfield.com



## DECLARAÇÃO DA AUTORA

A autora declara não haver qualquer interesse comercial ou irregularidade que comprometa a integridade desta obra; declara que participou da elaboração e revisão da obra, atestando a confiabilidade dos dados e resultados; declara que a obra está livre de plágio acadêmico; declara que a publicação desta obra não fere qualquer outro contrato por ela firmado; declara ter atendido eventuais exigências de outras partes, como instituições financiadoras, para a publicação desta obra.



## APRESENTAÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo associado com um acúmulo de placas da proteína beta amiloide ( $A\beta$ ) senis extracelulares e o excesso de emaranhados neurofibrilares da proteína Tau dentro das células. Foi descrita inicialmente pelo médico alemão Alois Alzheimer, em 1906 caracterizando como uma patologia neurológica, de etiologia desconhecida e de aparecimento insidioso.

O sistema nervoso central é particularmente vulnerável aos danos causados pelos radicais livres por apresentar alto consumo de oxigênio e possuir grande quantidade de ácidos graxos poli-insaturados e nível diminuído de enzimas antioxidantes afetando a memória e aprendizado. De uma maneira geral, o estresse oxidativo no cérebro de pacientes com Doença de Alzheimer está manifestado pelo aumento da oxidação proteica, peroxidação lipídica, oxidação do DNA e RNA e formação de espécies reativas de oxigênio.

O desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes e seguras consiste em um dos objetivos mais avidamente perseguidos no cenário científico internacional. Drogas capazes de modificar a evolução natural da doença, ao lado da antecipação do diagnóstico, representarão o futuro do tratamento da DA e outras demências. Nesse contexto, a compreensão dos mecanismos que levam à morte neuronal na DA será a base para o desenvolvimento de novas drogas.

Tendo em vista essas considerações, a Bioética oferece ferramentas para resolver os dilemas que apresentam os avanços científicos dentro dos limites éticos impostos pelo respeito à pessoa humana ao discutir se as perspectivas futuras de tratamentos respeitam os princípios de dignidade humana e de justiça. Foi levando em consideração tais aspectos, que o eixo central deste livro é a Doença de Alzheimer e sua relação com a bioética.

**Rosa Maria Braga Lopes de Moura**

# SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	12
OBJETIVO GERAL DA PESQUISA .....	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	14
CAPÍTULO 1 – O QUE É A DOENÇA DE ALZHEIMER?.....	15
1.1 A Doença de Alzheimer.....	15
1.2 Os sintomas da doença.....	16
1.3 Incidência e Prevalência da Doença de Alzheimer.....	16
1.4 Fatores que predispõem o indivíduo a portabilidade da Doença de Alzheimer .....	17
1.5 Quais as causas da doença?.....	17
1.5.1 Fator de necrose tumoral alfa ( TNF- $\alpha$ ).....	18
1.5.2 Beta Amilóide .....	18
1.5.3 Fator de transcrição Kappa Beta .....	19
1.5.4 Óxido Nítrico (NO) .....	19
1.5.5 Estresse Oxidativo.....	21
1.5.5.1 Radicais Livres.....	21
1.5.5.2 Antioxidantes.....	23
1.5.5.3 Estresse Oxidativo e Doença de Alzheimer.....	24
1.6 Neurofisiologia da Memória .....	26
1.7 Fatores de risco.....	27
1.8 Diabetes.....	27
1.9 O Alzheimer e os tratamentos Atuais .....	29
1.9.1 Tratamentos dos sintomas de comportamento.....	29
1.9.2 Tratamento dos sintomas cognitivos .....	29
1.9.3 Antiinflamatórios .....	29
1.9.4 Memantina .....	30
1.10 Tratamentos Promissores na Doença de Alzheimer .....	30
1.10.1 Lítio .....	30
1.10.2 Polimorfismos em genes humanos.....	30
1.10.3 Terapêuticas antiamilóide.....	31
1.10.4 Imunoterapia .....	32
1.10.5 Fator de crescimento Neuronal (NGF) .....	32
1.10.6 Antioxidantes.....	32
1.10.7 Anticorpo TNF $\alpha$ .....	33

---

CAPÍTULO 2 - DIAGNOSTICANDO A DOENÇA DE ALZHEIMER .....	35
2.1 Diagnóstico .....	35
2.1.1 Exames de sangue .....	35
2.1.2 Neuroimagem estrutural .....	36
2.1.3 Neuroimagem molecular e funcional .....	36
2.1.4 Biomarcadores de “assinatura patológica” .....	37
2.1.5 Biomarcadores de degeneração neuronal .....	37
2.1.6 Eletroencefalograma (EEG) e potenciais evocados.....	37
2.1.7 Scanner .....	38
CAPÍTULO 3 – PERSPECTIVAS DE TRATAMENTOS À LUZ DA BIOÉTICA.....	39
3.1 A Bioética: Conceitos, Princípios e Implicações .....	39
3.2 O Paradigma bioético na América Latina .....	41
3.3 O Paradigma bioético no Brasil .....	42
3.4 Bioética, Direitos Humanos e sua relação com a Doença de Alzheimer .....	43
3.5 Perspectivas futuras de tratamentos e o Princípio de Justiça.....	46
3.6 Discussão .....	49
CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	51
REFERÊNCIAS .....	52

# INTRODUÇÃO

- INTRODUÇÃO
- OBJETIVO GERAL DA PESQUISA
- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A bioética compreende o estudo das dimensões morais das ciências da vida, utilizando uma variedade de metodologias éticas num contexto mais amplo, sendo uma temática que ganha aceitação em grande parte como uma tentativa de apresentar reflexões em torno de novos dilemas éticos que se apresentam ao mundo científico. O termo surgiu no início da década de 70 nos Estados Unidos, onde Van Potter foi o primeiro a utilizar o neologismo em seu famoso *Bioethics: bridge to the future* (1971).

Atualmente a bioética ganha uma surpreendente aceitação em escala global, em parte como uma tentativa de apresentar sinais de como lidar com os novos problemas éticos que o mundo técnico-científico levanta ao interferir no mundo da vida. Logo, com as Comissões Nacionais de Bioética, os Centros de estudos que se multiplicam, as centenas de publicações na área e os Congressos e Conferências são uma evidência desta percepção. Na América Latina e no Brasil, onde a bioética é mais recente há inúmeras iniciativas sobre esta temática. Prova disso, são os enfoques inter e transdisciplinares, onde a bioética procura na dinâmica de sua execução, uma interação com as diversas instâncias do saber, indo de encontro aos

problemas do mundo contemporâneo: da ciência e da vida, do antropológico ao ecológico, do pedagógico ao jurídico, do biológico ao social, do humanístico ao transcendente. Isto significa novos tempos para a construção do saber (COSTA, 2009)

A resposta à situação do homem atual pode ser encontrada através do sentido ético, que é inerente à condição humana. Pois homem não é só um “animal racional” no sentido aristotélico, muito menos um animal econômico, ele também é ético. Pois ele se preocupa na sua essência, como os outros, com o seu ambiente social e físico.

A Bioética, nasceu da crise que a sociedade atual vivência. Processo iniciado pela secularização que retirou das mãos do controle eclesiástico sua influência sobre a cultura, os costumes e a moral, até então dominados pela esfera religiosa. Como resultado ocorreram pluralismos de toda ordem, do relativismo cultural ao relativismo ideológico.

Somado a estes fatores, percebeu-se evidências éticas comuns, quer dizer, dos valores que dominavam em épocas anteriores: religião, pátria, família, autoridade, solidariedade, trabalho e etc. Constatamos nesta sociedade um *Ethos* comum. Sendo estes aspectos, ressurgem na

sociedade, pela busca da ética com o aparecimento de novas questões cujas soluções tornam-se indispensáveis à sobrevivência: o problema ecológico (da degradação do habitat natural), da engenharia genética (com as intervenções artificiais nos processos naturais, fecundação, clonagem, transplantes), da economia (lógica da exclusão social), dos Direitos Humanos, da Política de Saúde, surgindo a necessidade de uma ética específica que seja capaz de dar respostas a estes apelos. As práticas e os avanços nas áreas das ciências biológicas e da medicina, que podem proporcionar grandes benefícios à humanidade, têm riscos potenciais muito graves, o que exige permanente vigilância dos próprios agentes e de toda a sociedade para que se mantenham dentro dos limites éticos impostos pelo respeito à pessoa humana, à sua vida e à sua dignidade. Na prática, a verificação desses limites é facilitada quando se levam em conta os direitos humanos, como têm sido enunciados e clarificados em grande número de documentos básicos, incluindo a Declaração Universal dos Direitos Humanos e os pactos, as convenções e todos os acordos internacionais, de caráter amplo ou visando a objetivos específicos, que compõem o acervo normativo dos direitos humanos (MOURA, 2021a).

A doença de Alzheimer foi descrita inicialmente pelo médico alemão Alois Alzheimer, em 1906 caracterizando como uma patologia neurológica, de etiologia desconhecida e de aparecimento insidioso. Os sintomas são déficit de memória, alterações comportamentais e incapacidade para as atividades rotineiras. Os aspectos anatomopatológicos da doença são o acúmulo de placas senis beta amiloide extracelulares e de emaranhados neurofibrilares devido a hiperfosforilação da proteína Tau localizada nos microtúbulos (MOLLER & GRAEBER, 1998). As características patológicas presentes na DA são principalmente a formação de placas amiloides extracelulares no parênquima e nos vasos sanguíneos cerebrais, constituídas por agregados de peptídeo  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ) e o acúmulo de emaranhados neurofibrilares formados através da hiperfosforilação anormal da proteína Tau, encontrada principalmente nos neurônios e pertencente à família de proteínas associadas aos microtúbulos (KUMAR et al., 2015 apud MOURA, 2021 a). Em condições patológicas, o estresse oxidativo contribui para a despolarização parcial dos neurônios (MOURA, 2021b).

De acordo com o *World Alzheimer Report (2020)*, estima-se que cerca de 50 milhões de pessoas apresentam demência em todo o mundo. Espera-se que os números subam para 82 milhões em 2030 e para 152 milhões em 2050. Devido ao impacto econômico da demência, a DA tem se tornado um problema socioeconômico crescente em todo o mundo. Estima-se que os gastos mundiais em cuidados de saúde foram de cerca de 1 trilhão de dólares em 2018 e no ano de 2030 os custos serão de aproximadamente de 2 trilhões de dólares (INTERNATIONAL, 2020). Segundo a Food and Drug Administration (FDA), há “evidências substanciais de que o aducanumabe reduz as placas beta amilóide no cérebro”. Baseado em estudos clínicos, o medicamento aprovado em junho de 2021, tem potencial de alterar a fisiopatologia da doença, desacelerar o declínio cognitivo. Portanto, o desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes e seguras consiste em um dos objetivos mais avidamente perseguidos no cenário científico internacional. Drogas capazes de modificar a evolução natural da doença, ao lado da antecipação do diagnóstico, representarão o futuro do tratamento da DA e outras demências.

Nesse contexto, a compreensão dos mecanismos que levam à morte neuronal na DA será a base para o desenvolvimento de novas drogas.

# CAPÍTULO 1

## O QUE É A DOENÇA DE ALZHEIMER?

### 1.1 A Doença de Alzheimer

A Organização das Nações Unidas (ONU) estabeleceu que a “era do envelhecimento” teve início em 1975 e que essa tendência deverá se estender por mais cinquenta anos, isto é, o crescimento deverá ocorrer até o ano 2025.

A doença de Alzheimer foi descrita inicialmente pelo médico alemão Alois Alzheimer, em 1906 caracterizando como uma patologia neurológica, de etiologia desconhecida e de aparecimento insidioso. Os sintomas são déficit de memória, alterações comportamentais e incapacidade para as atividades rotineiras.

Os aspectos anatomopatológicos da doença são o acúmulo de placas senis beta amilóide extracelulares e de emaranhados neurofibrilares devido a hiperfosforilação da proteína Tau localizada nos microtúbulos (MOLLER & GRAEBER, 1998).

Nos estágios iniciais da doença de Alzheimer, há alguma preservação da memória, mas, conforme a enfermidade evolui, a incapacidade de lembrança torna-se generalizada. Na linguagem, ocorre perda de fluência verbal, esvaziamento de conteúdos e diminuição da compreensão,

além de erros de leitura e escrita.

Os sintomas incluem quadros depressivos e psicóticos (alucinações e delírios), apatia, agressividade, agitação psicomotora, condutas repetitivas, perturbações no ciclo de sono-vigília e mudanças nos hábitos de locomoção, como, por exemplo, saídas a esmo e perambulações (MCKHANNM et al., 1984).

Do ponto de vista anatomopatológico, observa-se no cérebro de indivíduos com a doença de Alzheimer atrofia cortical difusa, presença de grande número de placas senis e de emaranhados neurofibrilares, degenerações grânulo-vacuolares e perda neuronal (DICKSON, 1997).

A doença de Alzheimer está associada a síntese aumentada de Óxido Nítrico (NO) (CHRISTOPHERSON, 1997; HALLIWELL, 2001). Além disso, a presença do NFKB estimula a transcrição do gene precursor da proteína A $\beta$ , realimentando o ciclo. O desenvolvimento de ferramentas farmacológicas eficazes para o tratamento desta patologia de causa ainda desconhecida, é o grande desafio do século XXI. Neste sentido, uma melhor compreensão acerca dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia desta doença torna-se imperativa. Sendo assim, informações adicionais sobre



os mecanismos moleculares relacionados às ações da A $\beta$  serão de grande valia para o desenvolvimento de abordagens eficazes para o tratamento da doença de Alzheimer.

## 1.2 Os sintomas da doença

*Na fase inicial da doença*, a pessoa afetada mostra-se um pouco confusa e esquecida e parece não encontrar palavras para se comunicar em determinados momentos. Muitas vezes, apresenta descuido da aparência pessoal, perda da iniciativa e alguma perda da autonomia para as atividades da vida diária.

*Na fase intermediária*, o portador necessita de maior ajuda para executar as tarefas de rotina, pode passar a não reconhecer seus familiares, pode apresentar incontinência urinária e fecal. Torna-se incapaz para julgamento e pensamento abstrato, necessitando auxílio para se vestir, se alimentar, tomar banho e outras atividades de higiene pessoal. No comportamento, apresenta irritabilidade, desconfiança, impaciência e até agressividade, depressão, regressão e apatia.

*No período final da doença*, existe perda de peso mesmo com dieta adequada; dependência completa, torna-se incapaz de qualquer atividade de rotina da vida diária e fica restrita ao leito, com perda total julgamento e concentração. Em geral, os doentes podem apresentar reações a medicamentos, infecções bacterianas e problemas renais. Na maioria das vezes, a *causa mortis* não tem relação com a doença e sim com fatores relacionados à idade avançada.

## 1.3 Incidência e Prevalência da Doença de Alzheimer

O início da Doença de Alzheimer geralmente ocorre após os 65 anos de idade. Com o avançar da idade, aumenta rapidamente a incidência que é aproximadamente duplicada a cada cinco anos. Isso tem óbvias repercussões no número total de pessoas que vivem com esse transtorno, à medida que aumenta a esperança de vida na população. A ampla variação das cifras de prevalência, entre 1 e 5%, se explica, em parte, pela diferença de idade nas amostras e de critérios de diagnóstico.

Segundo relatório sobre a saúde no mundo, divulgado pela Organização Mundial da Saúde, a prevalência entre os maiores de 60 anos é de, aproximadamente, 5% para o sexo masculino e 6% para o feminino. Não há indícios de qualquer diferença na incidência por sexo, mas o número de mulheres encontradas com a Doença de Alzheimer é maior por ser maior a longevidade no sexo feminino. Assim, com o envelhecimento da população, especialmente nas regiões industrializadas, essa percentagem provavelmente acusará aumento rápido nos próximos 20 anos.

Sabe-se que, a partir dos 65 anos, de 10 a 15% dessa população será afetada e que a partir dos 85 anos, praticamente a metade dos indivíduos apresentará a doença. Em razão do envelhecimento da população global, esses números aumentarão significativamente, em

2030, serão 65,7 milhões e em 2050, 115.4 milhões de portadores, sendo dois terços deles em países em desenvolvimento.

Segundo estimativas, de 20 a 35 milhões de pessoas sofrem da doença no mundo. De acordo com as Nações Unidas, o número deverá chegar a 150 milhões em 2050 sendo responsável por sete em dez casos de demência, podendo quadruplicar na população brasileira. As observações são de pesquisadores da Universidade Federal de Pelotas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Universidade de Queensland, na Austrália, em artigo publicado na revista “Revista Brasileira de Epidemiologia”.

Em razão dessa abrangência, a doença de Alzheimer ultrapassa as fronteiras da medicina para converter-se num problema de ordem socioeconômica.

### 1.4 Fatores que predispõem o indivíduo a portabilidade da Doença de Alzheimer

Essa questão tem sido objeto de muitos estudos e pesquisas em todo mundo. Diversos autores têm se ocupado desse tema e determinadas constatações estão bem esclarecidas e fundamentadas. O único fator de risco conhecido e aceito universalmente é a idade. Aceita-se que a doença de Alzheimer seja uma doença idade-dependente, ou seja, à medida que a idade avança, maior é a probabilidade dessa ocorrência.

Esse fato é tão bem estabelecido que alguns autores têm questionado se a doença de Alzheimer não seria nada mais que um processo de envelhecimento acelerado e de aparecimento prematuro. Parece claro que a doença de Alzheimer não tem uma única causa, sendo provavelmente devida a uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Começa-se a entender alguns desses fatores a partir dos resultados de inúmeros ensaios dedicados a causa e os fatores de risco para a doença.

### 1.5 Quais as causas da doença?

Suas causas ainda não são conhecidas, mas sabe-se que existem relações com certas mudanças nas terminações nervosas e nas células cerebrais que interferem nas funções cognitivas. Alguns estudos apontam como fatores relevantes para o desenvolvimento da doença:

- Aspectos neuroquímicos*: diminuição de substâncias das quais se transmite o impulso nervoso entre os neurônios, tais como a acetilcolina e noradrenalina;
- Aspectos ambientais*: exposição/intoxicação por alumínio e manganês;
- Aspectos infecciosos*: infecções cerebrais e da medula espinhal;
- Pré-disposição genética em algumas famílias*: não necessariamente hereditária.

