



INGRID PEREIRA DA SILVA MACHADO

**DOENÇA DE ALZHEIMER NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO**

Santa Maria  
2020

INGRID PEREIRA DA SILVA MACHADO

**DOENÇA DE ALZHEIMER NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO**

Trabalho apresentado ao Curso de Biomedicina, Área de Ciências da Saúde, da Universidade Franciscana de Santa Maria como requisito parcial para aprovação na disciplina de Trabalho Final de Graduação II.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Fleck

Santa Maria  
2020

## **APRESENTAÇÃO**

O desenvolvimento deste Trabalho Final de Graduação está apresentado sob a forma de artigo científico. O artigo encontra-se na formatação para publicação da revista científica *Disciplinarum Scientia* cujas normas encontram-se em anexo.

# DOENÇA DE ALZHEIMER NO PROCESSO DE ENVELHECIMENTO<sup>1</sup>

## ALZHEIMER'S DISEASE IN THE AGING PROCESS

MACHADO, Ingrid Pereira da Silva<sup>2</sup>; FLECK, Juliana<sup>3</sup>

### RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais comum, caracterizada pelo acúmulo de placas amiloides extraneurais, além de emaranhados neurofibrilares intraneurais localizados em regiões do cérebro como o lobo temporal. A ativação do sistema imune e inflamação desencadeadas por processos de lesão e destruição celular no Sistema Nervoso Central, provavelmente devido a deposição de peptídeos beta-amiloide, desempenham um papel notável na patogênese da doença. O presente estudo trata-se de revisão narrativa de literatura, no intuito de fundamentar a temática, descrever e discutir o tema. No atual cenário, os mediadores inflamatórios como proteína quinase C, TNF- $\alpha$  e a superexpressão de interleucinas já foram cogitados como marcadores para a DA. Porém, devido às demais patologias que também interferem na quantidade circulante dos mesmos, ainda há necessidade de aprimorar estas análises. A DA está cada dia mais frequente na população mundial, devido ao grande aumento na perspectiva de vida. Já houveram avanços promissores, mas que ainda precisam de mais atenção devido a etiologia multifatorial, a escassez de fármacos para o tratamento, que são de altos custos e também emocionais para pacientes acometidos e suas famílias. O diagnóstico precoce é de suma importância a fim de minimizar sequelas e proporcionar uma melhor qualidade de vida.

**Palavras-chave: Neuroinflamação, Peptídeo  $\beta$  amiloide, Qualidade de vida.**

### ABSTRACT

*Alzheimer's disease (AD) is a degenerative disorder. Its main feature is the accumulation of extraneural amyloid plaques, in addition to intraneural neurofibrillary tangles located in brain regions such as the temporal lobe. The activation of immune system and inflammation triggered by processes of cell damage and destruction in the Central Nervous System, probably due to the deposition of beta-amyloid peptides, play a notable role in the pathogenesis of the disease. The present study is a narrative review of literature, in order to support the theme, describe and discuss the theme. In the current scenario, inflammatory mediators such as protein kinase C, TNF- $\alpha$  and overexpression of interleukins have already been considered as marked for AD. However, due to the other pathologies that also interfere with their circulating quantity, there is still a need to improve these analyzes. AD is more and more frequent in the world population, due to the great increase in the perspective of life. There have already been promising advances, but they still need more attention due to the multifactorial etiology, the scarcity of drugs for treatment, which are expensive and emotional for affected patients and their families. Early diagnosis is extremely important in order to minimize sequelae and provide a better quality of life.*

**Keywords: Peptide  $\beta$  amyloid, Neuroinflammation, Quality of life**

---

<sup>1</sup> Artigo referente ao Trabalho Final de Graduação II.

<sup>2</sup> Acadêmica do 9º semestre do curso de Biomedicina da UFN – Universidade Franciscana, Santa Maria- RS. e-mail: ingrid.psmachado@outlook.com

<sup>3</sup> Farmacêutica. Docente de Biomedicina da UFN – Universidade Franciscana, Santa Maria- RS. e-mail: jfleck@ufn.edu.br

## INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é um transtorno degenerativo. Sua principal característica é o acúmulo de placas amiloides extraneurais, além de emaranhados neurofibrilares intraneurais localizados em regiões do cérebro como o lobo temporal. O acúmulo dessas placas parecer ser responsável pelo declínio cognitivo progressivo. No início da doença, o paciente apresenta um comprometimento da memória episódica e, com a evolução, ocorre alteração na memória semântica, com prejuízos em certas habilidades, característicos de demência (SINGH et al., 2016).

O termo demência é derivado do latim e significa ausência de mente. Os gregos são responsáveis pela criação inicial do conceito desta condição mental ainda no período greco-romano. Durante o século XVIII, a demência foi retratada como déficit intelectual adquirido em qualquer idade e por qualquer causa. Na atualidade, a demência é conceituada como diminuição progressiva das faculdades intelectuais, a ponto de prejudicar a rotina dos pacientes. Perda da memória, somado ao déficit de função cognitiva como atenção, julgamento e capacidade de raciocínio, resultam em condutas sociais perturbadas em consequência da deterioração intelectual global. Pode-se confundir com quadros confusionais relativamente reversíveis, até mesmo com o envelhecimento normal que dificultam o diagnóstico (ABCMED, 2015).

A DA é a causa mais comum de demência. O declínio cognitivo da memória é de extrema importância para o diagnóstico diferencial entre o envelhecimento normal e o patológico. A doença, descrita pela primeira vez em 1906 pelo psiquiatra alemão Aloisius Alzheimer (1864-1915), se apresenta como demência ou perda de funções cognitivas (memória, orientação, atenção e linguagem), causada pela morte de células cerebrais (MCCAULLEY; GRUSH, 2017).

Conforme a DA acomete as funções do cérebro, como raciocínio e memória, as áreas neurais que mais são acometidas incluem a área de Broca, o giro posterior, inferior e frontal do cérebro que lida com a percepção cognitiva e linguística, o hipocampo e os gânglios basais que tratam exclusivamente da memória e da atenção, e o cerebelo que trabalha com a análise e as habilidades de resolução de problemas (GANESH et al., 2017; PAZOS et al., 2018).

A DA pode ser caracterizada pela piora dos sintomas, a sua evolução pode ser dividida em três fases: estágio inicial, estágio intermediário e estágio avançado. Também pode ser classificada em Alzheimer de início precoce e de início tardio, sendo o mais frequente. O diagnóstico da doença de Alzheimer segue os mesmos critérios clínicos das demais demências, abrangendo a perda de sintomas cognitivos e declínio na realização de tarefas diárias. O diagnóstico de demência é realizado quando o estado cognitivo do paciente apresenta deficiências em dois ou mais dos seguintes domínios: memória, funções executivas, habilidades visuais-espaciais, linguagem, personalidade ou comportamento (CEREJA et al., 2019).