### 1.5.1 Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )

Avanços recentes na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos relacionados à doença de Alzheimer apontam para novas estratégias de tratamento da doença. A principal metodologia que vem sendo aplicada para estudar os processos relacionados ao desenvolvimento e progressão da doença de Alzheimer, consiste na utilização de modelos capazes de induzir o acúmulo da A $\beta$  no cérebro de animais (WESTERMANN et al., 2002).

Estudos recentes também têm indicado que o dano neuronal progressivo associado à doença pode ser consequência de reações inflamatórias locais no sistema nervoso central. Neste sentido, tem sido proposto que uma fagocitose ineficiente da A $\beta$  por parte da microglia, e a conseqüente hiperativação celular e liberação de mediadores inflamatórios e fatores neurotóxicos, contribuiria de maneira decisiva no processo neurodegenerativo verificado na doença de Alzheimer (AKIYAMA et al., 2000). Em acordo com esta hipótese, tem sido demonstrado um aumento nos níveis de diversos mediadores pró-inflamatórios no cérebro de pacientes com a doença de Alzheimer (PASSINETI & AISEN, 1998).

Dentre os mediadores associados à doença de Alzheimer pode-se destacar a citocina fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) como modulador da resposta inflamatória realizada pelo sistema imunológico, incluindo macrófagos, monócitos e linfócitos, em resposta a agentes patogênicos ou durante condições de estresse oxidativo. Através da associação com um de seus receptores celulares, denominados receptor do TNF tipo 1 e receptor do TNF tipo 2 ativam diferentes cascatas intracelulares que regulam diversas funções celulares, incluindo respostas inflamatórias, diferenciação e apoptose (PALLADINO et al., 2003).

Ao nível celular, a principal função atribuída ao TNF- $\alpha$  é sinalizar para a ativação da transcrição de outras proteínas envolvidas na resposta inflamatória, incluindo a interleucina (IL) -1, 6 e 8, as quimiocinas e as moléculas de adesão. Além disso, o TNF- $\alpha$  é um fator fundamental na regulação do balanço entre a ativação de vias de sinalização pró- e anti-apoptóticas no controle da proliferação celular e na resposta inflamatória. De modo interessante, a supressão do processo de apoptose geralmente resulta em resposta inflamatória (BAUD & KARIN, 2001).

### 1.5.2 Beta Amilóide

As placas neuríticas formam emaranhados extracelulares no cérebro mudando sua conformidade estrutural. Deste modo são formadas placas, e estas são a causa mais comum da perda de memória e perda da capacidade intelectual em pacientes com Alzheimer.

Em concentrações normais, a proteína induz o cérebro a recrutar substâncias protetoras, mas no desequilíbrio causado pelo excesso de beta-amilóide em volta dos neurônios enviando sinais através de receptores N-metil D-aspartato (NMDA). Estes receptores ativam o NF-KB que migra para o núcleo das células influenciando a atividade genética (MOURA, 2014).

### 1.5.3 Fator de transcrição Kappa Beta

Descoberto em 1986, o Fator de transcrição Kappa Beta (NF- $\kappa$ B) é ativado por qualquer alteração no meio interno ou externo das células, entre esses agentes estão os lipopolissacarídeos, espécies ativas de oxigênio, radicais livres, entre outros. O NF- $\kappa$ B é um heterodímero constituído de duas subunidades p65 e p50 conservado na evolução e com ação descrita em diversas células que compõem os organismos complexos, apresentando uma gama de ações superiores em relação aos demais fatores de transcrição até então caracterizados. O NF- $\kappa$ B está envolvido na ativação de genes relacionados com a resposta inflamatória, incluindo o fator de necrose tumoral alfa, interleucinas IL1, IL 2, IL 6, IL 8 e IL 12 além de centenas de outros genes.

Em todas as doenças de origem inflamatória, existe neutrófilos, eosinófilos e linfócitos T na região da inflamação realizado por moléculas de adesão e essas são reguladas pelo NF- $\kappa$ B. A ativação deste fator de transcrição também foi demonstrada na doença de Alzheimer (PANÉS & GRANGER, 1999) evidenciando a participação do NF- $\kappa$ B como agente sinalizador inicial da cascata inflamatória com disfunção e destruição celular.

### 1.5.4 Óxido Nítrico (NO)

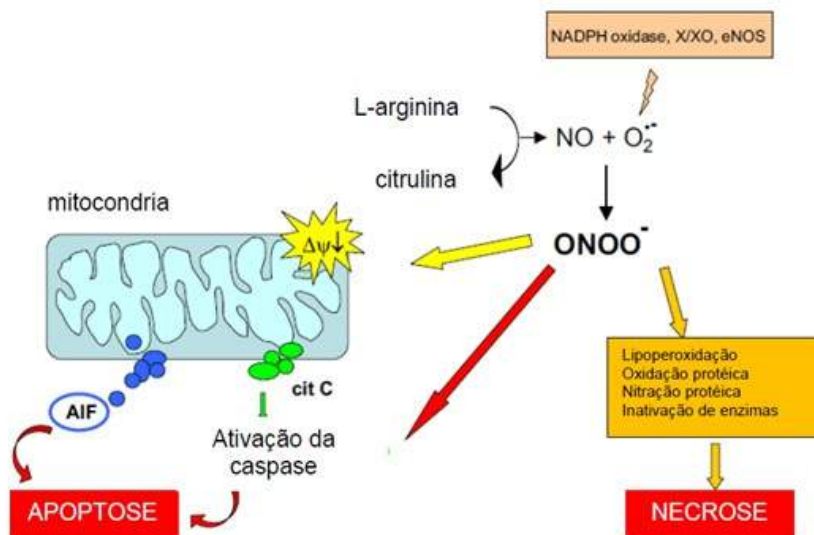
Em 1980, FURCHOGOTT E ZAWADZKI demonstraram que o relaxamento vascular induzido por acetilcolina foi dependente da presença do endotélio e evidenciaram que este efeito foi mediado por um fator humoral lábil, mais tarde conhecido como fator de relaxamento dependente do endotélio (EDRF).

Em 1987 foi demonstrado que esse fator de relaxamento derivado do endotélio era um radical livre, o óxido nítrico (NO). PALMER et al (1987) sugeriu que EDRF e óxido nítrico eram indistinguíveis na atividade biológica, estabilidade química e susceptibilidade à inibidores ou potencialização e que ambos tinham sua ação inibida pela hemoglobina e potencializada por superóxido dismutase.

O óxido nítrico é uma molécula paramagnética, possui um elétron desemparelhado em seu orbital externo, altamente lipofílico, sintetizado pelas células endoteliais, macrófagos e certo grupo de neurônios do cérebro. Assim como, é um importante sinalizador intracelular e extracelular, e atua induzindo a enzima guanil ciclase, que produz guanosina monofosfato cíclico (GMP) que tem entre outros efeitos, através da interação com receptores Beta-2 específica, promover o relaxamento do músculo liso o que provoca o relaxamento da musculatura endotelial.

A síntese de NO se realiza por ação de uma enzima, a óxido nítrico sintase (NOS) a partir do aminoácido L-arginina (**figura 1**) que produz NO e L- Citrulina, necessitando da presença de dois cofatores, o oxigênio e o fosfato dinucleotídeo adenina nicotinamida (NADPH) A óxido nítrico-sintase (NOS) é a enzima responsável pela síntese do NO. Três isoformas de NOS são descritas, sendo uma NOS induzida (iNOS) e duas NOS constitutivas (cNOS).

Figura 1: Síntese do NO.



Fonte: Adaptado de LIAUDET et al., 2000.

As óxido nítrico-sintases estão presentes no citosol, e são inibidas por análogos da L-arginina e requerem NADPH, tetrahydrobiopterina (BH<sub>4</sub>), flavina adenina dinucleotídeo (FAD), flavina mononucleotídeo (FMN) e heme como cofatores.

A isoforma I ou óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) é uma NOS constitutiva, presente nos neurônios, regula a transmissão sináptica no SNC; atua na regulação central da pressão sanguínea, no relaxamento do músculo liso e na vasodilatação via nervos periféricos. Também regula o fluxo sanguíneo cerebral local e está envolvida na formação da memória.

A isoforma II ou óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) é uma NOS constitutiva e produz NO no endotélio vascular sob condições basais, porém a força de cisalhamento produzida pelo fluxo sanguíneo pode incrementar sua produção. É um potente inibidor de adesão e agregação plaquetária na parede vascular e também inibe a adesão de leucócitos ao endotélio vascular, também é responsável pela regulação da pressão sanguínea e contratilidade do músculo cardíaco. (WANG, 1995; FLEMING, 1999).

A isoforma III ou óxido nítrico sintase induzível (iNOS) tem efeito citostático por inibição de enzimas contendo ferro, também causando fragmentação de DNA. A síntese de iNOS é induzida por lipopolisacarídeos (LPS), radicais livres ou qualquer outra alteração detectável no meio intra ou extra celular, ativando a transcrição de genes pró-inflamatórios. (FORSTERMANN, 1995).

Entre algumas funções estão a integridade vascular (IGNARRO, 1989; BAYLIS, VALLANCE, 1998) gerada por macrófagos e outras células ativadas por citocinas, com capacidade de gerar NO por meio de mecanismos regulatórios complementares e distintos (ALICAN, KUBES, 1996). A superprodução de NO em condições inflamatórias pode ser convertido em espécies reativas

de nitrogênio (ERN) como o peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ) potencializando os danos inflamatórios. Estudos bioquímicos demonstraram que as ERN oxidam diversas classes de lipídeos formando malondialdeído, dienos conjugados, peróxidos lipídicos e hidróxidos lipídicos (O'DONNELL, 2001).

O papel exato do óxido Nítrico na fisiopatologia da doença de Alzheimer é controversa, existindo evidências a favor e contra a sua citotoxicidade. Os efeitos deletérios do NO estão implicados na patologia de inúmeras doenças inflamatórias (VALLANCE E LEIPER, 2002; AKTAN, 2004; VALLANCE E LEIPER, 2002).

### *1.5.5 Estresse Oxidativo*

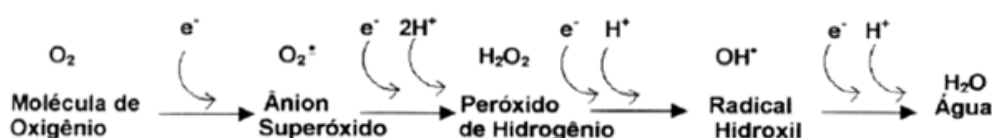
#### *1.5.5.1 Radicais Livres*

A terminologia estresse oxidativo refere-se a uma situação na qual existe um aumento sustentado na concentração, em estado estacionário, das espécies ativas de oxigênio acima de seus níveis fisiológicos. Em princípio, o estresse oxidativo pode resultar de uma situação em que ocorra uma diminuição nos níveis das defesas antioxidantes, um aumento na velocidade de produção das espécies ativas de oxigênio, ou de ambas (SIES, 1991).

O consumo de oxigênio pelos organismos aeróbios está intimamente ligado à otimização da extração de energia dos diversos substratos energéticos. Seu alto potencial oxidante pode ser verificado pela comparação da eficiência com que ocorrem as reações do metabolismo aeróbio (DEL MAESTRO, 1980). A redução completa de uma molécula de oxigênio à água requer quatro elétrons, redução tetra eletrônica, que evita as reações intermediárias e ocorre na cadeia respiratória acoplada à fosforilação oxidativa, pelo sistema citocromo oxidase, que forma ATP (DEL MAESTRO, 1980).

Radical livre é uma estrutura química que possui um ou mais elétrons desemparelhados em seu orbital externo, capaz de existir independentemente (HALLIWELL, 1987). A molécula de oxigênio, em seu estado natural, é um birradical que possui dois elétrons desemparelhados, sendo um bom agente oxidante, capaz de oxidar outros átomos ou moléculas, aceitando um par de elétrons. Este processo de transferência de elétrons, ou a absorção de energia, pode gerar espécies ativas de oxigênio (EAO) (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

Cerca de 2% à 5% das situações, a redução é monoeletrônica formando produtos intermediários (**figura 2**) conhecidos como radical hidroxila, o ânion radical superóxido e o óxido nítrico. As espécies ativas de oxigênio (EAOs), como o peróxido de hidrogênio, podem ser formadas durante o metabolismo normal de qualquer célula através da perda de elétrons de um não radical ou pelo ganho de um elétron por não radical (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

**Figura 2:** Formação de intermediários do oxigênio molecular.

Fonte: Adaptado de HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007.

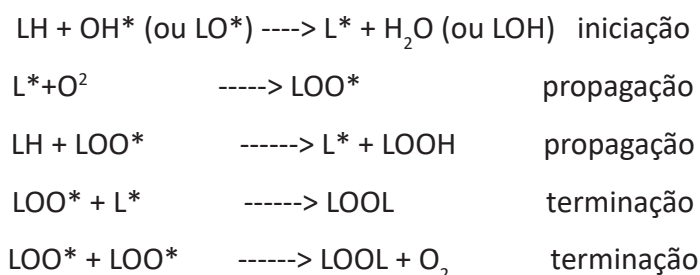
O ataque as cadeias de ácidos graxos poliinsaturados (com dois ou mais carbonos de sua cadeia com ligação dupla) pode ocorrer através de processos de peroxidação, que é uma reação em cadeia envolvendo três etapas distintas: iniciação, propagação e terminação. O começo dessa reação geralmente ocorre através da abstração do átomo de hidrogênio de um grupo metileno ( $\text{CH}_2$ ) através do ataque de uma molécula reativa, como ERO, metais, ou outros radicais livres, formando um radical de carbono. Este, por sua vez, realizará um rearranjo molecular, formando um dieno conjugado, o qual pode reagir com moléculas de oxigênio, formando um radical peroxil ( $\text{ROO}^{\bullet}$ ). A partir da formação deste radical ocorre a fase de propagação, devido à sua capacidade de abstrair átomos de hidrogênio de outros grupos metilenos de cadeias adjacentes (transformando-se em um peróxido lipídico). Estes sofrerão processos de rearranjo molecular, formação de dienos conjugados e, posteriormente, ataque de moléculas de oxigênio, formando um novo  $\text{ROO}^{\bullet}$ . Este reinicia o processo, gerando uma reação oxidativa em cadeia (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

A abstração de átomos de hidrogênio de um ácido graxo poliinsaturado (**figura 2**) leva à formação de um dieno conjugado por rearranjo molecular. Esta molécula pode sofrer o ataque de oxigênio, formando um radical peroxil. Este radical pode continuar o ciclo de lipoperoxidação através da abstração de átomos de hidrogênio de cadeias poliinsaturadas próximas, transformando-se em um peróxido lipídico.

Ao mesmo tempo, quando o  $\text{ROO}^{\bullet}$  abstrai o átomo de hidrogênio das cadeias adjacentes, forma-se um peróxido lipídico ( $\text{ROOH}$ ). O peróxido é geralmente estável sob temperatura fisiológica, mas na presença de íons metálicos, pode iniciar um novo tipo de reação em cadeia, quebrando a ligação O-O, formando um radical alcoxil  $\text{ROH}^{\bullet}$  (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

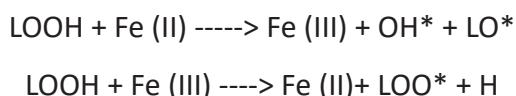
Os radicais alcoxilas também podem abstrair átomos de hidrogênio, tanto de outros peróxidos como de grupos metilenos de ácidos graxos poliinsaturados, continuando as reações em cadeia. Outro grande problema destas reações é a formação de  $\text{Fe}^{3+}$ , o qual também pode reagir com peróxidos lipídicos formando radicais peroxilas e  $\text{Fe}^{2+}$ , em um ciclo autosustentável (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).





A reação entre dois  $LOO^*$ , dando origem ao composto estável  $LOOL$  e  $O_2$ , é uma outra forma de terminação da lipoperoxidação.

**Figura 3:** Reação em cadeia da lipoperoxidação



Fonte: Adaptado HALLIWELL, 2007.

### 1.5.5.2 Antioxidantes

Uma ampla definição de antioxidante é “qualquer substância que, presente em baixas concentrações quando comparada a do substrato oxidável, atrasa ou inibe a oxidação deste substrato de maneira eficaz” (SIES, 1993). A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos levou ao desenvolvimento de muitos mecanismos de defesa antioxidante para limitar os níveis intracelulares e impedir a indução de danos (SIES, 1993). Os antioxidantes são agentes responsáveis pela inibição e redução das lesões causadas pelos radicais livres nas células.

O estresse oxidativo tem seus danos minimizados por sistemas de defesa antioxidante não enzimático, como vitaminas e/ou enzimático, principalmente as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) e glutathione S-transferase (GST), que é considerado a linha de defesa primária uma vez que evita o acúmulo do ânion radical superóxido e do peróxido de hidrogênio. Existem, também, as defesas secundárias, que impedem a formação de espécies ativas de oxigênio e radicais livres e propagação da LPO, e as terciárias, enzimas de reparo de danos já instalados. O sistema enzimático encarregado da detoxificação das EAO é formado por várias enzimas, das quais pode-se destacar: superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathione peroxidase (GPx) (SIES, 1991; MOURA, 2015).

A SOD forma um grupo de enzimas que catalisam a reação de dois ânions superóxido ( $O_2^-$ ), com conseqüente formação de peróxido de hidrogênio, que é menos reativo e pode ser degradado por outras enzimas. A SOD é classificada em três tipos distintos: SOD cobre e zinco (CuZnSOD), presente no citoplasma das células de eucariontes; SOD manganês (MnSOD), localizada na matriz mitocondrial e SOD ferro (FeSOD) que ocorre em bactérias (MOURA,

2016).

A catalase (CAT) tem ação no peróxido de hidrogênio, formado na dismutação do ânion superóxido, sendo transformado em água e oxigênio por ação dessa enzima. A catalase tem uma ação muito específica, já que atua em reações com peróxidos de hidrogênio, metila e etila (BOVERIS, 1998). Entre as peroxidases, que geralmente usam o grupo heme, destaca-se a atividade da glutatona peroxidase (GP X), localizada no citosol e na matriz mitocondrial. Ela catalisa a redução do peróxido de hidrogênio e de hidroperóxidos orgânicos, através da oxidação da glutatona reduzida (GSH) (DIAS, 2005) então regenerada por ação da glutatona redutase com consumo de NADPH. Neste processo de oxirredução, os grupamentos sulfidrila doam dois hidrogênios para os peróxidos, transformando-os em álcool e/ou água, formando glutatona dissulfeto (GSSG) (BOVERIS, 1998).

As enzimas CAT e GPx agem com o propósito de impedir o acúmulo de peróxido de hidrogênio. Tal ação integrada é de grande importância, uma vez que essa espécie reativa, por meio das reações de Fenton e Haber-Weiss, mediante a participação dos metais ferro e cobre, culmina na geração do radical hidroxila (OH•), contra o qual não há sistema enzimático de defesa (ORRENIUS et al., 2007).

O referido radical (OH•) vem sendo indicado como o de maior potencial reativo e com extrema instabilidade com uma vida média de 10<sup>-9</sup> segundos. Essas características o capacitam como o radical livre mais propício na produção de danos oxidativos. Além de ser o principal iniciador do processo de peroxidação lipídica, tendo como consequência a alteração da função biológica das membranas celulares, esse radical é capaz de agir sobre as proteínas, alterando-as em relação à sua estrutura e/ou função biológica. Seu ataque ao DNA possibilita a ocorrência de mutações (DRÖGE, 2002).

Assim como as enzimas antioxidantes, que removem radicais livres ou EAO antes que esses causem dano à membrana, existem substâncias que atuam como antioxidantes, evitando reações em cadeia, como a LPO. Elas são conhecidas como defesas antioxidantes não enzimáticas, sendo as mais conhecidas a glutatona, o ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol (vitamina E), carotenos e flavonóides (DIAS, 2005; MOREIRA, 2004; PERES, 2000).

Essas substâncias, quando atuam, podem evitar a formação de RL ou EAO, suprimir uma cadeia de peroxidação na fase de propagação e reparar ou reconstruir a membrana. A destruição dos tecidos provoca um desequilíbrio entre agressão e defesa caracterizando estresse oxidativo (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

### *1.5.5.3 Estresse Oxidativo e Doença de Alzheimer*

O sistema nervoso central é particularmente vulnerável aos danos causados pelos radicais livres por apresentar alto consumo de oxigênio e possuir grande quantidade de ácidos graxos poliinsaturados e nível diminuído de enzimas antioxidantes quando comparado a outros tecidos (BAINS; SHAW, 1997; BOURDEL-MARCHASSON et al., 2001). Desta forma, com o avanço da idade, o cérebro sofre mudanças morfológicas e funcionais, afetando as árvores

de dendritos e sinapses, neurotransmissão, circulação e metabolismo, alterando o sistema motor e sensorial, de memória e aprendizado. Além disso, existe uma tendência a aumentar as reações que produzem ERO, paralelamente a uma diminuição dos processos que defendem o organismo de moléculas reativas (MARIANI et al., 2005; ZHU et al., 2007).

O DNA mitocondrial também é muito susceptível aos danos oxidativos devido a fatores como sua proximidade à cadeia respiratória, mecanismos de reparo limitados e ausência de histonas (BAINS; SHAW, 1997; BEAL, 2003). Desta maneira, muitos estudos têm encontrado alterações mitocontriiais em indivíduos com Doença de Alzheimer, o que pode contribuir para aumentar o estresse oxidativo, visto que as mitocôndrias, quando sofrem alguma disfunção, podem tanto aumentar a liberação de ERO como também provocar uma crise energética através da depleção de ATP. Os neurônios são particularmente afetados pelas mutações no DNA das mitocôndrias, visto que sua principal fonte energética é a cadeia transportadora de elétrons mitocontrial (JELLINGER, 2003; MARIANI et al., 2005; ZHU et al., 2007).

A  $\beta$ A desenvolve papel central no aumento do estresse oxidativo em portadores de Doença de Alzheimer. Na mitocôndria, esta proteína inibe a cadeia transportadora de elétrons, diminui a taxa respiratória e induz a liberação de ERO, podendo também causar neurotoxicidade por meio da produção direta dessas espécies reativas, através da interação da  $\beta$ A com metais de transição. Além disso, a peroxidação lipídica parece preceder a formação dos emaranhados neurofibrilares intraneurais (CHAUHAN, 2006; MARIANI et al., 2005; MIGLIORE et al., 2005).

A proteína tau hiperfosforilada também tem participação no processo de neurodegeneração, pois embora normalmente regule a formação do microtúbulo, mantendo normal o calibre dos axônios, quando hiperfosforilada, essa proteína não somente perde a função de estabilizar os microtúbulos, como também passa a aumentar o estresse oxidativo por sequestrar as proteínas tau normais, resultando na destruição dos microtúbulos (CROUCH et al., 2008; SAYRE; PERRY; SMITH, 2008).

De uma maneira geral, o estresse oxidativo no cérebro de pacientes com Doença de Alzheimer está manifestado pelo aumento da oxidação proteica, peroxidação lipídica, oxidação do DNA e RNAm e formação de espécies reativas de oxigênio (BUTTERFIELD; LAUDERBACK, 2002; LOVELL; MARKESBERY, 2001; SMITH et al., 1997).

Para combater as ações citotóxicas das ERO, as células são equipadas com uma grande variedade de defesas antioxidantes, que incluem enzimas como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutathiona peroxidase (GPx), além de pequenas moléculas, como as vitaminas C e E, capazes de neutralizar os radicais livres e que podem ser regenerados pelo próprio sistema antioxidante (CASTRO; FREEMAN, 2001).

Os antioxidantes podem atuar através da minimização ou até mesmo da remoção das substâncias oxidantes, como ERO e íons de metais por meio da interferência na cadeia de reações oxidantes. Sua atuação também pode se dar pela otimização das defesas antioxidantes da própria célula. Assim, os antioxidantes podem intervir em quaisquer dos três estágios do processo de oxidação: iniciação, propagação ou término (BRENNEISEN; STEINBRENNER; SIES,

2005; CUI et al., 2004).

Evidências experimentais sugerem uma relação entre a A $\beta$ , a expressão da iNOS e o estado redox das células. O NO gerado pela iNOS reage com o ânion superóxido (O $^{2-}$ ) produzindo peroxidonitrito (ONOO $^-$ ), que exerce efeitos citotóxicos (Beckman et al., 1990). Sendo assim, pode-se supor que o aumento na expressão da enzima iNOS induzida pela A $\beta$  é acompanhado por alterações oxidativas e, que esse fenômeno, é altamente dependente da produção de TNF- $\alpha$ .

## 1.6 Neurofisiologia da Memória

A potenciação de longa duração (LTP) é um aumento duradouro na resposta excitatória pós-sináptica. A formação da memória envolve uma série de alterações bioquímicas em várias áreas do sistema nervoso central (SNC), entre as quais se destaca o hipocampo. Os eventos bioquímicos envolvidos na formação da memória incluem, inicialmente, a ativação de receptores glutamatérgicos dos tipos *N*-metil-D-aspartato (NMDA) e metabotrópico (mGluRs), e a ativação de cascatas bioquímicas nos neurônios. Entre as proteínas cerebrais envolvidas nessas cascatas, destacam-se a proteína quinase A (PKA), a proteína quinase C (PKC), a proteína quinase dependente de GMPc (PKG) e a cálcio-calmodulina quinase II (CaMKII). A expressão ou evocação da memória requer a ativação de receptores glutamatérgicos do tipo  $\beta$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA).

O glutamato é o neurotransmissor excitatório mais importante no SNC. O glutamato atua através da ligação aos receptores glutamatérgicos. Estes podem ser divididos em dois grandes grupos, de acordo com suas estruturas e mecanismos de ação: os receptores ionotrópicos estão associados a canais iônicos e, quando ativados, permitem a entrada de cátions na célula, causando uma despolarização da membrana neuronal. Os receptores metabotrópicos (mGluRs) estão associados as proteínas G, agindo através de sinalização intracelular. Os receptores ionotrópicos são subdivididos em receptores NMDA, AMPA e cainato. Os receptores NMDA são associados a canais iônicos com grande permeabilidade a íons Ca $^{2+}$ . No potencial de repouso, os receptores NMDA permanecem bloqueados de forma dependente de voltagem por íons Mg $^{2+}$ . Para que os receptores sejam ativados, é necessário que haja uma despolarização de membrana que cause a remoção do Mg $^{2+}$ , e ligação de duas moléculas do agonista endógeno glutamato e do co-agonista glicina a sítios específicos (MOURA, 2014).

O sinal para a indução da LTP é um rápido aumento na concentração intracelular de Ca $^{2+}$  na porção pós-sináptica. Na camada CA1 do hipocampo, esse aumento é resultado da ativação de receptores NMDA. A entrada de Ca $^{2+}$ , através do canal iônico associado ao receptor NMDA, estimula a liberação de Ca $^{2+}$  do retículo endoplasmático, amplificando o sinal. Em algumas áreas do SNC, a indução da LTP pode ocorrer sem a necessidade da ativação de receptores NMDA.

A indução da LTP dependente de NMDA pode ser bloqueada por antagonistas do receptor

NMDA e pelo antagonista de receptores glutamatérgicos metabotrópicos. A manutenção e a expressão da LTP são bloqueadas pelo 6-ciano-7-nitroquinoxalino-2,3-diona (CNQX), um antagonista de receptores AMPA.

Em condições patológicas, como na doença de Alzheimer, o estresse oxidativo contribui para a despolarização parcial dos neurônios. Em consequência da despolarização parcial, a absorção de glutamato está cronicamente alterada e os níveis sinápticos basais de glutamato provavelmente estão elevados. Fatores adicionais, tais do bloqueio por  $Mg^{2+}$  permitirá a ativação do receptor NMDA e um influxo aumentado de  $Ca^{2+}$ . Os níveis elevados de influxo de  $Ca^{2+}$  através dos receptores NMDA aumentam os níveis de “ruído” de fundo e, portanto impedem a detecção de sinais de  $Ca^{2+}$  mediados por receptor NMDA, que sob condições normais resultariam em LTP.

Dessa maneira, a rede neuronal dependente de LTP, que estabelece a base celular para os processos cognitivos está comprometida. Além do mais, concentrações intracelulares anormalmente elevadas de cálcio desencadeiam a formação de radicais livres, alterações na cromatina nuclear e fragmentação de DNA, que, por sua vez, danificam ou matam o neurônio. Este processo é referido como “excitotoxicidade” e está envolvido na degeneração neuronal na DA e em outras demências degenerativas.

## 1.7 Fatores de risco

Os fatores de risco relacionados à doença de Alzheimer compreendem: baixa escolaridade, traumatismo craniano associado à perda de consciência, sexo feminino, depressão, diabetes mellitus, hipertensão arterial, fumo, hiperinsulinemia, inatividade física, fibrilação arterial, dieta rica em gorduras e fatores genéticos (COTMAN & BERCHTOLD, 2002). Nos fatores genéticos estão incluídas anormalidades em genes localizados nos cromossomos 21 (gene codificador da proteína precursora amilóide, APP), no cromossomo 14 (gene da presenilina 1), no cromossomo 19 (relacionado à apolipoproteína E, especificamente ao alelo  $\epsilon 4$ ), no cromossomo 2 (gene da presenilina 2) e no cromossomo 12 (codificador da proteína relacionada ao receptor de LDL) (SHERRINGTON et al., 1995).

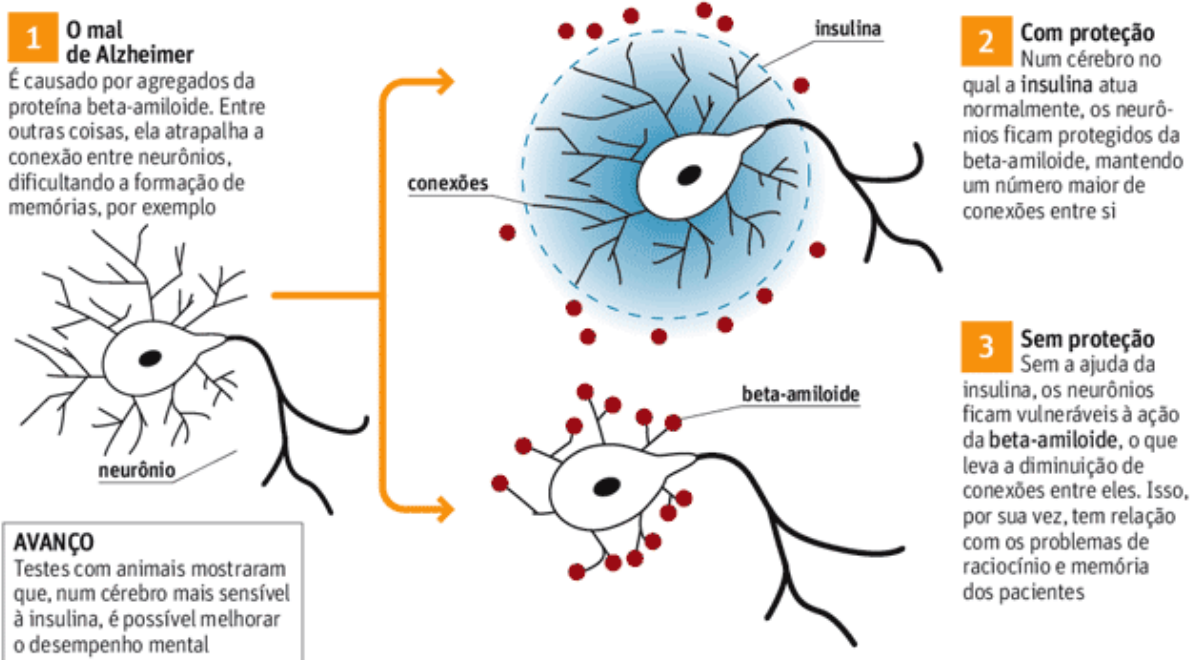
## 1.8 Diabetes

Durante muito tempo acreditava-se que a insulina não tinha ligação com o sistema nervoso central, mas nos anos 80 vários grupos de pesquisa localizaram o hormônio e seu receptor no cérebro. Pouco tempo depois foi descoberto que o hormônio desempenha papel importante no aprendizado e na memória. Pessoas que injetavam ou ingeriam insulina imediatamente melhoravam sua capacidade de lembrar histórias ou de recorrer à memória. O aprendizado também aumenta os níveis de insulina: ratos ensinados a realizar tarefas associadas à memória espacial tinham níveis de insulina no cérebro mais altos que os dos ratos sedentários.

Como o sistema nervoso demanda de uma grande quantidade da energia total do organismo, a insulina é essencial para o cérebro. Assim anormalidades na insulina estão associadas a doenças neurodegenerativas, não só a doença de Alzheimer, como também a doença de Parkinson e doença de Huntington.

Figura 4: Influência da insulina nos neurônios.

**CÉREBRO 'DIABÉTICO'** Como o mal de Alzheimer interfere na ação da insulina nos neurônios



Fonte: <http://hypescience.com/mal-de-alzheimer-pode-ser-um-tipo-de-diabetes-dizem-cientistas/>

Em outras palavras, o Alzheimer seria, em uma comparação grosseira, como diabetes do cérebro, por ter relação com a interferência da sinalização do hormônio insulina. Há cinco evidências da relação entre a doença de Alzheimer e Diabetes que merecem ser consideradas:

- 1) Evidências sugerem que resistência à insulina desenvolve o Alzheimer.
- 2) Níveis de insulina e de receptores de insulina são mais baixos em cérebros afetados com o mal de Alzheimer.
- 3) Sinalização de insulina no cérebro foi documentada em análises pós-morte de pacientes com Alzheimer e também em animais modelos de estudos da doença, apresentando deficiência em ambos os casos.
- 4) A sinalização por insulina é particularmente importante para aprendizado e memória, sugerindo que a resistência à insulina possa contribuir para déficits cognitivos na doença de Alzheimer.



5) Estudos recentes mostram que diabetes tipo 2 aumenta o risco de doença de Alzheimer e uma nova forma reconhecida de resistência à insulina cerebral foi conectada à doença.

## 1.9 O Alzheimer e os tratamentos atuais

### 1.9.1 Tratamentos dos sintomas de comportamento

Para tratar as consequências mais difíceis de comportamento, como agitação, insônia e paranoia existem várias drogas disponíveis que variam de agentes como propriedades sedativas leves e neurolépticos. Quando a medicação é necessária deve-se usá-la na menor dose possível e pelo tempo estritamente necessário, pois muitos medicamentos para controle de agitação e agressividade podem agravar a confusão mental ou deixar o doente rígido, trazendo dificuldades para a movimentação (AISEN, MARIS e DAVIS, 2001).

O efeito antipsicótico é atribuído à sua ação bloqueadora de dopamina, mas elas também têm propriedades anticolinérgicas. Essas drogas são subdivididas em drogas de alta, média ou baixa potência (AINSEN, MARIN e DAVIS, 2001).

O efeito neuroléptico no paciente portador de Alzheimer é imprevisível, pois o comportamento pode melhorar ou piorar, sendo possível ocorrer sedação exacerbada e mais confusão.

### 1.9.2 Tratamento dos sintomas cognitivos

Visam melhorar a deficiência de memória, corrigindo o desequilíbrio químico do cérebro.

- *Inibidores de acetilolinesterase*: como portadores da doença possuem reduzidos níveis de acetilcolina, um modo de controlar problema é evitar que a pequena quantidade de acetilcolina produzida seja degradada pela enzima responsável pela sua destruição, impedindo a ação da enzima através dos seus inibidores.

Os pacientes que respondem aos inibidores da acetilcolinesterase podem manter ou mesmo melhorar a função cognitiva durante um período significativo, porém alguns pacientes não respondem à inibição da acetilcolinesterase.

### 1.9.3 Antiinflamatórios

Os pacientes com doença de Alzheimer apresentam alterações associadas à inflamação e à função do sistema imunológico, que podem representar um reflexo da atividade inflamatória do cérebro. A questão é se a inflamação está contribuindo para o fenômeno de deterioração das células cerebrais ou se isso é só uma reação às placas e emaranhados que, de fato, não causam qualquer malefício.

No entanto, há motivos para vários pesquisadores estarem otimistas quanto à possibilidade de a supressão da inflamação cerebral com drogas trazer benefícios importantes em relação à doença de Alzheimer (AINSEN, MARIN e DAVIS, 2001).