O aumento da expectativa de vida vem sendo o principal fator para a prevalência da DA na população. Os sintomas se iniciam, geralmente, a partir dos 65 anos de idade. Estima-se que até 2050 o número de pessoas com a doença triplique. A incidência é de cerca 3% dos indivíduos que se encontram na faixa etária entre 60 e 65 anos. Quando observada a população com 80 anos ou mais, este grupo atinge 30% destes indivíduos, em âmbito mundial e no Brasil. Por esse motivo é de suma importância a identificação de indivíduos que apresentem potenciais riscos para desenvolver a demência, tais como a idade, o gênero, a genética através do padrão familiar, a presença de outros transtornos mentais associados como a Síndrome de Down, entre outros (RODRIGUES et al., 2020).

O conhecimento da fisiopatogenia da DA é muito importante para o desenvolvimento de possíveis marcadores para o diagnóstico precoce e de novas terapêuticas que visem à origem da doença, e não apenas aos sintomas de suas devastadoras manifestações clínicas, como ocorre atualmente. Desta forma, falar sobre a DA é uma questão de saúde pública já que a DA está cada dia mais frequente na população mundial, devido ao grande aumento na perspectiva de vida (SCHUTLZ, R.R., 2019).

## **MATERIAL E MÉTODOS**

O presente estudo trata-se de revisão narrativa de literatura. No intuito de fundamentar a temática do estudo, optou-se por realizar uma revisão na qual apresenta publicações amplas, adequadas para descrever e discutir o tema, sob o ponto de vista teórico ou contextual. Constitui-se, basicamente, de análise da literatura publicada em livros, artigos de revistas impressas e/ou eletrônicas, na interpretação e observação crítica do autor (CLANDININ; CONNELLY, 2012).

A questão desta revisão foi: Quais os conhecimentos científicos produzidos na literatura nacional e internacional sobre a doença de Alzheimer no processo de envelhecimento?

A busca das publicações possui pesquisa em bases eletrônicas e busca manual de citações. As bases de dados utilizadas foram Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências de Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Na base LILACS foram utilizadas palavras-chaves em português, inglês e espanhol, enquanto na MEDLINE utilizaram-se palavras-chaves apenas em inglês. O período de abrangência foi de janeiro de 2000 a dezembro de 2020, dando preferência às informações mais recentes possíveis. Para a busca dos artigos utilizamos os seguintes descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): doença de Alzheimer, mal de Alzheimer, demência, doenças neurodegenerativas, inflamação, citocinas.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais que abordassem a temática do estudo. Os critérios de exclusão foram artigos que não estivessem de acordo com o tema proposto, teses e dissertações que não respeitassem os critérios de inclusão e não respondessem à questão norteadora da pesquisa.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Depois de definir a pesquisa, busca e seleção de artigos, foram encontradas publicações possivelmente selecionáveis a serem incluídas nesta revisão. A partir da leitura desses estudos foram identificadas três categorias temáticas sendo elencadas como: Fisiopatologia; inflamação; biomarcadores; diagnóstico e progressão da doença de Alzheimer; tratamento; DA e qualidade de vida dos pacientes e cuidadores.

### **FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

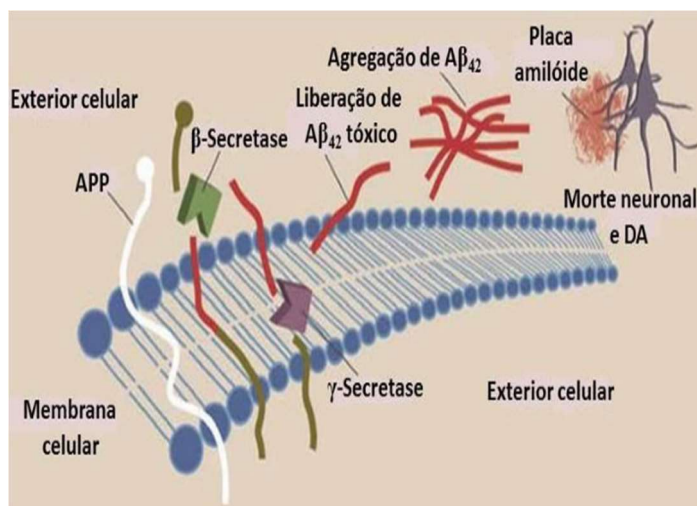
A causa da neurodegeneração que ocorre na DA ainda é questão de debate. O depósito de peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) é o principal dado patológico. Estudos demonstraram que o depósito do  $\beta$ AP provoca inflamação neuronal e neurovascular, contribuindo para a neurodegeneração (ROCHA et al., 2011).

Histopatologicamente, se caracteriza pelo depósito de placas senis e de emaranhados neurofibrilares no cérebro, acompanhada por perda massiva de neurônios (FELICE; FERREIRA, 2008). O  $\beta$ A é o principal componente das placas senis e é produzido por ação de endoproteases (secretases) da membrana glicoproteica, a partir da proteína precursora amiloide,

codificada por um gene localizado no cromossomo 21. Sua estrutura é formada por 40 ou 42 aminoácidos de comprimento ( $\beta$ A 40 e  $\beta$ A 42) e são geradas a partir da clivagem da proteína precursora amiloide (APP). Fragmentos de tamanhos específicos deste peptídeo formam agregados fibrilares não-covalentes insolúveis, característicos tanto *in vivo* quanto *in vitro*, que se depositam no tecido neuronal e estão relacionados à neurotoxicidade da DA (VIEGAS et al., 2011).

Ainda não está claro como esses depósitos podem causar as lesões celulares características, por isso, muitos mecanismos têm sido propostos. Uma das sugestões propõe que o peptídeo ativa a micróglia, incitando resposta inflamatória e consequente liberação de secretases. Essas enzimas são responsáveis pelo processo proteolítico normal da APP, levando formação de fragmento  $\beta$ A. Dependendo do sítio de proteólise, estas enzimas são classificadas em  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -secretases. As  $\alpha$ -secretases são, provavelmente, fixadas à membrana plasmática e clivam a APP entre os resíduos 16 e 17 da sequência do  $\beta$ A, gerando fragmentos extracelulares solúveis conhecidos como sPP $\alpha$ , que são normalmente fagocitados pelas micróglia e eliminados. Portanto, como demonstrada na figura 1 abaixo, a quebra da APP por  $\alpha$ -secretases inibe a formação de depósito de  $\beta$ A e constitui a maior rota fisiológica de quebra desta proteína (VIEGAS et al., 2011).

**Figura 1-** Clivagem da APP por ação de secretases



Fonte: VIEGAS,2011, p.290.

Estudos *in vitro* também indicaram que inibidores de fosfatase, ativadores da proteína quinase C e inibidores de acetilcolinesterase (AChE) aumentam a quebra de APP pela  $\alpha$ -secretase, aumentando a liberação de sPP $\alpha$  e diminuindo a formação de  $\beta$ A, quando a proteólise de  $\beta$  e  $\gamma$ -secretases, os sítios de clivagem são entre os resíduos de aminoácidos 596-597 e 637-639, respectivamente, ocorrendo liberação de fragmentos insolúveis de  $\beta$ A (ROCHA et al., 2011).