#### 1.9.4 Memantina

O uso da memantina na DA reside nos seus efeitos sobre a neurotransmissão glutamatérgica que, assim como a colinérgica, encontra-se alterada nessa doença. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, particularmente em regiões associadas às funções cognitivas e à memória, tais como o córtex temporal e o hipocampo. O glutamato também age como uma excitotoxina, causando a morte neuronal quando níveis elevados desse neurotransmissor são liberados por períodos prolongados. As regiões corticais e subcorticais que contêm neurônios e receptores glutamatérgico sofrem perdas estruturais e funcionais na evolução da DA (LI et al., 1997). A memantina é um antagonista não competitivo de receptores NMDA, permitindo sua ativação fisiológica durante os processos de formação da memória, porém bloqueando a abertura dos canais e sua ativação patológica (PARSONS et al., 1993).

### 1.10 Tratamentos Promissores na Doença de Alzheimer

O desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes e seguras consiste em um dos objetivos mais avidamente perseguidos no cenário científico internacional. Drogas capazes de modificar a evolução natural da doença, ao lado da antecipação do diagnóstico, representarão o futuro do tratamento da DA e outras demências. Nesse contexto, a compreensão dos mecanismos que levam à morte neuronal na DA será a base para o desenvolvimento de novas drogas. Neste tópico, será discutido o potencial terapêutico de novas drogas.

#### 1.10.1 Lítio

Os pacientes que receberam lítio não apenas ficaram mais estáveis clinicamente, do ponto de vista funcional e cognitivo, como tiveram menos deterioração de memória e de funções cognitivas. Além disso, o experimento revelou uma evidência de modificação de um dos processos patogênicos centrais da doença de Alzheimer, que é a hiperfosforilação da proteína TAU, um processo que destrói o esqueleto das células, levando à morte dos neurônios. O lítio inibe a atividade da enzima GSK 3-Beta, que fosforila a TAU.

Além da hipótese inicial, que era a inibição da enzima GSK 3 Beta. O lítio protege neurônios do sistema nervoso central de excitotoxicidade induzida por glutamato. A relação do excesso de glutamato está relacionado com a fisiopatologia da doença de Alzheimer. Essa neuroproteção é devida à supressão do influxo de cálcio mediado pelo receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Outras evidências das ações neurotróficas do lítio no cérebro humano vêm do estudo do N-acetil-aspartato por meio da espectroscopia por ressonância magnética.

#### 1.10.2 Polimorfismos em genes humanos

Os SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) são a forma mais frequente de variação na sequência de DNA encontrada no genoma humano (TAILLON & MILLER et al. 1999) e podem ser definidos como regiões pontuais do DNA, onde a base nucleotídica seja variável na população. De acordo com modelos teóricos, se forem estudados os genótipos de um grupo de indivíduos portadores de uma determinada doença e os genótipos de um grupo controle, observaremos

que certos genótipos estarão consistentemente associados com aqueles indivíduos afetados, indicando um possível gene candidato para a doença de Alzheimer (KWOK, 2013).

Como a maioria do genoma humano parece não ser codificador para proteínas, a pressão evolutiva nessas regiões é reduzida, resultando em maior possibilidade de variação de sequência, sem prejuízo para o organismo. Como consequência, a maioria dos polimorfismos está localizada nessas regiões não codificantes e não estão ligados diretamente com as características fenotípicas mais importantes. Contudo, quando os polimorfismos estão localizados em regiões codificantes, a alteração de um nucleotídeo pode levar a uma variação de aminoácido. Em alguns casos, a alteração de um simples aminoácido pode modificar a proteína, tornando-a mais ou menos ativa, ou ainda abolir completamente a sua função biológica. Esta classe de SNPs que podem alterar a sequência protéica, os SNPs não sinônimos, é particularmente importante, sendo o foco de estudo de uma série de doenças (KWOK, 2013).

A análise de SNPs pode ser realizada usando as técnicas de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) seguida de hidridização com sondas alelo específicas, sequenciamento de DNA ou análise de polimorfismos de tamanho de fragmentos gerados pela digestão do DNA com enzimas de restrição específicas (RFLP- *Restriction Fragment Length Polymorphism*). Nessas abordagens, podemos caracterizar os indivíduos como homozigotos, para o alelo selvagem ou para o alelo alterado ou como heterozigotos.

O grande desafio hoje é descobrir essa variabilidade genética na população e, então, definir as variantes genéticas ou alelos que contribuem para uma importante característica clínica. Desse modo, estudos farmacogenéticos baseados em genes candidatos permitirão melhor desenvolvimento de drogas, melhor triagem clínica e direcionamento do tratamento baseado no genótipo do indivíduo.

Inúmeros estudos têm mostrado associação entre diferentes genes e a DA, corroborando a hipótese de uma doença poligênica. Assim, torna-se cada vez mais importante a identificação dessas associações. O achado de SNPs associados à DA permitirá compreensão maior da doença e, eventualmente, poderá possibilitar a adoção de tratamentos mais eficazes com uma redução do custo do tratamento e um melhor acompanhamento dos pacientes.

### 1.10.3 Terapêuticas antiamilóide

As terapêuticas antiamilóide têm como pressuposto teórico a hipótese da cascata do amilóide. À deposição de formas tóxicas do peptídeo amilóide em tecidos cerebrais segue-se a sua agregação e polimerização sob a forma de placas senis extracelulares levando à distrofia dos neurônios adjacentes, ao colapso do citoesqueleto, e à formação dos emaranhados neurofibrilares. Somam-se reações de estresse oxidativo e mecanismos inflamatórios, com ativação da micróglia e de fatores do complemento. Desse modo, ocorre a conversão das placas senis em placas neuríticas.

Os fármacos com propriedades antiamilóide, ainda em experimentação, podem ser agrupados em três categorias: (1) inibidores da fibrilogênese, (2) inibidores da formação, e (3)

promotores da depuração do beta amiloide. Essas substâncias têm em comum a propriedade de reduzir a transformação de formas solúveis do beta amiloide em polímeros b-pregueados insolúveis.

O aducanumabe é um anticorpo monoclonal que tem como alvo a proteína amiloide que forma aglomerados anormais no cérebro que podem danificar as células e desencadear demência, incluindo problemas de memória e comunicação, além de confusão mental. Segundo a Food and Drug Administration (FDA), há “evidências substanciais de que o aducanumabe reduz as placas beta amiloide no cérebro”. Baseado em estudos clínicos, o medicamento aprovado em junho de 2021, tem potencial de alterar a fisiopatologia da doença, desacelerar o declínio cognitivo.

#### *1.10.4 Imunoterapia*

Outra forma de combater a formação das placas é estimular o sistema imunológico para destruir a formação do beta amiloide. Cientistas desenvolveram uma vacina que introduz essa proteína na corrente sanguínea para que haja formação de anticorpos capazes de destruir as placas.

Os estudos com camundongos transgênicos demonstraram a remoção das placas beta amiloide em tecido cerebral através de anticorpos. Esses camundongos que superexpressam o gene mutante humano apresentam diversas alterações anatomopatológicas, replicando em laboratório o padrão neuropatológico da doença de Alzheimer. Outros trabalhos confirmaram esses achados e houve até mesmo melhora cognitiva das cobaias que receberam essa abordagem farmacológica. Esses resultados animaram os pesquisadores na realização de estudos imunogenéticos em humanos.

#### *1.10.5 Fator de crescimento Neuronal (NGF)*

Foram realizadas biopsias da pele de pacientes com Alzheimer e inseriram nela o gene codificador do fator de crescimento neural (NGF) sendo que as células geneticamente modificadas foram então introduzidas cirurgicamente no cérebro desses pacientes fazendo com que elas produzissem e secretassem NGF, o que preveniria a perda de neurônios produtores de acetilcolina e melhoraria a memória. A terapia baseada em células foi uma estratégia inteligente para distribuir o NGF, proteína grande que, de outra maneira, não conseguiria entrar no cérebro. Embora o estudo tenha incluído poucos indivíduos e carecido de controles importantes, pesquisas de acompanhamento mostraram redução do declínio cognitivo nos pacientes (BARRILEAUX et al., 2006).

#### *1.10.6 Antioxidantes*

A vitamina C (ascorbato) desempenha diferentes funções no organismo, através de sua atuação como cofator de enzimas, papel antioxidante, participação no metabolismo iônico de minerais e na elaboração de neurotransmissores (BOURRE, 2006; COZZOLINO, 2007). Já a vitamina E (tocoferol), por ser o principal antioxidante da membrana celular, previne a propagação da peroxidação lipídica. Os antioxidantes trabalham de uma forma sinérgica, e

uma reação clássica inclui a cooperação antioxidante entre as vitaminas C e E. A vitamina E, ao prevenir a peroxidação lipídica, forma o composto tocoferoxil e, para ser regenerada, necessita dos elétrons doados pela vitamina C (MAS et al., 2006).

Uma vez que o papel do estresse oxidativo na etiologia da Doença de Alzheimer tem sido muito bem descrito e evidenciado por diferentes estudos, pesquisas têm focado sua atenção na redução do estresse através do consumo de antioxidantes. Dando maior embasamento para tais pesquisas, estudos *in vitro* sugerem que os antioxidantes, incluindo as vitaminas C e E, podem prevenir a disfunção da proteína tau hiperfosforilada. Além disso, a vitamina E foi relacionada com menor taxa de morte neuronal induzida pela beta amiloide em cultura de células hipocámpicas e corticais (BOOTHBY; DOERING, 2005).

A menaquinona (MK), também conhecida como vitamina K2, forma uma parte essencial da cadeia de transferência de elétrons em microrganismos que usam a respiração para energizar a célula. Evidências emergentes apoiam novos papéis para a influência da microbiota intestinal no cérebro os quais têm sido associados ao envelhecimento e à doença de Alzheimer. Os estudos relataram menores concentrações séricas de proteína quinase (PK) em pacientes com doença de Alzheimer grave e declínio executivo mais grave associado aos agonistas da vitamina K prescritos. Além disso, o aumento da ingestão de vitamina K foi associado a queixas de memória subjetiva menos frequentes e graves em idosos. Apesar do reconhecimento da importância da vitamina K para vários parâmetros de saúde, incluindo a cognição, o impacto da MK produzida intestinalmente na cognição não foi totalmente elucidado (PRESSE, 2018; Mc CANN, 2020).

A nanotecnologia tem sido empregada na criação de nanoformulações para aumentar a biodisponibilidade como nanopartículas poliméricas, nanopartículas sólidas, nanopartículas lipossômicas/lipídicas, micelas, conjugados de polímeros e nanogéis (NAKSURIYA et al., 2014).

Através da nanotecnologia, a curcumina foi utilizada em associação com a piperina e, nessa condição, a biodisponibilidade aumentou em 2000% em comparação com a administração de curcumina isoladamente. O efeito sinérgico diminuiu o estresse oxidativo, restaurou os níveis de antioxidante GSH e diminuiu níveis de marcadores inflamatórios como TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  na região do estriado cerebral, mais acentuadamente do que no grupo tratado apenas com curcumina (BISHNOI, 2011; KUMAR, 2015).

Estudos recentes apontam vários componentes que apresentam efeitos benéficos sobre a progressão da DA, tais como o sulforafano (YAMAMOTO, 2018), a quercetina (ANSARI, 2019), as catequinas (ARAB et al., 2016) e o resveratrol (SHARMA, 2020). Desta maneira, estudos vêm buscando encontrar os possíveis benefícios do consumo de antioxidantes em modificar o curso, reduzir o risco ou impedir a instalação das demências, embora os trabalhos ainda se mostrem conflitantes (GRAY et al., 2008).

#### 1.10.7 Anticorpo TNF- $\alpha$

O bloqueio farmacológico do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), ou da enzima óxido

nítrico sintase (iNOS), reduz o dano induzido pelo A $\beta$ 140. Resultados semelhantes foram observados em animais para supressão do receptor TNF  $\alpha$  tipo 1 (TNFR1) ou para iNOS. A administração de A $\beta$ 140 resultou no aumento da expressão do TNF $\alpha$  e na indução de alterações nos parâmetros oxidativos no córtex pré-frontal e no hipocampo. O tratamento de animais com o anticorpo específico contra TNF- $\alpha$  reduz todas as alterações bioquímicas induzidas pela proteína beta amilóide. Estes resultados sugerem TNF $\alpha$  e iNOS como alvos importantes na doença de Alzheimer.

# CAPÍTULO 2

## DIAGNOSTICANDO A DOENÇA DE ALZHEIMER

### 2.1 Diagnóstico

#### 2.1.1 Exames de sangue

Os exames laboratoriais de sangue têm sido tradicionalmente empregados no contexto da propedêutica da síndrome demencial para excluir possíveis causas secundárias.

Na doença de Alzheimer (DA) propuseram uma lista significativamente ampliada de exames para a avaliação de pacientes com síndrome demencial, incluindo hemograma completo, concentrações séricas de uréia, creatinina, tiroxina (T4) livre, hormônio tireo-estimulante (TSH), albumina, enzimas hepáticas (TGO, TGP, Gama-GT), vitamina B12, cálcio, reações sorológicas para sífilis e, em pacientes com idade inferior a 60 anos, sorologia para HIV.

De maneira similar a esta, as recomendações da Federação Européia de Sociedades Neurológicas (EFNS) também sugerem uma lista mais estendida de exames, incluindo dosagem de ácido fólico. Nas duas últimas décadas, no entanto, o sangue (soro, plasma ou células circulantes) vem sendo considerado também potencial fonte de biomarcadores para o diagnóstico da DA.

A maioria desses estudos concentrou-se na investigação de moléculas únicas ou uma pequena série de moléculas relacionadas aos processos fisiopatológicos da DA, como amiloidogênese, inflamação e estresse oxidativo. Os níveis circulantes da proteína tau são extremamente baixos e, portanto, abaixo do nível de detecção de grande parte dos ensaios empregados. Estudos investigaram o potencial dos peptídeos beta amiloide 1-42 e 1-40 como biomarcadores da DA com resultados contraditórios, ora sendo capazes de discriminar DA de controles saudáveis, ora não.

Há evidências de que ocorre queda progressiva dos níveis circulantes dos peptídeos beta amilóide com a progressão do declínio cognitivo no curso da DA, mas estudos confirmatórios são necessários. Assim, ao contrário da avaliação da proteína TAU ou do peptídeo beta amilóide, a dosagem sérica ou plasmática dessas moléculas parece ter pouca utilidade clínica. Em relação a moléculas relacionadas a processos inflamatórios (proteína C reativa, interleucina 6, receptor solúvel de fator de TNF- $\alpha$ ), estresse oxidativo (isoprostano), fatores neurotróficos (fator neurotrófico derivado do cérebro ou BDNF), entre outros, não é possível estabelecer com segurança o

alcance das mesmas como biomarcadores na DA. Isso porque os dados são contraditórios ou resultam de estudos com número limitado de pacientes. Além disso, ressalta-se que essas moléculas, não estando vinculadas exclusivamente à fisiopatologia da DA, podem estar alteradas em outras doenças, como, por exemplo, as moléculas inflamatórias na vigência de quadros infecciosos. Mais recentemente, estratégias não direcionadas a moléculas alvo, como a análise simultânea de múltiplas moléculas e a análise proteômica, vêm sendo empregadas com perspectivas promissoras (NITRINI, 2005).

Nesse contexto, destacam-se a combinação de 18 proteínas plasmáticas, que inclui citocinas, quimiocinas e fatores tróficos, foram capaz de diferenciar DA de controles com acurácia próxima de 90%. A combinação de 23 proteínas séricas, grande parte envolvida com inflamação, apresentou sensibilidade de 91% e especificidade de 80% para o diagnóstico de DA. No atual estágio, não há nenhum biomarcador plasmático ou sorológico para auxiliar no diagnóstico de DA ou acompanhar sua progressão (CARAMELLI, 2005).

### *2.1.2 Neuroimagem estrutural*

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) do encéfalo são utilizadas na avaliação inicial dos pacientes com demência. A TC pode ser utilizada para afastar causas secundárias e reversíveis de demência como hematomas subdurais, tumores ou hidrocefalia de pressão normal. Entretanto, a RM, por sua superior capacidade de detalhamento anatômico e de detecção de alterações, é o método de escolha, exceto quando houver contra-indicações para sua realização. Além disso, a RM tem papel diagnóstico central de algumas demências, como demência vascular e doença de Creutzfeldt Jacob, além de contribuir para a identificação da degeneração fronto temporal.

A redução volumétrica do hipocampo, córtex entorrinal e cíngulo posterior são sinais precoces da DA. A espectroscopia por ressonância magnética (ERM) é uma aplicação da RM que permite a avaliação dos metabólitos in vivo, de maneira não invasiva (JORDAM et al., 1989; FOSTER et al., 1983; MILLER et al., 1990).

### *2.1.3 Neuroimagem molecular e funcional*

Atualmente o diagnóstico dos quadros neurodegenerativos pode ser fundamentado em duas classes principais de biomarcadores: (1) biomarcadores de “assinatura patológica” e (2) biomarcadores de degeneração neuronal e disfunção sináptica.

Os marcadores de assinatura patológica são representados por marcadores de depósitos de placas  $\beta$ -amiloide no tecido neuronal através da tomografia por emissão de pósitrons (PET). É reconhecido que a presença de depósitos de proteína beta amilóide precede em anos ou mesmo décadas o surgimento da DA clinicamente manifesta. Estudos com diagnóstico de DA, correlacionados com estudo de necrópsia, confirmam a elevada associação da presença in vivo deste biomarcador com a presença da doença clínica ou evolução/conversão para DA.

Os marcadores de degeneração neuronal progressiva são baseados essencialmente na determinação das disfunções sinápticas e desconexões funcionais através da determinação de



déficits regionais de perfusão e metabolismo em córtex têmporo-parietal posterior bilateral e giro do cíngulo posterior/pré-cúneo avaliados, respectivamente, por tomografia por emissão de fóton único (SPECT) e PET (NITRINI, 2005).

#### *2.1.4 Biomarcadores de “assinatura patológica”*

Embora exista evidência de correlação entre a presença de depósitos de proteína beta amilóide in vivo com uso do PET, o diagnóstico de DA ainda não existe uma clara visão de como esses biomarcadores poderão ser empregados como instrumentos de detecção precoce da doença na prática clínica pois muitos dos estudos utilizam análises de grupo emparelhados em que a transposição para análises em caráter individual ainda não está bem estabelecida (NITRINI, 2005).

#### *2.1.5 Biomarcadores de degeneração neuronal*

Existe atualmente grau de evidência incluindo estudos de correlação com necrópsia que demonstram elevada acurácia diagnóstica da DA através da determinação de déficits metabólicos e perfusionais em córtex de associação bilateral, incluindo cíngulo posterior e pré-cuneo. Pacientes que apresentam esses déficits funcionais em métodos de neuroimagem funcional como indicação indireta de degeneração neuronal e, principalmente, disfunção sináptica, irão ser categorizados como conversores em contraste com o grupo de pacientes que não demonstram déficit de fluxo sanguíneo regional pelo SPECT ou déficit de consumo regional de glicose pelo PET. O declínio cognitivo progressivo que se observa na DA está fortemente associado com a presença de disfunção sináptica que, por sua vez, correlaciona-se diretamente com os achados do PET/SPECT.

Na DA existem biomarcadores no LCR que determinam uma “assinatura patológica” da afecção. Esta inclui duas alterações: (1) diminuição da proteína beta amilóide, principal componente das placas neuríticas; (2) aumento da proteína TAU hiperfosforilada, devido à degeneração neuronal associada ao acúmulo intracelular de emaranhados neurofibrilares apresentando sensibilidade e especificidade ao redor de 85% a 90% para diagnóstico de DA.

Do ponto de vista temporal, nas fases pré-clínica e pré-demencial da DA já pode ser observada diminuição do teor da proteína beta amilóide. Na prática clínica, seu uso pode contribuir para maior precisão diagnóstica da DA, tanto na fase demencial quanto na fase de CCL (NITRINI, 2005).

#### *2.1.6 Eletroencefalograma (EEG) e potenciais evocados*

A análise visual do EEG de rotina é um método útil no auxílio diagnóstico diferencial das demências, incluindo a distinção entre síndrome demencial, queixas cognitivas e transtornos psiquiátricos. Na DA os achados mais comuns são o alentecimento da frequência de fundo com aumento das bandas delta e teta, e a diminuição ou abolição da banda de frequência alfa. No entanto, estas alterações do EEG geralmente ocorrem em estágios moderados e avançados da DA. Há correlação inversa entre o grau de comprometimento cognitivo e a potência da atividade elétrica de frequências mais altas (alfa e beta) no EEG. A redução da banda alfa e

o aumento da teta e a frequência média menor são características eletroencefalográficas de pacientes com DA, no entanto, o EEG pode ser normal no início da doença em até 14% dos casos.

Em diferentes estudos, a precisão do diagnóstico eletroencefalográfico para pacientes com DA em comparação a controles saudáveis com características demográficas similares varia amplamente. O EEG apenas com anormalidades difusas associa-se mais frequentemente à DA, enquanto o EEG com alterações difusas e focais pode sugerir DA e/ou outras formas de demência.

A diminuição da atividade alfa e beta é observada em diversos estudos publicados nas últimas décadas. Além disso, o ritmo alfa poderia ser um marcador diagnóstico, pois há diminuição da frequência alfa para 6,0-8,0 Hz em pacientes com DA leve. Outro aspecto muito sensível no EEG é a análise espectral de base que associa-se com o diagnóstico clínico de DA. A sensibilidade da análise espectral varia de 71% a 81% em vários estudos e apresenta correlação significativa com testes neuropsicológicos (CARAMELLI, 2005).

### *2.1.7 Scanner*

O escaneamento de um cérebro ainda saudável pode indicar se a pessoa tem chances de desenvolver DA de acordo com um estudo feito pelo Centro Médico da Universidade de Nova York. Segundo os pesquisadores, o exame permite prever com 90% de precisão se uma pessoa tem tendência a sofrer da doença que causa a degeneração do cérebro e perda de funções como a memória.

Com a ajuda do scanner, os cientistas medem o módulo temporal médio, a região do cérebro na qual aparecem os primeiros sinais da doença. Nos pacientes com DA, esta região é atrofiada.

Ao repetir os escaneamentos com intervalos regulares, os pesquisadores observaram que o volume do módulo temporal médio diminuiu 0,7% por ano (NITRINI, 2005).

# CAPÍTULO 3

## PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO À LUZ DA BIOÉTICA

### 3.1 A Bioética: Conceitos, Princípios e Implicações

A partir da década de 1970, Van Rensselaer Potter, farmacólogo-oncologista e André Hellegger, médico obstetra, ajudam a Bioética a nascer como uma nova ciência relacionada à área biomédica. Inicialmente, Potter referiu-se à bioética em um sentido ambiental e evolucionista, aspirando à criação de um meio ambiente ótimo para, dentro dele, o ser humano poder adaptar-se e desenvolver-se.

A palavra “bioética” é um neologismo dos vocábulos gregos *bios* (vida) e *éthos* (ética), definida em 1978 por Warren Thomas Reich, editor chefe da enciclopédia de bioética. Para o autor, bioética é “O estudo sistemático da conduta humana na área das ciências da vida e cuidados com a saúde enquanto esta conduta é avaliada à luz dos valores e princípios morais” (REICH,1999). Pode-se verificar, nesse conceito, a existência de alguns elementos de grande importância na aplicação dessa nova ciência: conduta humana, saúde, valor e moral.

Estudar a conduta humana significa dizer que estamos falando de ética. A ética procura definir quais ações são corretas e

quais são incorretas em uma circunstância particular, principalmente quando a resposta não é óbvia. Ética é o estudo da conduta humana na medida em que ela pode ser chamada de boa ou má” (CLOTET, 2003). Quando associamos o elemento conduta humana, sob a análise da ética aplicada, com o elemento saúde, em relação aos avanços da medicina, biologia e biotecnologia, estamos diante da bioética.

Um outro elemento importante, no conceito de bioética é a palavra “valor”. Por valor entende-se qualquer coisa material ou imaterial que possa ser objeto de preferência ou escolha. É a crença, perpetuada ao longo do tempo, em um paradigma específico de conduta, pessoal ou socialmente aceito e alicerçado em uma conduta pré-existente. Por fim, verifica-se a existência do elemento moral. Moral é, então, um conjunto de costumes, um sistema de valores considerados corretos para uma determinada sociedade dos quais resultam as normas. Portanto, quando se fala em bioética, significa dizer que estamos estudando a conduta humana na área das ciências da saúde, com base nos valores e princípios morais de cada sociedade e com o objetivo de que esta conduta vá ao encontro da plenitude da pessoa humana.

A bioética surge para indicar

caminhos, refletir e dar sentido às metas já estabelecidas e não para punir, mas para buscar, de forma multidisciplinar, um melhor entendimento do ser humano. O modelo principialista proposto por Beauchamp e Childress tem sido, mais comumente, utilizado para a resolução dos problemas relativos à ética biomédica. Ele enfoca quatro princípios: beneficência, não-maleficência, autonomia e justiça. Nenhum deles tem posição hierárquica sobre os outros. A situação em causa é que determinará aquele com preferência.

O princípio da beneficência tem suas bases alicerçadas no juramento hipocrático. Ele requer que nossas ações objetivem a criação de um bem ou resultem em benefício à pessoa humana. Significa o dever de maximizar os benefícios e minimizar os danos. É a manifestação da benevolência, um impulso de fazer o bem ao outro. O ato médico tem, como fim prioritário, o bem do doente. Contudo, pode não ser fácil decidir sobre o que é o bem. Quais parâmetros serão utilizados para defini-lo? Quem deve decidir o que é bem em situações de conflito? O princípio da beneficência nos diz não ser o bem do paciente exclusivamente físico. Assim, o bem biomédico é um instrumento válido para o paciente realizar o bem que somente ele pode julgar como bem total (JUNGES, 1999).

O princípio da não-maleficência ressalta nossa obrigação moral de não infligir um dano intencional. Significa dizer que se não podemos ajudar, pelo menos não devemos causar danos. Ele difere do princípio da beneficência por referir-se a uma abstenção, enquanto o da beneficência reporta-se a uma ação. O princípio da não-maleficência não é absoluto. Não temos a obrigação de livrar as pessoas de um dano quando esse é inerente à situação em causa. Porém, em primeira instância, nossa ação deve evitar todo o dano previsível se houver possibilidade.

O princípio da autonomia significa reconhecer a capacidade do paciente de deliberar sobre seus objetivos pessoais e atuar no sentido de sua deliberação. Respeitar a autonomia é dar valor às suas opiniões e decisões abstendo-se de obstruir suas ações, a menos que estas produzam prejuízo a outros. As condições básicas para uma pessoa poder atuar de forma autônoma são: agir intencionalmente, sem restrições ou influências externas ou internas que possam determinar o controle de sua ação e compreender plenamente o seu significado. Esse é o princípio regulador das instâncias éticas expressas pelo paciente que, em virtude de sua dignidade, tem o direito de decidir autonomamente se deve aceitar ou recusar o que se pretende fazer nele, tanto em relação ao diagnóstico quanto à terapêutica.

O princípio da justiça nos diz que devemos dar a cada um segundo as suas necessidades e exigir de cada um segundo suas capacidades. Significa uma distribuição eqüitativa dos direitos, benefícios, responsabilidades ou danos entre os membros da sociedade. Muitas vezes, torna-se difícil de ser aplicado devido a percepções religiosas, filosóficas e políticas. O justo e razoável varia de forma ampla, dependendo da linha de percepção atribuída à situação em causa. Do ponto de vista biomédico, o princípio da justiça é defendido no sentido de casos iguais requererem tratamentos iguais. Não podem ser justificadas discriminações em relação à assistência, baseadas em critérios econômicos, sociais, raciais ou religiosos.

A investigação em pacientes com a doença de Alzheimer pode dar lugar a questões éticas e legais, por causa, entre outros fatores, da deterioração cognitiva apresentada por estes doentes. As principais fontes de conflito ético nesta enfermidade podem situar-se na investigação e ensaios clínicos, o diagnóstico, a relação médico/paciente e a tutela legal. O conhecimento pelos médicos e investigadores dos princípios éticos de autonomia, a não maledicência, beneficência, a veracidade, a justiça e a confidencialidade, são ferramentas úteis na prática diária. Aqui se faz referência a estes princípios éticos e sua interação na doença de Alzheimer.

Se o prolongamento da esperança de vida é um dos maiores sucessos da medicina do nosso século, a doença de Alzheimer representa a mais trágica frustração, já que a sua incidência é duplicada todos os cinco anos – segundo os grupos etários – a ponto de aproximadamente 45% das pessoas de 85 anos ou mais sofram da doença. Esta enfermidade devastadora para as vítimas e seus familiares, foi reconhecida como a “doença do século”.

### 3.2 O Paradigma bioético na América Latina

O interesse pela bioética na América Latina e América Central apareceu como resultado da presença e do contato com pesquisadores de países pioneiros e centros avançados de ensino às vezes ligados a Universidades dos Estados Unidos e alguns países da Europa como França, Itália, Bélgica, Espanha, Dinamarca e Portugal. Diante do fenômeno surgiram as primeiras manifestações acadêmicas e editoriais na década de 80.

Entre as iniciativas marcantes na América Latina do período, citamos a criação da Escola Latino americana de Bioética pela Fundação J. M. Mainetti em 1987, na Argentina. Por outro lado, um grupo de especialistas resolveu fundar a Federação Latino americana de Instituições de Bioética (FELAIBE) em 1991. Logo, a realização do II Congresso Mundial de Bioética em Buenos Aires em 1994, com a participação e adesão de especialistas reafirmando o interesse no caráter multidisciplinar da Bioética. Por fim, em novembro de 1994, a convocação de alguns estudiosos de cada um dos países latino-americanos pela Organização Panamericana de Saúde (OPAS), para a inauguração do Centro Regional de Bioética e elaboração do Programa Regional da Bioética para a América Latina e Caribe, em colaboração com a Universidade do Chile. Tal fato resultou num significado mais abrangente da Bioética. Assim, estas realizações apontadas, por mais relevantes que sejam, não devem ser entendidas como fatos isolados, mas sim, como conseqüência de iniciativas, atividades e projetos de porte menor nos diversos países.

Considerando dois princípios da bioética (autonomia e justiça), pode-se estabelecer uma consciência mais plena no exame de questões críticas no contexto do Terceiro Mundo. Pois em nome do princípio da justiça, podem e devem ser exigidas maiores atenções para a saúde dos que integram à margem da pobreza. Numa sociedade democrática os recursos para a saúde devem ser distribuídos equitativamente. Esta deveria ser a chamada “bioética da pobreza”. Não seria um questionamento vital da bioética para as nações menos favorecidas? Sendo que, em países em desenvolvimento os problemas de saúde são enormes e merecem

devida atenção! Como imperativo ético e não como um modismo contemporâneo, a bioética deve abrir seu horizonte a estas questões. Fundada no princípio da justiça, a bioética, dedicada no estudo, na discussão ou na pesquisa, não poderá desconsiderar as questões próprias das condições sub-humanas do Terceiro Mundo. Concluímos nossa posição, mencionando Albert Sabin, pesquisador em 1957 da vacina oral contra poliomielite. Para Sabin, a peste do século XX não era a Aids, mas a pobreza que atinge milhões de pessoas e as doenças que dela decorrem.

### 3.3 O Paradigma bioético no Brasil

Que relação poderíamos estabelecer entre ética e vida? Quais seriam os limites de um discurso ético na sociedade contemporânea? Tendo em conta estes questionamentos, próprio de uma época de fragmentação do conhecimento e que submete o sujeito à sua lógica, emerge uma nova possibilidade de discussão em torno ao problema da vida. Pois a Bioética chegou ao Brasil em meados da década de 90. Ainda assim, neste período o Conselho Federal de Medicina (CFM) lança o primeiro periódico na área. Após esta iniciativa se organiza um pensamento comum em torno da questão com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tal como a Sociedade Brasileira de Bioética (SBB).

Hoje percebemos que a bioética compreende o estudo das dimensões morais das ciência da vida, utilizando uma variedade de metodologias éticas num contexto mais amplo, sendo uma temática que ganha aceitação em grande parte como uma tentativa de apresentar reflexões em torno de novos dilemas éticos que se apresentam ao mundo científico. O termo surgiu no início da década de 70 nos Estados Unidos, onde Van Potter foi o primeiro a utilizar o neologismo em seu famoso *Bioethics: bridge to the future* (1971).

Atualmente a bioética ganha uma surpreendente aceitação em escala global, em parte como uma tentativa de apresentar sinais de como lidar com os novos problemas éticos que o mundo técnico-científico levanta ao interferir no mundo da vida. Logo, com as Comissões Nacionais de Bioética, os centros de estudos que se multiplicam, as centenas de publicações na área que emergem e os congressos são uma evidência desta nova percepção. Aqui na América Latina e no Brasil, onde a bioética é mais recente, já possuímos inúmeras iniciativas sobre esta temática. Prova disso, são os enfoques inter e transdisciplinares, onde a bioética procura, na dinâmica de sua execução a interagir com as diversas instância do saber, indo de encontro aos problemas do mundo contemporâneo: da ciência e da vida, do antropológico ao ecológico, do pedagógico ao jurídico, do biológico ao social, do humanístico ao transcendente. Isto significa, novos tempos para a construção do saber!

Depois de pouco mais de quarto de século do aparecimento desta nova “área” vista como ciência ou movimento intelectual como alguns a denominam, a bioética se apresenta sob vários paradigmas, característicos da fragmentação ética reinante na sociedade chamada de pós-moderna. Vislumbrando o surgimento de temas éticos, que tratam das questões primordiais ligadas ao início da vida, do desenvolvimento da pessoa, aborto, eutanásia, doação de órgãos, paternidade responsável à temas como políticas de população, engenharia

genética, ecologia, saúde e efetivação da cidadania, nos questionamos: o que nos aguarda no próximo milênio e qual a contribuição que as diversas áreas do conhecimento podem dar em termos de uma reflexão aberta ao debate epistemológico contemporâneo? Eis o ponto de partida para uma discussão responsável.

### 3.4 Bioética, Direitos Humanos e sua relação com a Doença de Alzheimer

O objetivo deste tópico é sem dúvida, resgatar os princípios fundamentais dos Direitos Humanos e sua relação bioética, neste caso, visto na perspectiva da doença de Alzheimer.

A reflexão sobre práticas humanizadoras em saúde inicia nos anos 70 por meio da discussão e luta sobre os “direitos do paciente”. Traçando um panorama histórico da questão da humanização aplicada ao debate bioético, a primeira declaração de direitos dos pacientes a ser reconhecida pela literatura foi emitida pelo Hospital Mont Sinai, em Boston/USA, em 1972. Um ano depois, a Associação Americana de Hospitais lança a Patient’s Bill of Rights [Carta dos Direitos dos Pacientes], que foi posteriormente revisada em 1992 (FORTES, 1998).

De grande importância para a fundamentação sobre a humanização na saúde foi a Declaração da Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde, copatrocinada e organizada pela Organização Mundial de Saúde e pela UNICEF a qual reafirmou que a saúde é um estado de bem-estar completo, físico, mental e social, e não somente a ausência de doenças ou enfermidades, devendo ser compreendida como um direito humano fundamental.

A Declaração enfatizou que a obtenção do mais alto nível de saúde possível é o objetivo social mais importante a ser atingido pelos sistemas de saúde, sendo que as pessoas devem ter o direito e a obrigação de participar, individual e coletivamente, no planejamento e na implementação de seus cuidados com saúde.

Em 1984, ampliando o enfoque hospitalar dos outros documentos, o Parlamento Europeu adota a Carta Europeia dos Direitos do Paciente, na qual se encontram expressos, entre outros aspectos, o direito à informação sobre o tratamento e o prognóstico, o direito à consulta, pelo usuário, a seu prontuário médico, assim como o direito de consentir ou de recusar ser submetido a tratamentos.