Achados bioquímicos envolvendo a cascata amiloida incluem mutações na presenilina 1 e/ou 2, que são genes responsáveis pela codificação da APP; além de polimorfismos da apolipoproteína E4 (APOE4). Todas essas constatações convergem ao fato de que o acúmulo de placas  $\beta$ -amiloides gera agregação da tau hiperfosforilada e emaranhados neurofibrilares (ITTNER; GOTZ, 2011; SASAGURI et al., 2017).

A proteína tau estava correlacionada somente à estabilização e ligação de microtúbulos que são presentes nos axônios e também em menor quantidade nos dendritos. Algumas

mudanças nas formas dessas estruturas e acúmulo de fragmentos amiloides seriam responsáveis pela hiperfosforilação da proteína tau. Portanto, pesquisas indicam que esta proteína participa ainda de transmissões sinápticas e está presente em outras patologias neurológicas (FALCO et al., 2016; POOLER et al., 2014).

Em meados dos anos 70 outra teoria era estudada, que é a colinérgica, confirmando o papel crucial do neurotransmissor acetilcolina na formação da memória e capacidade cognitiva. Devido os neurônios colinérgicos possuírem sua estrutura comprometida, as pesquisas científicas voltaram em busca da causa da destruição neural; este fato baseia-se especialmente na grande parte dos fármacos que estão disponíveis no mercado para o tratamento da DA, que são os inibidores de acetilcolinesterase (REITZ; MAYEUX, 2014).

Já nos anos 80 os estudos demonstraram que teria uma excitotoxicidade glutamatérgica em pacientes com DA, sendo provocada pelo excesso do estímulo do SNC através dos receptores NMDA (N-metil-D-Aspartato), por intermédio do glutamato. Estudos que são utilizados por grupos de pesquisas, para entender o processo neurodegenerativo (FALCO et al., 2016; REITZ; MAYEUX, 2014).

## INFLAMAÇÃO E DOENÇA DE ALZHEIMER

O sistema imune é responsável pelo constante equilíbrio entre agressões teciduais e defesas, desencadeando respostas rápidas e a longo prazo afim de manter a integridade e funcionalidade dos tecidos e órgãos. Os componentes exclusivos da imunidade adaptativa são células denominadas linfócitos e seus produtos secretados, tais como anticorpos e citocinas. A ativação da resposta imune se desencadeia a partir de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) compartilhados por patógenos microbianos, os quais são reconhecidos por receptores de reconhecimento de antígenos presentes na superfície de diversos tipos de leucócitos, especialmente pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) (HENEKA et al., 2014).

Entretanto, a ativação do sistema imune e inflamação desencadeadas por processos de lesão e destruição celular no Sistema Nervoso Central, provavelmente devido a deposição de peptídeos beta-amiloide, desempenham um papel notável na patogênese da doença de Alzheimer. Células do sistema imune inato residentes no cérebro, tais como a Micróglia e os Astrócitos, expressam receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) capazes de reconhecer substâncias nocivas para os tecidos tais como: PAMPs (Pathogen-Associated Molecular Patterns) e DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) que induzem ativação imunológica e neuroinflamação (TRUDLER et al., 2010).

A micróglia e os astrócitos expressam diferentes tipos de receptores similares a Toll (TRLs), grupo de receptores transmembrânicos expressos nas células da imunidade inata essenciais para o reconhecimento de moléculas associadas a patógenos e de substâncias endógenas produzidas ou liberadas em situações de dano tecidual, fundamentais na modulação da resposta inflamatória. Evidências crescentes sugerem que proteínas desdobradas e agregadas, no cérebro, se ligam a receptores de reconhecimento de padrões na micróglia e astrócitos e desencadeiam uma resposta imune inata, caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios e neuroinflamação, que contribuem para a progressão e gravidade da doença de Alzheimer (GADOTH; GOBEL, 2011).

Posteriormente a uma exposição de agregados  $\beta$ A, a micróglia produz citocinas pró-inflamatórias como as Interleucinas (IL-1B, IL-6, IL-12) e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), com todos esses fatores influentes na DA, o estresse oxidativo resultante da produção de intermediários reativos de oxigênio (ERO) e espécies reativas de nitrogênio (ERN) desempenha papel fundamental na neuroinflamação. A numerosa produção de radicais livres



gera danos ao sistema de membranas neuronais com consequente peroxidação de lipídeos e oxidação das proteínas membranares. Apesar de ser a imunidade inata a mais comumente associada a DA, pesquisas também demonstram o envolvimento, em menor grau, da imunidade adaptativa na patogênese da doença. Aparentemente há uma diminuição, a nível periférico, dos linfócitos T, fenômeno que foi observado no sangue de alguns pacientes com DA, dessa forma, essas moléculas têm relevância primordial na formação de um ambiente nocivo no SNC, contribuindo para a neurodegeneração (SCHETTERS et al., 2018). O processo de ativação das micróglia está ilustrado, a seguir, na figura 2.