Podemos vincular a DA atentando que os Direitos Humanos e a reflexão Bioética andam lado a lado (DALLARI, 1992) uma vez que, qualquer intervenção sobre a pessoa humana, suas características fundamentais, sua vida, integridade física e saúde mental deve subordinar-se a preceitos éticos. As práticas e os avanços nas áreas das ciências biológicas e da medicina, que podem proporcionar grandes benefícios à humanidade, têm riscos potenciais muito graves, o que exige permanente vigilância dos próprios agentes e de toda a sociedade para que se mantenham dentro dos limites éticos impostos pelo respeito à pessoa humana, à sua vida e à sua dignidade. Na prática, a verificação desses limites é facilitada quando se levam em conta os direitos humanos, como têm sido enunciados e clarificados em grande número de documentos básicos, incluindo a Declaração Universal dos Direitos Humanos e os pactos,



as convenções e todos os acordos internacionais, de caráter amplo ou visando a objetivos específicos, que compõem o acervo normativo dos direitos humanos.

O significado atual dos Direitos Humanos e sua preponderância para toda a humanidade foi sintetizada de modo magistral num documento da UNESCO em que foram fixadas diretrizes para estudiosos de todas as áreas: “Os direitos humanos não são uma nova moral nem uma religião leiga, mas são muito mais do que um idioma comum para toda a humanidade. São requisitos que o pesquisador deve estudar e integrar em seus conhecimentos utilizando as normas e os métodos de sua ciência, seja esta a filosofia, as humanidades, as ciências naturais, a sociologia, o direito, a história ou a geografia” (DALLARI, 1992).

Tais antecedentes nos auxiliam a vislumbrar que “Humanizar” do ponto de vista bioético, é ver cada pessoa em sua singularidade, tendo necessidades específicas, e, assim, criando condições para que tenha maiores possibilidades para exercer sua vontade de forma autônoma. Segundo Rech (2003), é tratar as pessoas levando em conta seus valores e vivências como únicos, evitando quaisquer formas de discriminação negativa, de perda da autonomia, enfim, é preservar a dignidade do ser humano. A reflexão humanística não enfoca somente problemas e necessidades biológicas, mas abrange as circunstâncias sociais, éticas, educacionais e psíquicas presentes nos relacionamentos humanos existentes nas ações relativas à atenção em saúde (ZOBOLI, 2003)

Neste âmbito, “humanizar” também se refere à possibilidade de uma transformação cultural da gestão e das práticas desenvolvidas nas instituições de saúde, assumindo uma postura ética de respeito ao outro, de acolhimento do desconhecido, de respeito ao usuário entendido como um cidadão e não apenas como um mero consumidor de serviços de saúde. No campo da atenção em saúde o termo humanização tem sido utilizado com diferentes significados e entendimentos. O conceito vem se modificando no decorrer dos últimos anos, confundindo-se historicamente, nas fases iniciais, com a luta por direitos dos pacientes/usuários.

Podemos dizer que humanização da atenção à saúde tem seu fundamento na Declaração Universal dos Direitos Humanos, que em seu Art. 1º afirma: “Todos os seres humanos nascem livres e iguais em dignidade e em direitos. Dotados de razão e de consciência, devem agir uns para com os outros em espírito de fraternidade”. Consequente à luz dos Direitos Humanos tratados acima, podemos considerar os pilares bioéticos e os vínculos existentes com a DA: Primeiro, o princípio da autonomia, isso nos força a ver o paciente como alguém capaz de tomar decisões, ser livre para escolher, tanto tempo até que se tenha a capacidade de fazê-lo.

Em seguida, o princípio da não-maleficência, defender sempre que o portador de Alzheimer está nas mãos dos encarregados do cuidado do paciente. Talvez até mesmo da falta de informações sobre sua condição, de fato, em todas as formas possíveis para evitar infligir o paciente, a doença é conhecida a implicar que os tratamentos podem ser aversivos ou dolorosos, neste caso, o psicólogo tem a obrigação moral de ser conhecedor das melhores alternativas para o paciente e dada esta preparação, devem orientar seus cuidadores as

decisões que repetidamente estar enfrentando no curso da doença. O princípio da beneficência seria aplicado para atender as necessidades das necessidades do paciente e da família em ordem emocional, social e espiritual, baseada no fato de que uma pessoa, e é uma pessoa que está sofrendo, este sofrimento é lento, contínuo e crescente, portanto com base nessa compreensão empática, o psicólogo deve equilibrar as necessidades que emanam do doente e respirar o caminho da família para encontrá-los. O Princípio da justiça, no sentido de procurar cuidados de saúde requeridos pelo paciente, seja na obtenção de melhores meios disponíveis para ter o cuidado e a atenção necessários.

Todos esses princípios com base em fundamentos éticos dos direitos que todos os seres humanos têm, o respeito pela vida e dignidade é que devemos direcionar todas as intenções e ações pessoais e profissionais do psicólogo em relação a estes povos e suas famílias. Aplicando aspectos bioéticos da doença de Alzheimer, tem-se uma imagem um pouco mais animadora do que no resto de doenças degenerativas, e que ao contrário de outros como o câncer, na maioria dos casos sua detecção está em estágio avançado e há uma diminuição repentina na saúde.

A única prova de uma intervenção com as questões de bioética está incluído um guia para lançamento em Espanha, sobre esta doença e outras demências, assim Toquero (2004), aponta a necessidade urgente para o médico saber, não apenas os sintomas que podem orientar o diagnóstico, mas deve levar em conta os princípios da bioética, dando prioridade ao respeito pelas pessoas e sua dignidade deve estar presente no processo de cuidar e muito especialmente para aqueles mais dependentes e frágeis vulneráveis, incluindo pessoas com demência. Nesta seção, o psicólogo deve trabalhar, a maneira como ele trouxe suas responsabilidades clínicas, a fim de dar um diagnóstico preciso e em breve o quadro apresentado, este para preservar, tanto quanto o funcionamento cognitivo do paciente é possível.

Portanto, propomos que o desenvolvimento progressivo da doença de Alzheimer leva a uma situação de dependência e incapacidade da pessoa em causa, na qual ela terá de intervir por terceiros. Esses pacientes têm pobre habilidade cognitiva e ficando cada vez pior. O médico deve antecipar esta situação e ter um consentimento informado de diretivas antecipadas. A equipe médica incluída no psicólogo clínico deve manter a família informada, colaborar com o paciente para a tomada de decisões baseadas em informações claras e completas sobre a sua doença.

Deve-se reconhecer que não só diz respeito à relação médico-paciente, se não entrar a imagem e direitos conflitantes, interesses e necessidades dos cuidadores familiares. Portanto, ele acredita que é importante, para dar uma deficiência de planejamento futuro, em que você participar, o paciente e a família nos estágios iniciais da doença, o que proporcionará uma visão mais global do processo é encontrada decorrer.

Consequentemente, há alguns pontos importantes a considerar:

- Execute as etapas necessárias para garantir que o cônjuge e outros membros da família não estão afetando a economia, os custos indiretos gerados pela doença:

- O paciente terá, o maior tempo possível, um adequado controle sobre suas vidas;
- Incentivar a família a compreender e, sobretudo, aceitar a doença. A evolução de longo, medido em anos, a doença causa na fase inicial, o paciente pode precisar de aconselhamento e assistência prioritária nas decisões legais sobre o tipo de deficiência, e outras abordagens terapêuticas, a fim de dar proteção presente e futuro. Em estágios mais avançados podem exigir assistência terminais basicamente tipo de inventário.

Uma das situações mais comuns é que o paciente é declarado inválido ou se condições de tomar suas decisões quando a doença é diagnosticada. Podemos apontar que os direitos do doente devem basear-se na segurança de medicamentos apropriados para fazer a progressão da doença tornando-a mais lenta, especialmente quando não há cura possível.

O auxílio de especialistas em psicologia é importante, pois uma pessoa que vive a experiência da doença deve receber uma terapia que permite superar a depressão porque o paciente sabe que algo está errado com seu cérebro. Evidente que, quando a doença está em um estágio avançado, esse apoio deve ser cancelado porque o sujeito é incapaz de perceber o seu estado de saúde. Nesse caso, é muito comum para os doentes a ajuda de antidepressivos, ansiolíticos, hipnóticos (para dormir) e tranquilizantes, pois é muito comum ter um comportamento agressivo e nervoso. Medicação no sentido ético, procurar fazer o bem para o paciente, ou seja, buscam melhorar a sua qualidade de vida.

Conclui-se que a dificuldade em lidar com esta doença, consiste na falta de testes específicos para a determinação do diagnóstico, isto em todo o mundo, mas se torna mais acentuado pela falta de estruturas físicas e organizacionais para ajudar, informar e tratar esta doença. Adicionado a isso, é a carência de pesquisas sobre a doença, sua real incidência e prevalência na população. Isso representa um problema sério porque de acordo com o princípio ético da justiça, é provável que os serviços médicos e cuidado, não está atingindo todas as pessoas que necessitam dele.

Logo, torna-se uma necessidade o maior número de pesquisas com o paciente de Alzheimer, visando melhorar a qualidade de vida. Tal ponto é controverso em muitos aspectos, como os legislativos no sentido de preservar a vida a qualquer custo, evitar que o paciente decida o quanto quer suportar o sofrimento, o quanto você quiser preservar a sua vida em condições precárias em que o curso da doença o deixou. Questões como o suicídio, a eutanásia assistida e se recusar procedimentos médicos para preservar a vida, são assuntos discutidos atualmente, porque entram em conflito preceitos morais de cada pessoa, enquanto isso, milhares de pacientes e famílias têm de sofrer a lenta agonia do paciente de Alzheimer. Por isso, também apresenta problemas quando se quer combinar os aspectos bioéticos em tal tratamento, por desinformação e os costumes e as leis que regem os países.

### 3.5 Perspectivas futuras de tratamentos e o Princípio de Justiça

Giovanni Berlinguer, em seu último livro *Ética de la Salud*, fala de uma “bioética de

justificativa” e retoma a crítica apresentada pela prestigiosa revista Hastings Center Report. Alerta Berlinguer que essa nova tendência pode ser considerada como o retorno a um deserto moral. Diz textualmente: “Ontem a ética tratava de Justiça, do acesso aos serviços de saúde, dos direitos dos enfermos; hoje, fala-se unicamente da racionalização dos tratamentos médicos”.

A simples análise semântica do termo “direito” já revela sua complexidade. De fato, a palavra direito refere-se a um ramo do conhecimento humano — a ciência do direito —, ao mesmo tempo em que esclarece seu objeto de estudo: o direito, um sistema de normas que regulam o comportamento dos homens em sociedade. Muitas vezes se emprega a palavra direito em sentido axiológico como sinônimo de justiça e muitas outras em sentido subjetivo, é o meu direito; trata-se, como ensina Reale, da “regra de direito vista por dentro, como ação regulada”.

Kelsen, filósofo do direito alemão, partindo da análise linguística chega à conclusão de que o significado da palavra Recht (direito, em alemão) e de suas equivalentes em outros idiomas (Law, Droit e Diritto para o inglês, francês e italiano, respectivamente) é o mesmo: “ordens de conduta humana”.

O termo é empregado com seu sentido de direito subjetivo na reivindicação do “direito à saúde”. Todavia, a referência à regra de direito vista por dentro implica necessariamente a compreensão do direito como regras do comportamento humano em sociedade.

O direito à saúde ao apropriar-se da liberdade e da igualdade caracteriza-se pelo equilíbrio instável desses valores. A história da humanidade é farta de exemplos do movimento pendular que ora busca a liberdade, ora a igualdade. Os homens sempre tiveram a consciência de que para nada serve a igualdade sob o jugo do tirano e de que a liberdade só existe entre iguais.

Princípio, palavra derivada do latim, (principium, principii) que significa “fonte”, “origem”, “base”. O magistério de Paulo de Barros Carvalho cita que *“Princípios são linhas diretivas que informam e iluminam a compreensão de segmentos normativos, imprimindo-lhes um caráter de unidade relativa e servindo de fator de agregação num dado feixe de normas”*. No ordenamento jurídico, há princípios implícitos e expressos, não havendo supremacia exceto em relação ao princípio da certeza do direito, que está acima de todos os princípios, a fim de garantir a convivência social organizada.

Neste contexto, a equidade se refere a questões de distribuição dos cuidados de saúde e de acesso a eles. No nível mais concreto, é o modo pelo qual os pacientes são tratados nas instituições de saúde. A medicina científica de alta tecnologia está mais preparada do que nunca para curar e prevenir doenças, mas a maioria das pessoas autônomas, as indústrias e até mesmo o governo não podem arcar com os custos crescentes. Pacientes ricos podem experimentar o êxtase dos últimos avanços para o tratamento da doença de Alzheimer, mas um número cada vez maior de pacientes menos afortunados sente raiva e frustração por não ser tratado quando necessita de cuidados e por ser deixado à margem das benesses do dito progresso.

A equidade exige que bens e serviços essenciais fornecidos somente a algumas pessoas da sociedade, estejam disponíveis para outras, que têm necessidades similares e compartilham a mesma dignidade. O cuidado essencial com a saúde não deve estar disponível somente para alguns. Se mesmo bens e serviços essenciais são tão escassos ou tão caros que não podem ser oferecidos a todos, então, de acordo com a teoria, eles devem ser disponibilizados na forma de sorteio. O valor igual de cada pessoa é reivindicado, então deveria ser protegido.

A lógica de tal conceitualização é admirável. Contudo, oferecer bens e serviços para o atendimento igualitário das necessidades humanas essenciais é algo tão complexo, que a lógica não funciona na prática. A lógica é simples, mas as diferentes realidades são complexas. A equidade impõe obrigações, mas por si só não resolve os problemas da distribuição dos cuidados de saúde. Esquemas extremamente simples como o mencionado para viabilizar a equidade simplesmente não ajudam. Para a equidade funcionar na prática, a economia e a política também devem funcionar, e muitos outros princípios e referenciais éticos devem ser praticados. A autonomia, por exemplo, não pode ser ignorada, bem como a dignidade do ser humano. Sem compaixão, a equidade não pode nem determinar a necessidade do cuidado de saúde nem oferecer os serviços necessários.

A equidade e a justiça estão estreitamente vinculadas. A justiça estabelece os padrões para a distribuição dos bens, e a equidade é um dos padrões. A justiça distributiva se refere à alocação de bens e serviços limitados. A distribuição dos bens e serviços para todos na mesma base é um dos significados tanto para a justiça quanto para a equidade. Idealmente, a justiça se esforçaria para tornar, na realidade concreta da vida de cada um, todos os seres humanos iguais quanto fosse possível. É o filósofo norte-americano John Rawls, em sua magistral obra Teoria da justiça, publicada no início da década de 1970, que trabalha o conceito de justiça como equidade (justice as fairness), aplicada à distribuição dos bens sociais. Para esse autor, a justiça “consiste em realizar uma sociedade como sistema equitativo entre cidadãos livres e iguais”. As perguntas centrais da ética são estas: O que é uma sociedade justa? Como construí-la? A justiça é a virtude da cidadania.

A igualdade é a consequência buscada pela equidade. A igualdade já não é o ponto de partida ideológico que tendenciosamente buscava anular as diferenças. É reconhecendo as diferenças e as necessidades diversas dos sujeitos sociais que podemos alcançar a igualdade. Esse é o ponto de chegada da justiça social, referencial dos direitos humanos abrindo caminho para o reconhecimento da cidadania. A equidade deve ser o referencial ético fundamental a guiar o processo decisório de priorização da alocação de recursos escassos. Associando a equidade com os valores éticos da responsabilidade (individual e pública) e da justiça, garante-se o valor do direito à saúde. A equidade, ao reconhecer as diferentes necessidades de sujeitos também diferentes, atinge direitos iguais que são o caminho ético para garantir concretamente os direitos humanos universais, entre os quais o direito à vida, efetivado na possibilidade de acesso aos cuidados necessários de saúde.

### 3.6 Discussão

A explosão da “quarta revolução da medicina” (MARTÍNEZ, 2002) trouxe à baila jurídica, conceitos antes distantes e ansiou por opiniões, decisões e limites. Seu expressivo desenvolvimento apresentou temas nunca antes postos ou integralmente reformulados.

O vertiginoso desenvolvimento de pesquisas em engenharia genética e em medicina biomolecular - fundamentalmente com o advento de novas técnicas de DNA / RNA recombinantes - com vistas, dentre outros, a identificar e tratar as doenças, deu ensejo a um “trio” de possíveis ações: fala-se em (i) conhecer, (ii) prever e (iii) mudar (ARCHER, 1997). Cada uma das abordagens traz consigo problemas próprios, bem como há um conjunto de soluções distintas para tanto. Com foco específico na última atividade, a de intervenção *stricto sensu*, é patente a ambivalência em seu julgamento: se de um lado se apresentam enormes benefícios terapêuticos vislumbrados, de outro há riscos técnicos e éticos inerentes ao seu avanço. Entretanto, é possível afirmar que as terapias propostas para o tratamento da doença de Alzheimer, ainda se encontra em seus primeiros passos, sendo maiores as expectativas e as abordagens fantasiosas a seu respeito do que, propriamente, seus resultados fáticos atuais.

Os estudos experimentais oscilaram entre conquistas e fracassos (ARCHER, 1997). Não obstante, o número de protocolos e de ensaios pré-clínicos e clínicos aprovados tem aumentado significativamente, o que salienta a necessidade de se pôr em pauta todas as alternativas possíveis. A fase de desenvolvimento desses tratamentos permite ainda uma última dúvida: saber se já se está no campo efetivo de uma terapia inovadora ou se ainda se caminha pelo palco da investigação e da experimentação. Dada a grande maioria dos projetos ainda se encontrar em uma prematura fase de testes.

Segundo Conti (2004), e considerando tanto o estado atual quanto os prognósticos futuros das pesquisas, ética e genética formariam um “binômio incendiário”. À primeira caberia o estudo crítico e o fomento do debate acerca dos limites das ações humanas frente a princípios ou valores maiores, fundamentalmente no campo da investigação científica, acentuando a noção de deveres e ponderando tanto o inevitável caráter social e relacional do ser humano quanto seus aspectos intrínsecos.

Em visão macro, apontam-se questões como a distribuição dos recursos à saúde para as terapias propostas ou o quanto a ser publicamente destinado, considerando-se elementos como seu grande potencial terapêutico e a possível minoração de gastos com a medicina convencional, em contraponto com as demais necessidades sociais de menor custo e, ao menos imediatamente, de maior amplitude. Encaixam-se também nesse contexto discussões sobre a possível injustiça no acesso às novas terapias (inevitavelmente caras), a acentuar procedimentos e relações discriminatórias, bem como sobre a distribuição de tais centros de tecnologia avançada pelo espaço terrestre, a diminuir ou aumentar, conforme a decisão político-econômica tomada, o fosso entre ricos e pobres, beneficiados e excluídos.