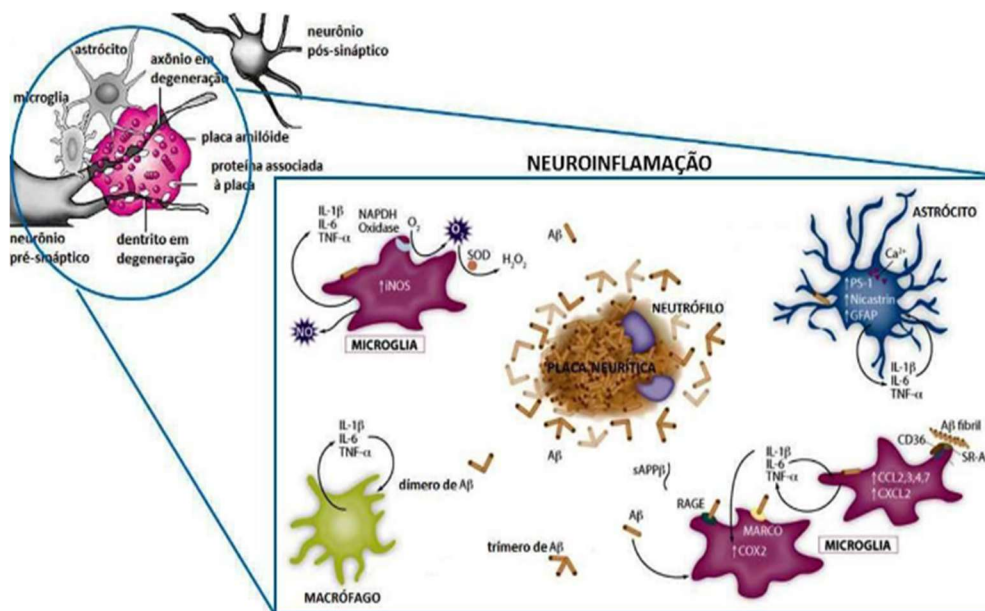
O reconhecimento de interações recíprocas entre o cérebro e o sistema imune e os achados de linfócitos T CD4+ e CD8+ no parênquima cerebral de paciente com DA levam à hipótese que as alterações imunológicas que ocorrem na DA podem se manifestar em reações imunes periféricas. Estudos foram realizados em busca de reconhecer interações recíprocas entre o cérebro e o sistema imune e os achados de linfócitos T CD4+ e CD8+ no parênquima cerebral de paciente com DA. Foram avaliados pacientes com DA e indivíduos controles pareados por sexo e idade. Não houve diferenças entre os grupos quanto à contagem total de linfócitos no sangue periférico. Foi encontrada uma diminuição significativa nos linfócitos CD3+, representando também redução no total de linfócitos T. Além disso, os pacientes com DA apresentaram porcentagem diminuída de células CD19+ (linfócitos B). Células CD16+56+ (células NK) não se encontraram alteradas entre os grupos controle e DA. A redução das populações de linfócitos T e B sustentam a hipótese de que há um declínio geral da atividade imune na DA. Outro tipo celular relevante na fisiologia do sistema imune é a célula T regulatória (Treg). Essa célula participa ativamente da regulação da imunidade celular a fim de manter um equilíbrio entre a capacidade do organismo se defender de infecções e o risco de ocasionar processos autodestrutivos e autoimunidade. Análises revelaram que os linfócitos Treg (CD4+Foxp3+) aumentam com a idade, determinando uma maior atividade supressora nos pacientes com DA. Os dados relacionados à população de células Treg não foram correlacionados à gravidade da doença, mas foi encontrada uma correlação moderada com os níveis de proteína tau no líquido (ROCHA et al., 2011).

As micróglia são células com alta capacidade de fagocitose presente no SNC, variando entre três formas de acordo com a necessidade local. Sua forma ameboide permite livre movimentação no tecido nervoso, porém sem induzir inflamação local, apenas age na modelação neuronal, sendo mais prevalente na formação do SNC. Outra configuração é a ramificada, esta já está em maior quantidade em cérebros adultos, sendo responsável por manter o equilíbrio imunológico neste. Sua terceira conformação é a micróglia ativa, que tem alta habilidade em fagocitose e apresentação de antígenos, este fenótipo celular produz fatores pró-inflamatórios como citocinas, radicais livres, neurotoxinas podendo estimular a deposição de proteínas no SNC e provocar disfunção do sistema imune (CAI et al., 2013).

Para ativar a resposta aos estímulos inflamatórios, a micróglia libera mais moléculas inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 e óxido nítrico, levando a um circuito neuroinflamatório. A ativação da célula da glia pode ocorrer devido a várias condições, como lesões cerebrais, infecções, agregação de peptídeos e quaisquer outros elementos que podem causar danos ao SNC denominados, recentemente, como padrões moleculares associados a perigo. O astrócito também célula da glia, participa na manutenção do equilíbrio cerebral, que é reconhecida pela captura de glutamato, que evita o acúmulo desse neurotransmissor e consequente neurotoxicidade, também são responsáveis por conduzir as micróglia para áreas onde são necessárias. Essa ativação crônica ou desregulada da micróglia em indivíduo portador de doença neurodegenerativa pode levar à produção de mediadores pró-inflamatórios e diversas

espécies reativas de oxigênio (EROs) que atingem o tecido nervoso do SNC provocando neurodegeneração (MACHADO et al., 2020).

**Figura 2-** Sinalização do processo inflamatório neuronal por ativação das células microgliais e astrócitos decorrente do depósito de  $\beta$ A



Fonte: VIEGAS,2011, p.290.

Os mediadores inflamatórios têm apresentado grande potencial como biomarcadores em relação à detecção e monitoramento da DA. No início da inflamação, as células da glia (microglia e astrócitos) servem como primeira linha de defesa em lesões do cérebro, se acumulando durante a neuroinflamação, fortemente associada à excessiva agregação de beta-amiloide. Essa ativação da microglia e astrócitos pode levar à liberação de mediadores pró-inflamatórios, incluindo citocinas, fatores de complemento, espécies reativas de oxigênio e produtos neurotóxicos, que podem aumentar os danos neuronais e acelerar a progressão da patologia. Um perfil de 12 citocinas classificadas como clássicas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-10) e não clássicas (Cxcl-1, IL-8, CXCL-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$  e IL-13). Foi constatado um aumento significativo nas concentrações de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12 e IFN- $\gamma$  nos pacientes com DA em relação ao controle, assim como das citocinas pró-inflamatórias CXCL-10, MCP-1 e MIP-1 $\alpha$ . Além disso, foi demonstrado uma correlação significativa entre a pontuação do mini exame do estado mental (MMSE), com o aumento da CXCL-10 e diminuição da IL-13, associados com a progressão da DA, com 100% de sensibilidade e especificidade para DA, o que demonstra sua capacidade como um promissor biomarcador sanguíneo da doença de Alzheimer (CEREJA, et al., 2019).

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), foi elaborado por Folstein, é um dos testes mais empregados e mais estudados em todo o mundo. Usado isoladamente ou incorporado a instrumentos mais amplos, este exame permite a avaliação da função cognitiva e rastreamento de quadros demenciais. É utilizado em ambientes clínicos, para a identificação de declínio cognitivo, para o seguimento de quadros demenciais e no monitoramento de resposta ao tratamento. Tem sido utilizado em estudos populacionais e na avaliação de resposta a drogas de experimentação. Faz parte de várias baterias de testes neuropsicológicos (LOURENÇO; VERAS, 2006).

## DIAGNÓSTICO E PROGRESSÃO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

O diagnóstico da DA é feito usando mecanismos de avaliação de demência chamados ferramentas de avaliação cognitiva. À medida que a doença progride, cada função cognitiva torna-se mais prejudicada. Sintomas iniciais da doença incluem o comprometimento da memória, seguidos de outros aspectos dos danos cognitivos, como incapacidade de concentração, confusão, declínio nas habilidades verbais, desorientação espacial, depressão e outras mudanças de personalidade, até que a incontinência e rigidez dos membros se manifeste como parte desse declínio (GANESH et al., 2017; PAZOS et al., 2016).