O tema é especialmente polêmico, no entanto, naquilo que tange às objeções de fundo,

que teriam o condão de impedir em definitivo a prática em causa. São comuns, e mobilizando-se tanto aspectos bioéticos como jurídico-constitucionais, os seguintes argumentos: violação da dignidade humana, de justiça, com a acentuação da discriminação entre os seres humanos (ARCHER, 1997; LOUREIRO, 2003).

Em termos principiológicos, entendendo aqui “princípio” enquanto mandamento de otimização de algo a ser realizado na maior medida possível, com a estatuição de deveres e direitos *prima facie*, e cujos conflitos devem ser solucionados mediante sopesamento a utilizar como guia a regra da proporcionalidade (CANOTILHO, 2006), tendo a dignidade humana como mola-mestra do sistema, é possível apontar ainda os seguintes princípios bioconstitucionais: inviolabilidade, integridade da pessoa humana e igualdade no acesso à saúde (LOUREIRO, 2003).

Na esfera de discussão bioético-jurídica, o caráter terapêutico acentua, por assim dizer, o poder argumentativo de quem a defende, emergindo conseqüente ônus para as posições opostas. O que não significa, todavia, a inexistência de discussões relevantes. O texto que agora se fecha foi uma tentativa, talvez demasiado superficial, de apresentar com propostas e soluções que parecem aos nossos olhos, mais adequadas.

A Declaração Universal dos Direitos Humanos. Segundo Cabanona (2005), parece ter vindo demasiadamente rápido o aplauso a essa ideia, sem um suficiente aprofundamento sobre seu verdadeiro significado e alcance, sobre seu conteúdo e, finalmente, sobre a sua própria adequação e evidência da afirmação.



## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa procurou analisar as novas propostas terapêuticas para os tratamentos da Doença de Alzheimer à luz dos princípios bioéticos. Mediante esta pesquisa, pode-se delimitar o que é a Doença de Alzheimer, como também seus sintomas, suas causas e hipóteses etiológicas, onde descrevemos as atuais propostas de diagnóstico. A pesquisa permitiu encontrar as relações com os princípios bioéticos e discutir se as perspectivas futuras de tratamentos da DA respeitam os *princípios de dignidade humana e de justiça*.

Historicamente, a Doença de Alzheimer (DA) foi descrita inicialmente pelo médico alemão Alois Alzheimer, em 1906 caracterizando como uma patologia neurológica, de etiologia desconhecida e de aparecimento insidioso. Os aspectos anatomopatológicos da doença são o acúmulo de placas senis beta amilóide extracelulares e de emaranhados neurofibrilares devido a hiperfosforilação da proteína Tau localizada nos microtúbulos. Estudos recentes também têm indicado que o dano neuronal progressivo associado à doença pode ser consequência de reações inflamatórias locais no sistema nervoso central. Neste sentido, tem sido proposto que uma fagocitose ineficiente da A $\beta$  por parte da micróglia, e a consequente hiperativação celular e liberação de mediadores inflamatórios e fatores neurotóxicos, contribuiria de maneira decisiva no processo neurodegenerativo.

Avanços recentes na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos relacionados à doença de Alzheimer apontam para novas estratégias de tratamento da doença. A principal metodologia que vem sendo aplicada para estudar os processos relacionados ao desenvolvimento e progressão da doença de Alzheimer, consiste na utilização de modelos capazes de induzir o acúmulo da A $\beta$  no cérebro de animais.

Neste sentido, tem sido proposto que uma fagocitose ineficiente da A $\beta$  por parte da micróglia, e a consequente hiperativação celular e liberação de mediadores inflamatórios e fatores neurotóxicos, contribuiria de maneira decisiva no processo neurodegenerativo verificado na doença de Alzheimer. Em acordo com esta hipótese, tem sido demonstrado um aumento nos níveis de diversos mediadores pró-inflamatórios no cérebro de pacientes com a doença de Alzheimer.

Estimativas indicam que a doença acomete 8-15 % da população com mais de 65 anos, sendo que a partir dessa idade o risco dobra a cada cinco anos. Atualmente, existem em todo o mundo, aproximadamente 25 milhões de pessoas com a doença de Alzheimer. Segundo dados estatísticos, o impacto econômico sobre a sociedade é de 720 bilhões de dólares em 2030, baseando-se em 7% de inflação anual, com crescimento de 22% de população com mais de 60 anos.

Estes dados demonstraram a relevância de estudos que visam aprofundar as perspectivas futuras de tratamento à luz da Bioética e dos Direitos humanos. Sendo assim, o pilar bioético escolhido para tratar esta temática foi o *princípio de justiça* que estabelece o atendimento igualitário das necessidades humanas essenciais, por outra via, a equidade impõe obrigações,

mas por si só, não resolve os problemas da distribuição dos cuidados de saúde. Para a equidade funcionar na prática, a economia e a política também devem funcionar e muitos outros princípios e referenciais éticos devem ser praticados.

Em conjunto, os dados deste presente estudo sugerem que as vias de sinalização do TNF- $\alpha$  e a enzima iNOS estão intimamente implicadas com os mecanismos neuropatológicos. Por este motivo, o desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes e seguras consiste em um dos objetivos mais avidamente perseguidos no cenário científico, capazes de modificar a evolução natural da doença, ao lado da antecipação do diagnóstico, representarão o futuro do tratamento da DA e outras demências.

Tendo em vista essas considerações, a Bioética oferece ferramentas para resolver os dilemas que apresentam os avanços nas áreas das ciências biológicas e da medicina, que podem proporcionar grandes benefícios à humanidade. Estes avanços podem trazer riscos, o que exige permanente atenção para que se mantenham dentro dos limites éticos impostos pelo respeito à pessoa humana, à sua vida e à sua dignidade. Na prática, a verificação desses limites é facilitada quando se levam em conta os direitos humanos, como têm sido enunciados e clarificados em grande número de documentos básicos, incluindo a Declaração Universal dos Direitos Humanos e os pactos, as convenções e todos os acordos internacionais, de caráter amplo ou visando a objetivos específicos, que compõem o acervo normativo dos direitos humanos delimitando a euforia da ciência médica.

## REFERÊNCIAS

AINSEN, Paul S.; MARIN, Deborah B.; DAVIS, Kenneth L. Atlas Medical Publishing, 2001.

ANUÁRIO ESTATÍSTICO DO BRASIL, 2020. Indicadores demográficos. Diretoria de pesquisa. Departamento de população. Fonte IBGE.

ARCHER, Luís. Genetic testing and gene therapy: the scientific and ethical background. In: DOHERTY, Peter; SUTTON, Agneta (Ed.). *Man-made Man: ethical and legal issues in genetics*. Dublin: Open Air, 1997. p. 29-45.

AKIYAMA H, ARAI T, KONDO H, TANNO E, HAGA C, IKEDA K (2000) Cell mediators of inflammation in the Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14: S47-53.

ALDERTON WK, COOPER CE, KNOWLES RG (2001) Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *Biochem J* 357:593–615.

AMORIM C. Princípio da Beneficência e da Não-Maleficência. In: Urban CdA, editor. *Bioética Clínica*. 1 ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p. 11 -4.

BAINS, J. S.; SHAW, C. A. Neurodegenerative disorders in humans: the role of glutathione in oxidative stress-mediated neuronal death. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, v. 25, n. 3, p. 335-358, 1997.

BAUD V, KARIN M (2001) Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol* 11: 372-377.

BEAL, M. F. Mitochondria, oxidative damage, and inflammation in Parkinson's disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, v. 991, p. 120-131, 2003.

BLENNOW, K.; DE LEON, M.; ZETTERBERG, H. Alzheimer's disease. *Lancet*, v. 368, n. 9533, p. 387-403, 2006.

BOOTHBY, L. A.; DOERING, P. L. Vitamin C and E for Alzheimer's disease. *Ann. Pharmacother.*, v. 39, n. 12, p. 2073-2080, 2005.

BOURDEL-MARCHASSON, I.; DELMAS- BEAUVIEUX, M. C.; PEUCHANT, E.; RICHARD- HARTSON, S.; DECANPS, A.; REIGNIER, B.; EMERIAU, J. P.; RAINFRAY, M. Antioxidant defences and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. *Age Ageing*, v. 30, n. 3, p. 235-251, 2001.

BOURRE, J. M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part I: micronutrients. *J. Nutr. Health Aging*, v. 10, n. 5, p. 377-385, 2006.

BARRILLEAUX B.; PHINNEY, D.G.; PROCKOP, D.J.; O'CONNOR, K.C. Review: Ex Vivo Engineering of Living Tissues with Adult Stem Cells. *Tissue Eng.* 2006 Oct 1; [Epub ahead of print] PMID: 17064229 [PubMed - as supplied by publisher].

BAUER, M. E. et al. Chronic stress In caregivers of dementia patients is associated with reduced lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *Journal of Neuroimmunology*; 103, p. 84-92, 2000.

BOWEN, D.M., BENTON, J.S., SPILLANE, J.A., SMITH, C.C.T., and ALLEN, S.J. 1982. Choline acetyltransferase activity and histopathology of frontal neocortex from biopsies of demented patients. *J. Neurol. Sci.* 57:191.

BRENNEISEN, P.; STEINBRENNER, H.; SIES, H. Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Mol. Aspects Med.*, v. 26, n. 4-5, p. 256-267, 2005.

BRIGÉLIUS-FLOHÉ, R. Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Rad. Biol. Med.*, v. 27, n. 9/10, p. 951-955, 1999.

BUTTERFIELD, D. A.; LAUDERBACK, C. M. Lipid peroxidation and protein oxidation in Alzheimer's disease brain: potential causes and consequences involving amyloid beta-peptide- associated free radical oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.*, v. 32, n. 11, p. 1050-1060, 2002.

BUTTERFIELD, D. A.; PERLUIGI, M.; SULTANA, R. Oxidative stress in Alzheimer's disease brain: new insights from redox proteomics. *Eur. J. Pharmacol.*, v. 545, n. 1, p. 39-50, 2006.

CANOTILHO, José Joaquim Gomes. Brancos e interconstitucionalidade: itinerários dos discursos sobre a historicidade constitucional. Coimbra: Almedina, 2006.

CARDOSO, B. R.; COZZOLINO, S. M. F. Estresse oxidativo na Doença de Alzheimer: o papel das vitaminas C e E. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.*, São Paulo, SP, v. 34, n. 3, p. 249-259, dez. 2009.

CARAMELLI, P.; BARBOSA, M. T. Como diagnosticar as quatro causas mais frequentes de demência? *Rev. Bras. Psiquiatr.*, v. 24, n. 1, p. 7-10, 2002.

CASABONA, Carlos María Romeo. Genética e direito. In: CASABONA, Carlos María Romeo (Org.). *Biotecnologia, direito e bioética: perspectivas em direito comparado*. Belo Horizonte: Del Rey; PUC Minas, 2002a. p. 23-47.

CASABONA, Carlos María Romeo (Org.). *Biotecnologia, direito e bioética: perspectivas em direito comparado*.

Belo Horizonte: Del Rey; PUC Minas, 2002b. p. 66-80.

\_\_\_\_\_. O direito biomédico e a bioética. In: CASABONA, Carlos María Romeo; QUEIROZ, Juliane Fernandes (Org.). *Biotecnologia e suas implicações ético-jurídicas*. Belo Horizonte: Del Rey, 2005. p. 13-41.

CASTRO, L.; FREEMAN, B. A. Reactive oxygen species in human health and disease. *Nutrition*, v. 17, n. 2, p. 161-165, 2001.

CHAUHAN, V.; CHAUHAN, A. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Pathophysiology*, v. 13, n. 3, p. 195-208, 2006.

CLOTET J. *Bioética: uma aproximação*. 1 ed. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2003.

CONTI, Matilde Carone Slaibi. *Biodireito: a norma da vida*. Rio de Janeiro: Forense, 2004.

CORREA J.D.A. Da Deontologia Médica à Bioética. In: Petroianu, A (Org). *Ética, Moral e Deontologia Médicas*. 1a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 8 - 12.

COSTA, C. A.O Paradigma bioético na América Latina. *Observatorio de la Economía Latinoamericana*, Nº 115, 2009. Disponível em: <http://www.eumed.net/cursecon/ecolat/la/09/cac.htm> Acesso em: 08/02/2011.

\_\_\_\_\_. O Cenário Bioético no Brasil. *Observatorio de la Economía Latinoamericana*, Número 116, 2009. Disponível em: <http://www.eumed.net/cursecon/ecolat/br/>. Acesso em: 08/02/2009.

COTMAN CW, BERCHTOLD NC (2002) Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 25:295–301.

COYLE JT, PRICE DL, DELONG MR. Alzheimer's disease: a disorder of cholinergic innervation. *Science* 1983; 219:1184-1190.

CRAIG HA, CUMMINGS JL, FAIRBANKS L, ITTI L, MILER BL, LI J, MENA I. Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1996; 53:1116-1120.

CHRISTOPHERSON KS, BRETT D (1997) Nitric oxide in excitable tissues: physiological roles and disease. *Journal Clinical Investigation*, 100:2424-2429.

CROUCH, P. J.; HARDING, S. M. E.; WHITE, A. R.; CAMAKARIS, J.; BUSH, A. I.; MASTERS, C. L. Mechanisms of A $\beta$  mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, v. 40, n. 2, p. 181-198, 2008.

CROUCHER, R. et al. The relationship between life-events and periodontitis: a case-control study. *Journal of Clinical Periodontology*; 24, p. 39-43, 1997.

CUI, K.; LUO, X.; XU, K.; VEN MURTHY, M. R. Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, v. 28, n. 5, p. 771-799, 2004.

CUMMINGS J, BENSON D. Subcortical Dementia. *Arch Neurol* 41: 874-879, 1984.

CUMMINGS JL, BENSOM DF. The role of the nucleus basalis of Meinert in dementia: Review and reconsideration. *Alzheimer's Dis Assoc Disorder* 1987; 1: 128-145.

DAI, Q.; BORENSTEIN, A. R.; WU, Y.; JACKSON, J. C.; LARSON, E. B. Fruit and Vegetable Juices and Alzheimer's

- Disease: The Kame Project. *Am. J. Med.*, v. 119, n. 9, p. 751-759, 2006.
- DALLARI, Dalmo. *Bioética e Direitos humanos*. (mimeo). Dawson T, Dawson V, Snyder S. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol* 1992; 32:297-311.
- DAVIES, H.D.; ZEISS, A.M.; SHEA, E.A.; et al. Sexuality and intimacy in Alzheimer's patients and their partners. *Sexuality and Disability*. October 1996; vol. 16(3), pp. 193-203.
- DAVIS KL, HOLANDER E, DAVIDSOM M, ET ao. Induction of depression with oxotremorine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 468-471 Del Maestro, R.F. An Approach to free radicals in Medicine and Biology. *Acta Physiol.1980 Scand*. 40 (7): 153-168.
- DAWSON V, Dawson T. Nitric oxide actions in neurochemistry. *Neurochemistry International* 2012; 29:97-110.
- DIAS AS, Porawski M, Alonso M, Marroni N, Collado PS, Gonzalez-Gallego J. Quercetin Decreases Oxidative Stress, NF-kB Activation, and iNOS Overexpression in Liver of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Nutr*. 2005 Oct;135(10):2299-304.
- DICKSON DW. Neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease: a perspective from longitudinal clinicopathological studies. *Neurobiol Aging* 18: S21-S26, 1997.
- DINIZ MH. Bioética e Biodireito. In: Diniz MH, editor. *O estado atual do biodireito*. 2a. ed. São Paulo: Saraiva; 2002. p. 1 - 19.
- DONINI, L. M.; DE FELICE, M. R.; CANNELLA, C. Nutritional status determinants and cognition in the elderly. *Arc Gerontol. Geriatr.*, v. 44, p. 143-153, 2007.
- DRÖGE W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002 Jan;82(1)47-95.
- ENGELHART, M. J.; GEERLINGS, M. I.; RUITENBERG, A.; VAN SWIETEN, J. C.; HOFMAN, A.; WITTEMAN, J. C. M.; BRETELER, M. M. B. Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Alzheimer Disease. *JAMA*, v. 287, n. 24, p. 3223-3229, 2002.
- FORTES P. A. C. *Ética e Saúde*. São Paulo: Ed. Pedagógica Universitária, 1998.
- FORSTERMANN U, CLOSS E I. Nitric oxide synthase isozymes: characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension*, 1994; 23(part 2):1121-31.
- FORSTERMANN U. Nitric oxide synthase: expression and expressional control of the three isoforms. Department of Pharmacology, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1995; 352 :351-64.
- FURCHGOTT RF, ZAWADZKI JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 1980; 288:373-6.
- FOSTER, H.D. *Health, Disease and the Environment*. 311-16. Boca Raton, Fla.: CRC Press, 1992.
- GACKOWSKI, D.; ROZALSKI, R.; SIOMEK, A.; DZIAMAN, T.; NICPON, K.; KLIMARCZYK, M.; ARASZKIEWICZ, A.; OLINSKI, R. Oxidative stress and oxidative DNA damage is characteristic for mixed Alzheimer disease/vascular dementia. *J. Neurol. Sci.*, v. 266, n. 1-2, p. 57-62, 2008.
- GAFO J. *Bioética Teológica*. 1 ed. Madri: Desclée de Brower SA; 2003.

GRAY, S. L.; ANDERSON, M. L.; CRANE, P. K.; BREITNER, J. C. S.; MCCORMICK, W.; BOWEN, J. D.; TERI, L.; LARSON, E. Antioxidant Vitamin Supplement Use and Risk of Dementia or Alzheimer's Disease in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, v. 56, n. 2, p. 251-295, 2008.

GUTTERIDGE, J.M.C. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissues damage. *Clin. Chem.*, v.41, p.1819-1828, 1995.

HALLIWELL B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4th edn. New York: Oxford University Press Inc; 2007.

HALLIWELL B. Lipid peroxidation, antioxidants, and cardiovascular disease: how should we move forward? *Cardiovas. Res.*, v. 47, p.410-418, 2000.