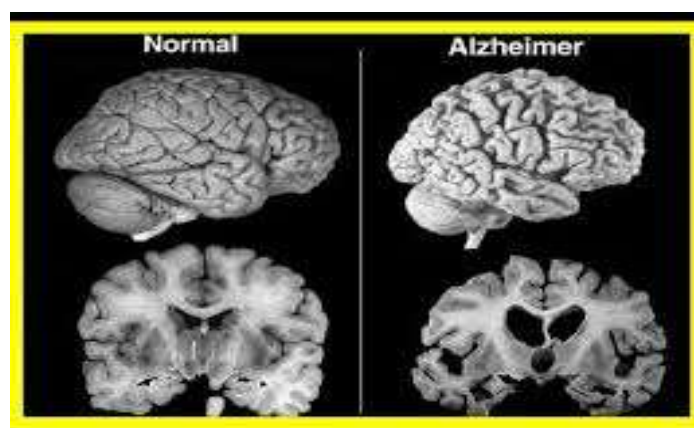
A DA tipicamente tem progressão lenta e apresenta 3 estágios: leve, moderado e grave. Como a doença afeta cada pessoa de forma diferente, o tempo e a gravidade dos sintomas demenciais variam. Os sintomas da DA pioram ao longo do tempo, entretanto a taxa de progressão da doença varia. Em média, uma pessoa vive 8 a 10 anos após receber o diagnóstico, porém, pode viver até 20 anos, dependendo de outros fatores. As mudanças cerebrais relacionadas à doença iniciam anos antes da manifestação dos primeiros sintomas. Esse período, que pode durar anos, é chamado de Doença de Alzheimer pré-clínica (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2009).

Até recentemente as estratégias de atenção e o tratamento da doença de Alzheimer eram voltadas para o estágio inicial da doença, enquanto que as maiores das perdas ocorrem nos estágios mais avançados. A avaliação detalhada de desempenho funcional do idoso com demência é essencial para o cuidado adequado e um plano de cuidado individualizado. As perdas individuais em estágio mais avançado não são homogêneas e diferem consideravelmente nas suas necessidades (TALMELLI et al., 2013).

Geralmente, o diagnóstico requer a presença de alguma pessoa que tenha conhecimento do histórico do paciente. O diagnóstico de demência é realizado quando o estado cognitivo do paciente apresenta deficiências em dois ou mais dos seguintes domínios: memória, funções executivas, habilidades visuais-espaciais, linguagem, personalidade ou comportamento. Pesquisas desenvolvidas nos últimos vinte anos apontam que o diagnóstico com maior sensibilidade e especificidade da DA é apenas no *post-mortem*, através da histopatologia do tecido cerebral do paciente acometido. No entanto, sabe-se ainda que os primeiros sinais das taupatias podem iniciar até 30 anos antes do estabelecimento da DA, e as atuais técnicas de exames de imagens e cognição são eficazes apenas quando o processo degenerativo já se iniciou (DALMAGRO; CAZARIN; ZENAIDE, 2020).

Com a morte dos neurônios e a despopulação neuronal leva uma desconexão entre as áreas cerebrais e uma diminuição do volume cerebral, com a diminuição da substância cinzenta, o cérebro fica atrofiado, podendo ser observado a olho nu, no caso da autópsia, ou por meio de ressonância magnética. Técnicas novas de ressonância ainda em fase experimental conseguem avaliar o estado de conectividade das redes neurais e a espessura do córtex. (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2009). Como está sendo ilustrado na figura 3.

**Figura 3-** Atrofia cerebral na doença de Alzheimer.



Fonte: Dicas de saúde

## BIOMARCADORES NA DOENÇA DE ALZHEIMER

O desafio dos pesquisadores está no estabelecimento de um marcador bioquímico sensível e eficaz, que possa ser obtido a partir de materiais como sangue, urina, líquido e secreções, já no início da doença. No atual cenário, os mediadores inflamatórios como proteína quinase C, TNF- $\alpha$  e a superexpressão de interleucinas já foram cogitados como marcados para a DA. Porém, devido às demais patologias que também interferem na quantidade circulante dos mesmos, ainda há necessidade de aprimorar estas análises (DANI; BROOKS; EDISON, 2017).

Estudos vem sendo realizados, para identificar diferentes métodos para auxiliar no diagnóstico e prever a doença com antecedência, incluindo a dosagem de proteínas. As principais proteínas, conhecidas como biomarcadores, são: a beta-amiloide (A $\beta$ -42), a tau total (T-tau) e tau fosforilada (P-tau). São consideradas como um tipo de “assinatura patológica” da DA e são encontradas no líquido cefalorraquidiano (LCR), assim possibilitando um diagnóstico preciso e diferencial. Porém sua utilização no diagnóstico pré-clínico foi recomendada somente em pesquisas até o momento, pelo fato da ausência de dados confirmatórios, do acesso restrito à coleta do LCR e dosagens laboratoriais com diferentes pontos de corte (NITZSCHE; MORAES; TAVARES, 2015).

Na DA, há uma superprodução desse fragmento e formação de moléculas acumuladas como oligômeros, alterando a comunicação com os neurônios. Como sua eliminação é por meio do LCR, a deposição no parênquima cerebral faz com que sua concentração diminua (LASHLEY et al., 2018). Já a proteína tau encontra-se dentro dos neurônios e é responsável pela estabilização dos microtúbulos no sistema de transporte neurítico. Na DA, ocorre a hiperfosforilação e agregação da tau, formando emaranhados neurofibrilares intracelulares (ENF) que desencadeiam morte neuronal. Com a degeneração dos neurônios, a tau é eliminada pelo LCR, aumentando a concentração de P-tau nele (BLENNOW et al., 2015).

A DA é caracterizada pelo acúmulo de A-beta<sub>42</sub> que pode ser iniciada pela produção excessiva deste peptídeo, mas também ser inicialmente causada por defeitos em mecanismos fisiológicos de limpeza (clearance) ou drenagem destes peptídeos do cérebro. Essa limpeza e drenagem é feita por micróglia, astrócitos e macrófagos, que fagocitam os peptídeos e drenam para os espaços perivasculares. A fagocitose em portadores de DA é deficiente comparado a indivíduos idosos que não são portadores da DA, portanto a limpeza de A-beta<sub>42</sub> é feita com menos eficiência. Esses pacientes apresentam menores níveis de A-beta<sub>42</sub> no LCR que parece ocorrer devido à deposição de moléculas nas placas amiloides ou também pode ser

correlacionado com uma limpeza deficiente de A-beta<sub>42</sub> do parênquima cerebral. Possui indícios de que idade e níveis de expressão de A-beta<sub>42</sub> no LCR correlacionam-se inversamente em indivíduos positivos para o alelo ε4 da apolipoproteína E (ApoE), ou seja, quanto maior a idade do paciente menores os níveis de A-beta<sub>42</sub> no líquido. Novamente, isto pode ser devido à piora do processo de fagocitose que acontece com a idade, sendo que a ApoE também participa do processo de limpeza de A-beta<sub>42</sub> (TORRES et al., 2012).

Novos biomarcadores químicos da DA estão sendo explorados tais como a neurogranina e nos isoprostanos. A neurogranina apresenta resultados promissores por permitir o diagnóstico precoce e a monitorização do tratamento do paciente, pois é uma proteína encontrada nos espinhos dendríticos e participa na consolidação da memória. Já os isoprostanos serviriam como marcadores específicos da peroxidação lipídica, podendo ser encontrados no sangue total, urina e líquido dos pacientes (DALMAGRO et al., 2020).

## TRATAMENTO

Foram desenvolvidos tratamentos paliativos para evitar que a doença progrida, o diagnóstico precoce ajuda na progressão da doença, trazendo assim melhoria da qualidade de vida. Existe basicamente dois tipos de tratamentos: os farmacológicos, que atuam na inibição de colinesterases e elevam a disponibilidade de neurotransmissores como acetilcolina (ACh) na fenda sináptica, evitando a toxicidade do glutamato para o neurônio; e os não farmacológicos, que são definidos por atividades que estimulam o cérebro, como musicoterapia, arteterapia, psicoterapia e outras atividades estimulantes. No Brasil, os fármacos que estão aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) são: Tacrina, Rivastigmina, Donepezila, Memantina e Galantamina. A administração e a dosagem dos fármacos variam conforme o estágio da doença (moderado a grave), podendo iniciar em 5mg/dia (doença leve a moderadamente grave) a 10 mg/dia (doença moderadamente grave a grave). E também possuem muitos estudos de medicamentos fitoterápicos para tratamento da DA (BILLMANN; PEZZINI; POETA, 2020).

Em virtude da complexidade do surgimento da DA nos pacientes e o desenvolvimento e progressão da patologia, existem apenas cinco fármacos disponíveis no mercado para o tratamento da mesma. Quatro deles são representantes da classe dos AChE, sendo a tacrina, rivastigmina, galantamina e donepezila. A tacrina, devido aos seus efeitos hepatotóxicos, não é mais comercializada. A rivastigmina e a galantamina são usados em quadros leves a moderados, e, para quadros severos de DA, a donepezila é o único fármaco liberado pelo Food and Drug Administration (FALCO et al., 2016; KUMAR; NISHA, 2014)

Esses medicamentos têm como mecanismo a inibição da acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina nas fendas sinápticas, que resulta na retardação da degradação metabólica e atraso da disfunção cognitiva, porém, essa classe possui efeitos adversos que comprometem a qualidade de vida do paciente, que consistem basicamente em náuseas, tremores, vômitos, perda de peso, cansaço e dores musculares (ANAND; GILL; MAHDI, 2014).

Outro medicamento utilizado é o antagonista de receptores *N*-metil-D-aspartato (NMDA) memantina. Esse fármaco foi aprovado pelo FDA para tratamento da DA moderada a severa. Tem como mecanismo de ação a regulação da atividade do glutamato, encontrado liberado em grandes quantidades pelas células acometidas com a doença. Possui efeitos adversos menos comuns em relação aos inibidores da acetilcolinesterase, porém, ainda consideráveis, como cefaleia, tontura e alteração da pressão arterial (DALMAGRO et al., 2020).

## QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTES E CUIDADORES

Entende-se que o ato de cuidar é mais que um momento de zelo e de atenção, inclusive, é mais que um ato, mas sim uma atitude. A atitude no ato de cuidar está relacionada com a preocupação, a responsabilidade e o envolvimento, principalmente afetivo, com a outra pessoa (CELICH; BATISTELLA, 2007).

O propósito do tratamento da DA é que a evolução da doença seja mais lenta. Os objetivos são dirigidos para promover a qualidade de vida do paciente e respectiva família, uma vez que ainda não se conhece a cura. A DA causa profundas alterações no dia-a-dia das famílias, além de trazer um abalo e sobrecarga emocional a todo núcleo, sendo por isso, considerada uma doença familiar. Deste modo, é imposta a necessidade de se programarem medidas de apoio, tanto para o doente como para seus familiares, com uma colaboração multidisciplinar dos profissionais da saúde. Devido as alterações físicas e psíquicas resultantes da doença, geram situações estressantes que interferem nos relacionamentos familiares com a pessoa idosa. O afastamento da família, a sobrecarga nos cuidados e a redução da qualidade de vida (QV) daqueles que zelam pelo paciente são fatores preponderantes para reduzir sobremaneira a qualidade de vida da pessoa doente. A perda da capacidade de reconhecer os familiares e a dependência total para as atividades básicas da vida cotidiana são citados na literatura como uma das maiores dificuldades que os familiares apresentam nos cuidados dos idosos portadores de Alzheimer (PEREIRA; SOARES, 2015).

No entanto, até chegar neste momento, é pouco discutido que o cuidado se torna muito complexo, uma vez que surge sentimentos difíceis de manejar, que afeta toda a rotina e muitas vezes leva ao isolamento social, e dessa maneira abalando ainda mais os sistemas emocionais (PESTANA ; CALDAS, 2009).

Com todas essas considerações, que vemos o quão necessário é discutir sobre as atuações dos profissionais de saúde em muitas etapas do processo de cuidar em diversos cenários, conseguindo identificar as dificuldades vivenciadas pelos familiares e por isso sendo capaz de desenvolvam estratégias de cuidado e apoio (ILHA, 2016).

A falta de preparo e principalmente de conhecimento são fatores que interferem diretamente no vínculo familiar e nos cuidados prestados a esses idosos, por ser uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível que se manifesta por deterioração cognitiva e perda de memória, ocorrem alterações comportamentais que interferem na autonomia do indivíduo portador em realizar atividades cotidianas, além de estreitar suas relações interpessoais. Diante disso o idoso se torna dependente de outra pessoa para cuidados básicos, de modo a suprir sua incapacidade funcional e assim pode afetar sua qualidade de vida. Mesmo com um aumento da expectativa de vida, o mesmo não acompanhou melhorias para a qualidade de vida de idosos com DA. Geralmente, esta tarefa é designada a uma pessoa que possui outras tarefas e necessita conciliá-las, e na maioria das vezes é realizada por uma mulher (filha, esposa, irmã). O acúmulo de tarefas e papéis sociais e familiares, exercidos pelo cuidador impactam diretamente em sua saúde, e assim conseqüentemente em sua QV, não podendo ofertar muitas vezes um cuidado com qualidade, devido à sobrecarga a que está exposto, o que irá manifestar também na QV do idoso que está submetido aos seus cuidados, por causa do acúmulo de tarefas ao cuidador, o mesmo acaba deixando sua vida de lado para se dedicar ao idoso (RODRIGUES et al., 2020).