HALLIWELL B. Oxidants and human disease: Some new concepts. *Faseb.J.*, v.1, p.358-364, 1987.

HALLIWELL B., Gutteridge, J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3.ed. New York: Oxford University, 1999. 936 p.

INTERNATIONAL, Disease. *World Alzheimer Report - The state of the art of dementia research: New frontiers*, 2020.

IGNARRO LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties. *Fed. Am. Soc. Exp. Biol. J.* 1989; 3(1):31-36.

IGNARRO LJ. Biosynthesis and metabolis of endothelium-derived nitric oxide. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1990; 30:535-60.

IZQUIERDO, I. *Memória*. Porto Alegre: ArtMed, 2002.

IZQUIERDO, I.; IZQUIERDO, L. A.; VIANNA, M. R.; CAMMAROTA, M. "Neurobiologia da Memória", in L. Caixeta. *Demência. Abordagem Multidisciplinar*. São Paulo, Atheneu, pp. 31-44, 2007.

KUMAR, A; SINGH, A; EKAVALI, A. review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*.195–203, 2015.

JELLINGER, K. A. General aspects of neurodegeneration. *J. Neural. Transm.*, v. 65, p. 101-144, 2003.

JUNGES JR. Princípios da Bioética. In: Junges JR, editor. *Bioética: perspectivas e desafios*. 1a. ed. São Leopoldo: UNISINOS; 1999. p. 39 - 70.

KELSEN, H. *Teoria pura do direito*. São Paulo, Martins Fontes Ed., 1985.

KWOK P-Y.; GU, Z. - Single nucleotide polymorphism libraries: why and how are we building them? *Molecular Medicine Today* 5: 538-43, 2013.

LAURIN, D.; MASAKI, K. H.; FOLEY, D. J.; WHITE, L. R.; LAUNER, L. J. Midlife Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Late-Life Incident Dementia – The Honolulu- Asia Aging Study. *Am. J. Epidemiol.*, v. 159, n. 10, p. 959-967, 2004.

LI, G.; HIGDON, R.; KUKULL, W.A. et al. - Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004;63(9):1624-8.

LI, S.; MALLORY, M.; ALFORD, M. et al. - Glutamate transporter alterations in Alzheimer disease are possibly associated with abnormal APP expression. *J Ne*

LOUREIRO, João Carlos Simões Gonçalves. *Aegrotationis Medicinam ab lure Peto? : notas sobre a saúde, a doença e o direito*. Cadernos de Bioética, Coimbra, n. 25, p. 19-53, abr. 2001.

\_\_\_\_\_. *Constituição e biomedicina: contributo para uma teoria dos deveres bioconstitucionais na esfera da genética humana*. Dissertação (Doutoramento em Ciências Jurídico Políticas) - Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2003.

\_\_\_\_\_. *Da sociedade técnica de massas à sociedade de risco: prevenção, precaução e tecnociência*. In: *Boletim da Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra*, Coimbra, v. 61, p. 797-891, 2000.

\_\_\_\_\_. *Os genes do nosso (des)contentamento: dignidade da pessoa humana e genética: notas de um roteiro*. In: *Boletim da Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra*, Coimbra, v. 72, p. 163-210, 2001.

LOVELL, M. A.; MARKESBERY, W. R. Ratio of 8-hydroxyguanine in intact DNA to free 8-hydroxyguanine is increased in Alzheimer disease ventricular cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.*, v. 58, n. 3, p. 392-396, 2001.

LUCHSINGER, J. A.; MAYEUX, R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.*, v. 3, n. 10, p. 579-587, 2004.

LUCHSINGER, J. A.; TANG, M.; SHEA, S.; MAYEUX, R. Antioxidant Vitamin Intake and Risk of Alzheimer Disease. *Arch. Neurol.*, v. 60, n. 2, p. 203-208, 2003.

MARIANI, E.; POLIDORI, M. C.; CHERUBINI, A.; MECOCCHI, P. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: An overview. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, v. 827, n. 1, p. 65-75, 2005.

MARTÍNEZ, Flor Sanches. Frente a um futuro espetacular e preocupante da terapia gênica? In: CASABONA, Carlos María Romeo (Org.). *Biotecnologia, direito e bioética: perspectivas em direito comparado*. Belo Horizonte: Del Rey; PUC Minas, 2002. p. 95-97.

MAS, E.; DUPUY, A. M.; SYLVAINE, A.; PORTET, F.; CRISTOL, J. P.; RITCHIE, K.; TOUCHON, J. Functional Vitamin E Deficiency in ApoE4 Patients with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.*, v. 21, n. 3, p. 198-204, 2006.

MATTSON MP (2019) Gene-diet interactions in brain aging and neurodegenerative disorders. *Ann Intern Med* 139:441-444.

MATTSON MP (2004) Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 430:631-9.

MATTSON MP, CAMANDOLA S (2001) NF-kappaB in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *J Clin Invest* 107:247-54.

MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under auspices of the department of health and human services task force on Alzheimer's disease. *Neurology* 34:939-944.

Mc CANN, A. Exploratory analysis of covariation of microbiota-derived vitamin K and cognition in older adults,



2020.

MIGLIORE, L.; FONTANA, I.; COLOGNATO, R.; COPPEDE, F.; SICILIANO, G.; MURRI, L. Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. *Neurobiol. Aging.*, v. 26, n. 5, p. 587-595, 2005.

MOLLER HJ, GRAEBER MB (1998) The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 248:111–22.

MORRIS, R. G.; SALMON, D. P. The centennial of Alzheimer's disease and the publication of "Über Eine Eigenartige Erkrankung Der Hirnrinde" by Alois Alzheimer. *Cortex*, v. 43, n. 7, p. 821-825, 2007.

MONCADA S, PALMER RMJ, HIGGS. Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol. Reviews*, 1991;43:119-142.

MOURA, RMBL. Cloridrato de Memantina e sua influência na inibição da progressão da doença de Alzheimer. (Monografia do curso de Especialização em Genética e Ambiente). Universidade Católica de Pelotas. Pelotas, 2005.

MOURA, RMBL. Perspectivas de tratamentos promissores para doença de Alzheimer. Algumas considerações. *Revista Integralize*, Ed.01, n. 1, p. 239-250. Julho/2021a. ISSN/2675-5203.

MOURA, R. B. L.. Pode o ambiente influenciar nas funções neurobiológicas?. *REB: Revista Eletrônica de Biologia*, v. 5, p. 9-12, 2012.

MOURA (b), RMBL. Tratamentos da doença de Alzheimer: Perspectivas e suas implicações bioéticas. *Revista Integralize*, Ed.01, n.1, p. 259-274, julho/2021b. ISSN/2675-5203.

MOURA, RMBL ; HARTMANN MR; SCHEMITT, EG; FILLMANN SH; MARRONI PN. Efeito antioxidante da mesalazina no modelo experimental de colite induzida por ácido acético. *Revista de coloproctologia*: v. 36, p. <http://dx.doi.-139>, 2016.

MOURA, RMBL; COSTA, C.A.S. Alzheimer's Disease: Epidemiological Aspects of the use in the treatment of Memantine. *REB: Revista Eletrônica de Biologia da PUCSP*. 167-174, 2014.

MOURA, R B L. Considerações Genéticas sobre a Doença de Alzheimer. *Revista Razão e Fé*. Pelotas: EDUCAT, v.12, p 93-100, 2010.

MURAD F, WALDMAN S, MOLINA C, BENNETT B, LEITMAN D (1987) Regulation and role of guanylate cyclase-cyclic GMP in vascular relaxation. *Prog Clin Biol Res* 249:65-76.

NITRINI, R. CARAMELLI P, BOTTINO CM, DAMASCENO BP, BRUCKI SM, ANGHINAH R; Academia Brasileira de Neurologia. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil: critérios diagnósticos e exames complementares. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; 63:713-719.

O'DONNELL, V.B.; Freeman, BA. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways, 2001;88: 12-21.

ORRENIUS S, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47:143-83.

- PALLADINO MA, BAHJAT FR, THEODORAKIS EA, MOLDAWER LL (2003) Anti-TNF- alpha therapies: the next generation. *Nat Rev Drug Discov* 2:736-46.
- PALMER RM, FERRIGE AG, MONCADA S (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327:524-6.
- PARSONS, C.G.; GRUNER, R.; ROZENTAL, J. et al. - Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantan). *Neuropharmacology* 1993;32(12):1337-50.
- PASINETTI GM, AISEN PS (1998) Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience*, 87:319-324.
- PÓVOA, F H. Radicais livres em patologia humana. Ed Imago, Rio de Janeiro, Brasil, p.416, 1995.
- PRESSE, N; SHATENSTEIN, B; KERGOAT, MJ; FERLAND, G. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*, 2018.
- PRUDENTE, MG. *Bioética: Conceitos Fundamentais*. 1a. ed. Porto Alegre: Do Autor; 2000.
- REALE, M. Lições preliminares de direito. São Paulo, Saraiva Ed., 1976.
- REICH WT. *Encyclopedia of Bioethics*. Rev ed. New York: Simon & Schuster Macmillan; 1995.
- RICCIARELLI, R.; ARGELLATI, F.; PRONZATO, M. A.; DOMENICOTTI, C. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol. Aspects Med.*, v. 28, n. 5-6, p. 591-606, 2007.
- RINALDI, P.; POLIDORI, M. C.; METASTASIO, A.; MARIANI, E.; MATTIOLI, P.; CHERUBINI, A.; CATANI, M.; CECCHETTI, R.; SENIN, U.; MECOCCI, P. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurol. Aging.*, v. 24, n. 7, p. 915-919, 2003.
- ROVER JÚNIOR, L.; HÖEHR, N. F.; VELLASCO, A. P. Sistema antioxidante envolvendo o ciclo metabólico da glutatona associado a métodos eletroanalíticos na avaliação do estresse oxidativo. *Quim. Nova*, v. 24, n. 1, p. 112-119, 2001.
- SANT'ANA, NJ. Terapia antiamilóide: Antiamyloid therapy: a new strategy for treating Alzheimer's disease. *Rev. Soc. Bras. Clín. Méd.* 127-131, 2018.
- SAYRE, L. M.; PERRY, G.; SMITH, M. A. Oxidative Stress and Neurotoxicity. *Chem. Res. Toxicol.*, v. 21, n. 1, p. 172-188, 2008.
- SEGRE M, Cohen C. Definição De Valores, Moral, Eticidade e Ética. In: Segre M, Cohen C, editores. *Bioética*. 1 ed. São Paulo: EDUSP; 1995. p. 13.
- SHARMA, M; GUPTA, Y. K. Chronic treatment with trans resveratrol prevents intracerebroventricular streptozotocin induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. *Life sciences*. 2489-98, 2020.
- SHOBA, G. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Medica*. 353-356, 2019.
- SHERRINGTON R, ROGAEV EI, LIANG Y, ROGAEVA EA, LEVESQUE G, IKEDA M, CHI H, LIN C, LI G, HOLMAN K, et al (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*

375:754–760.

SIES H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J. Biochem.* 1993 Jul 15;215(2):213-9.

SIES H. Oxidative Stress: From basic research to clinical application. *Am, J. Med.* 1991; 91: 31-37.

SCHEMITT CJ; Hartmann EG; MOURA RMBL; FILLMANN SH; MARRONI PN. Efeito da lecitina sobre o estresse oxidativo em modelo experimental de colite em ratos induzida por ácido acético. *REVISTA DE COLOPROCTOLOGIA (RIO DE JANEIRO. IMPRESSO)*, v. 36, p. 97-103, 2016.

SMITH, M. A.; RICHEY HARRIS, P. L.; SAYRE, L. M.; BECKMAN, J. S.; PERRY, G. Widespread peroxynitrite-mediated damage in Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, v. 17, n. 8, p. 2653-2657, 1997.

STEELE, M.; STUCHBURY, G.; MÜNCH, G. The molecular basis of the prevention of Alzheimer's disease through healthy nutrition. *Exp. Gerontol.*, v. 42 n. 1-2, p. 28-36, 2007.

TOQUERO DE LA TORRE, F. et al. Guía de la buena práctica clínica en enfermedad de Alzheimer y otras demencias. España: International Marqueting & Communications, 2004.

TOCQUEVILLE, A. A democracia na América. 2. a ed. Belo Horizonte, Ed.

Itatiaia, 1977.

TRUZZI, A.; LAKS, J. Doença de Alzheimer esporádica de início precoce. *Rev. Psiquiatr. Clín.*, v. 32, n. 1, p. 43-46, 2005.

WALKER D, WEBSTER S, WEGRZYNIAK B, WENK G, WYSS-CORAY T (2000b) Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21:383–421.

WANG Y, Marsden PA. Nitric oxide synthases: gene structure and regulation. *Adv Pharmacol* 1995; 34: 71-90.

WESTERMAN MA, COOPER-BLACKETER D, MARIASH A, KOTILINEK L, KAWARABAYASHI T, YOUNKIN LH, CARLSON GA, YOUNKIN SG, ASHE KH (2002) The relationship between Ab and memory in Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 22:1858-1867.

XIE, Z.; TANZI, R. E. Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction. *Exp. Gerontol.*, v. 41, n. 4, p. 346-359, 2006.

YAFFE, K.; CLEMONS, T. E.; MCBEE, W. L.; LINDBLAD, A. S. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Impact of antioxidants, zinc, and copper on cognition in the elderly: A randomized, controlled trial. *Neurology*, v. 63, n. 9, p. 1705-1707, 2004.

ZANDI, P. P.; ANTHONY, J. C.; KHACHATURIAN, A. S.; STONE, S. V.; GUSTAFSON, D.; TSCHANZ, J. T.; NORTON, M. C.; WELSH-BOHMER, K. A.; BREITNER, J. C. S. Reduced Risk of Alzheimer Disease in Users of Antioxidant Vitamin Supplements. *Arch. Neurol.*, v. 61, n. 1, p. 82-88, 2004.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Acetilcolina 17, 27, 30  
Aminoácido 17, 29  
Anti-amiloide 29, 57  
Antioxidante 8, 19, 21-23, 30, 31, 56, 57  
Aprendizado 23, 25, 26  
Atividade 13, 14, 16, 17, 22, 27, 28, 35, 36, 39, 47  
Atrofia 36  
Autonomia 38, 39, 42, 46  
 $A\beta$  14, 16, 24, 32, 49, 52

### B

Beneficência 12, 38, 39, 43, 50  
Bioética 5, 7, 9, 10-12, 37, 39-41, 43, 49-55, 57  
Biomarcadores 9, 33-35

### C

CAT 22  
Citocina 16, 18, 34  
Citotoxicidade 19

### D

DA 7, 11, 25, 27-29, 31, 33-36, 41, 49, 50.  
Dano 16, 19, 21-23, 32, 38, 49  
Déficit 13, 26, 35  
Degeneração 25, 34-36  
Demência 11, 12, 15, 25, 28, 30, 31, 33-36, 43, 50, 51, 54, 58  
Desenvolvimento 11, 13-16, 21, 28, 29, 39, 40, 43, 47, 49, 50  
Despolarização 24, 25  
Diabetes 25-27  
Diagnóstico 9, 11, 12, 14, 28, 33-36, 38, 39, 43, 44, 49, 50, 56  
Dignidade 11, 12, 38, 41-43, 46, 48-50, 55  
Direitos Humanos 12, 41, 42, 46, 50  
DNA 18, 22, 23, 25, 28, 29, 47, 53, 55

### E

EDRF 17  
EEG 36  
Enzima 7, 17, 18, 21-24, 27-31, 33, 50  
Equidade 45, 46, 49  
Estresse oxidativo 7, 8, 19, 21-23, 25, 29, 31, 33, 51, 58  
Etiologia 11, 13, 31, 49

## **F**

Funções cognitivas 15, 28

## **G**

Genótipo 28, 29

Glutamato 24, 25, 28,

GPx 22

## **H**

Hiperfosforilação 11, 13, 28, 49

Hormônio 25, 26, 33

Humanização 41, 42

## **I**

Igualdade 45, 46, 48

Imunoterapia 8, 30

Incapacidade 13, 43

Inflamação 27, 33, 34

Insulina 25-27

Investigação 12, 33, 39, 47

## **J**

Justiça 7, 9, 12, 38-40, 43-46, 48, 49

## **L**

Lítio 8, 28

LTP 24, 25

## **M**

Medicamento 14, 27, 30, 44

Memantina 28, 56

Memória 8, 11, 13, 16, 18, 23-28, 30, 31, 36, 54

Molécula 14, 16, 17, 19, 20, 23, 24, 33, 34, 53, 54, 58

## **N**

Nanotecnologia 31

Neurônio 11, 15-18, 23-26, 28-30

NF-kB 17, 53

NGF 30

NMDA 24, 25, 28

## **O**

Óxido nítrico 8, 13, 17-19

Oxigênio 7, 17, 19, 20-23

## **P**

Paciente 12, 16, 23, 26-31, 33-36, 38-45, 49

Parênquima 11

Patologia 11-13, 19, 49, 57

Peptídeo 29, 33

Perspectiva 9, 12, 34, 37, 41, 44, 49, 51, 54, 55

Placas amiloides 11

Práticas humanizadoras 41

Proteína Tau 7, 11, 13, 23, 31, 33, 35, 49

## **Q**

Qualidade de vida 12

## **R**

Radical livre 19, 22

ROO 20

Rotina 14, 35

## **S**

Scanner 9, 36

Sintoma 8, 11-14, 27, 43, 49

Sistema imunológico 30

SNC 18, 24

SNP 29

SOD 21

## **T**

TNF- 16, 24, 31-33, 50



# **Tratamentos da Doença de Alzheimer**

## Perspectivas e suas Implicações Bioéticas

[www.bookerfield.com](http://www.bookerfield.com) 

[contato@bookerfield.com](mailto:contato@bookerfield.com) 

[@bookerfield](#) 

Bookerfield Editora 





# Tratamentos da Doença de Alzheimer

## Perspectivas e suas Implicações Bioéticas

[www.bookerfield.com](http://www.bookerfield.com) 

[contato@bookerfield.com](mailto:contato@bookerfield.com) 

[@bookerfield](https://www.instagram.com/bookerfield) 

Bookerfield Editora 

ISBN 978-658992913-0