Conforme Manzano (2014), em sua publicação na Revista Longeviver, concomitante ao tratamento medicamentoso, também são importantes exercícios físicos, alimentação adequada e aos cuidados pessoais, devemos também desenvolver estratégias de adaptação para estimular as funções cognitivas comprometidas e realização de atividades diárias, conhecida também como estimulação cognitiva ou reabilitação cognitiva como leituras, jogos. Essa estimulação

cognitiva como alternativa de tratamento não medicamentosa se faz importante não só para o treino das funções cerebrais perdidas como também no controle de outros sintomas, promovendo assim o bem estar do paciente e ajudá-lo a viver melhor com as limitações que a doença lhe impõe.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O envelhecimento é um processo natural que acomete os indivíduos no decorrer de sua vida e que provoca uma série de alterações em seu organismo, na saúde e em sua vida social. A DA é um distúrbio complexo associado à idade com múltiplas causas para iniciação e progressão. A medida que a doença progride, aumenta a demanda de cuidados que na maioria das vezes, é realizado por um membro familiar, que muitas vezes também precisa de atenção e capacitação para lidar com as diferentes situações que envolvem a doença.

Entretanto, até o momento não existe um modelo confirmado ou aceito que possa fornecer uma explicação plausível, a característica mais significativa dessa desordem é a formação de placas de peptídeo  $\beta$ -amiloide extracelular e emaranhados neurofibrilares intraneuronais de proteína tau hiper-fosforilada, seguida da perda de sinapses neuronais e degeneração neuronal, levando à diminuição de neurotransmissores essenciais. O  $\beta$ A desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da DA, ainda não está suficientemente comprovado que os depósitos de placas de  $\beta$ A e de emaranhados neurofibrilares sejam os causadores da doença. A formação de neurofibrilas parece estar mais diretamente relacionada ao declínio da habilidade cognitiva, mas sua ocorrência aparentemente se dá muito tardiamente a acumulação de  $\beta$ A.

Diversos estudos defendem a hipótese que a DA possui um componente inflamatório. Porém, este é um processo complexo, e seus mecanismos ainda não foram totalmente explicados, não havendo um consenso sobre os mesmos na DA. A compreensão da fisiopatologia e dos mecanismos inflamatórios envolvidos na DA é de suma importância para o desenvolvimento de biomarcadores periféricos que possam auxiliar no diagnóstico e no acompanhamento da demência, assim como no tratamento da mesma.

Com o presente estudo demonstrou que a Doença de Alzheimer está cada dia mais frequente na população mundial, devido ao grande aumento na perspectiva de vida. Ainda assim há pouca ênfase de estudos que abordem a temática. Possui avanços promissores, mas que ainda precisam de mais atenção devido a etiologia multifatorial, a escassez de fármacos para o tratamento, que são de altos custos financeiros e também emocionais para pacientes acometidos e suas famílias. Se faz necessários urgência nos estudos quanto ao processo de diagnóstico bioquímico e moleculares.

O grande desafio é a pesquisa de um biomarcador que apresente sensibilidade, especificidade e robustez, a que possa ser detectado em material biológico nos estágios iniciais da doença, podendo assim proporcionar uma qualidade de vida melhor para o paciente e seus familiares.

Sobretudo, além de todo cuidado e tratamento recebido pelo paciente, é de suma importância um diagnóstico precoce a fim de minimizar sequelas causadas pela doença bem como proporcionar uma melhor qualidade de vida e ainda podendo assim prolongar a vida do paciente. Ainda, quanto mais cedo for o diagnóstico pode-se evitar ou adiar as sequelas, assim como o retardamento dos sintomas e também complicações neurológicas.

## REFERÊNCIAS

- ABCMED. **Demência: conceito, causas, fisiopatologia, sintomas, diagnóstico, tratamento, prevenção, evolução, complicações**. 2015. Disponível em: <<https://www.abc.med.br/p/saude-do-idoso/742002/demencia-conceito-causas-fisiopatologia-sintomas-diagnostico-tratamento-prevencao-evolucao-complicacoes.htm>>. Acesso em: 6 dez. 2020.
- ALZHEIMER'S ASSOCIATION. **Alzheimer's disease facts and figures**. 2009. Publicado na homepage Disponível em: <https://www.alz.org/>>. Acesso em: 01 dez. 2020.
- ANAND, R.; GILL, K. D.; MAHDI, A. A. Therapeutics of Alzheimer's disease: past, present and future. **Neuropharmacology**, v.76, p. 27-50, jan, 2014.
- BILLMANN, A.; PEZZINI, M. P.; POETA, J. Biomarcadores no Líquido Cefalorraquidiano no Desenvolvimento da Doença de Alzheimer: Uma Revisão Sistemática. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 12, n. 2, p.141-153, maio/ago. 2020.
- BLENNOW, K. et al. Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**, v. 11, p. 58-69, jan, 2015.
- CAI, Z. et al. Microglia, neuroinflammation, and beta-amyloid protein in Alzheimer's disease. **Just Accepted by International Journal of Neuroscience**, v. 37, p. 1-37, agosto, 2013.
- CELICH, K. L. S.; BATISTELLA, M. Ser cuidador familiar do portador de Doença de Alzheimer: vivências e sentimentos desvelados. **Revista Cogitare Enfermagem**, v. 12, n.2, p. 143-149, jun, 2007.
- CEREJA, M. P. et al. Uso de biomarcadores sanguíneos no diagnóstico da Doença de Alzheimer: um futuro próximo. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 51, n. 4, p. 277-285, dez, 2019.
- CLANDININ, D. J.; CONNELLY, F. M. Pesquisa narrativa: experiência e história em pesquisa qualitativa. **Grupo de Pesquisa Narrativa e Educação de Professores ILEEI/UFU**, v. 21, n.47, p. 663-667, dez, 2012.
- DALMAGRO, A. P.; CAZARIN, C. A.; ZENAIDE, F. S. Atualização no estudo das bases bioquímicas e moleculares da doença de Alzheimer. **Brazilian Applied Science Review**, v. 4, n.1, p.118-130, jan/fev, 2020.
- DANI, M., BROOKS, D. J., EDISON, P. Suspected non Alzheimer's pathology – Is it nonAlzheimer's or non-amyloid? **Ageing Research Reviews**, v. 36, p. 20-31, 2017.
- FELICE, F. G.; FERREIRA, S. T. Research Progress in Alzheimer's Disease and dementia. **New York: Nova Science Publishers**, v.3, 2008.
- FALCO, A. et al. Doença de Alzheimer: Hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Química Nova**, v. 39, n. 1, p. 63-80, jan, 2016.



GADOTH, N.; GOBEL, H. H. Oxidative Stress and Free Radical Damage in Neurology. **Humana Press**. 2011.

GANESH, P. et al. A Potential Role of Periodontal Inflammation in Alzheimer's Disease: A Review. **Oral Health & Preventive Dentistry**, v.15, n. 1, p. 7-12, 2017.

HENEKA, MT. et al. Innate immune activation in neurodegenerative disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, p. 463-477, jun, 2014.

ILHA, S. et al. Doença de alzheimer na pessoa idosa/família: Dificuldades vivenciadas e estratégias de cuidado. **Esc. Anna Nery Rev. Enferm**, v. 20, n. 1, p. 138-146, mar, 2016.

ITTNER, L. M.; GOTZ, J. Amyloid- $\beta$  and tau--a toxic pas de deux in Alzheimer's disease. **Nat. Rev Neurosci**, v. 12, n. 2, p. 65-72, fev,2011.

KUMAR, N. S.; NISHA, N. Phytomedicines as potential inhibitors of  $\beta$  amyloid aggregation: significance to Alzheimer's disease. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 12, n. 11, p. 801-818 2014.

LASHLEY, T. et al. **Molecular biomarkers of Alzheimer's disease: Progress and prospects**. 2018. Publicado na homepage Disponível em:<https://dmm.biologists.org/content/11/5/dmm031781.abstract>>. Acesso em: 24 nov. 2020.

LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Rev Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p.712-719, fev, 2006.

MACHADO, A. P. P. et al. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 6, n. 14, p. 30-38, fev, 2020.

MCCAULLEY, M. E., GRUSH, K. A. Seeking a New Paradigm for Alzheimer's Disease: Considering the Roles of Inflammation, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Prion Disease, **International Journal of Alzheimer's Disease**, 2017.

MANZARO, S. C. F. Doença de Alzheimer e qualidade de vida: uma realidade possível. **Portal do Envelhecimento e Longevidade**. Publicado na homepage Disponível em: <https://www.portaldoenvelhecimento.com.br/doenca-de-alzheimer-e-qualidade-de-vida-uma-realidade-possivel/>>. Acesso em: 27 nov. 2020.

NITZSCHE, B. O.; MORAES, H. P.; TAVARES, A. R. J. Doença de Alzheimer: Novas diretrizes para o diagnóstico. **Rev Med Minas Gerais** v. 25, n. 2, p. 237-243, 2015.

PAZOS, P. et al. Association between periodontal disease and dementia: A literature review. **Neurología**, v. 33, n. 9, p. 602-613, dez, 2018.

PEREIRA, L. S. M; SOARES, S.M. Fatores que influenciam a qualidade de vida do cuidador familiar do idoso com demência. **Ciência & Saúde Coletiva**. v. 20, n. 12, p. 3839-3851, 2015.

- PESTANA, L. C.; CALDAS, C. P. Cuidados de enfermagem ao idoso com Demência que apresenta sintomas comportamentais. **Revista Brasileira de enfermagem**, v. 62, n. 4, p. 583-587, ago, 2009.
- POOLER, A. M. A role for tau at the synapse in Alzheimer's disease pathogenesis. **Neuropharmacology**, v. 76, p. 1-8, jan, 2014.
- REITZ, C.; MAYEUX, R. Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. **Biochemical Pharmacology**, v. 88, n.4, p. 640-651, abril, 2014.
- ROCHA, N. P. et al. Processo Inflamatório e Neuroimunomodulação na Doença de Alzheimer: Revisão de Literatura. **Revista Neurocienc**, v. 19, n.2, p. 300-313, 2011.
- RODRIGUES, T. Q. et al. Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 4, p. 1-8, março, 2020.
- SASAGURI, H. et al. APP mouse models for Alzheimer's disease preclinical studies. **The EMBO Journal**, v. 36, n. 17, p. 2473-2487, agosto, 2017. 2017.
- SCHETTERS, S.T.T. et al. Neuroinflammation: micrógliia and T cells get ready to tango. **Front Immunol**, v. 25, n. 8, p. 1-11, jan, 2018.
- SCHUTLZ, R.R., Avanços e desafios para lidar com esse problema de saúde pública. **Revista Veja Saúde**. Atualizado em 16 julho 2019. Disponível em: <https://saude.abril.com.br/blog/com-a-palavra/precisamos-falar-mais-da-doenca-de-alzheimer/> . Acesso em: 15 nov. 2020.
- SINGH, S.K. et al. Overview of Alzheimer's Disease and Some Therapeutic Approaches Targeting A by Using Several Synthetic and Herbal Compounds. **Oxid Med Cell Longev**, v. 16, p. 1-23, 2016.
- TALMELLI, L. F. S. et al. Doença de Alzheimer: declínio funcional e estágio da demência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 26, n. 3, p. 219-225, abril, 2013.
- TORRES, K. C. L. et al. Biomarcadores na doença de Alzheimer. **Geriatrics & Gerontologia**, p. 273- 282, 2012.
- TRUDLER, D. et al. Toll-like receptors expression signaling in glia cells in neuro-amyloidogenic diseases: Towards future therapeutic application. **Hindawi Publishing Corporation, Mediators of Inflammation**, v. 10, p. 1-12, 2010.
- VIEGAS, F. P. D. et al. Doença de Alzheimer: Caracterização, Evolução e Implicações do Processo Neuroinflamatório. **Revista Virtual de Química**, v. 3, n.4, p. 286- 306, out, 2011.

## **ANEXO A –Normas Revista Eletrônica Disciplinarum Scientia**

### **NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA DISCIPLINARUM SCIENTIA - SÉRIE: CIÊNCIAS DA SAÚDE**

#### **APRESENTAÇÃO**

A Revista Disciplinarum Scientia - Série: Ciências da Saúde visa publicar produções científicas de discentes de graduação e de pós-graduação e pesquisadores da Universidade Franciscana e/ou de outras instituições de ensino superior, nas áreas de Biomedicina, Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia, Medicina, Nutrição, Odontologia, Psicologia, Terapia Ocupacional e afins. Os trabalhos recebidos são submetidos à Comissão Editorial da Revista e a pareceristas ad hoc para verificar a possibilidade de aceite.

#### **DIRETRIZES PARA AUTORES**

A submissão de trabalhos à Revista Disciplinarum Scientia deve ser realizada em seu endereço eletrônico ao longo do ano. O trabalho deve ser inédito, em língua portuguesa ou inglesa, de preferência em língua inglesa. A Revista não se responsabiliza por conceitos, afirmações, opiniões e citações emitidas pelo(s) autor(es) no trabalho, uma vez que isso é de exclusiva responsabilidade deles. Contudo a Comissão Editorial reserva-se o direito de solicitar ou sugerir modificações no texto original. Pesquisa envolvendo seres humanos e animais deve conter, obrigatoriamente, parecer de aprovação de um comitê de ética. Os textos enviados serão avaliados anonimamente, por um par de Revisores Ad Hoc, levando em consideração a relevância do tema, o método empregado, os resultados discutidos, a redação, a consistência, a originalidade, a atualidade das informações e o atendimento às normas da Revista e normas éticas. A revista é publicada on-line. O acesso do público a seu conteúdo é livre, imediato e gratuito, seguindo o princípio de disponibilizar democraticamente o conhecimento científico. Os artigos publicados encontram-se disponíveis em formato pdf, no endereço eletrônico da revista.

#### **NORMAS PARA PREPARAÇÃO DOS ORIGINAIS**

Na Revista Disciplinarum Scientia - Série: Ciências da Saúde são aceitos para publicação **artigos originais** (pesquisa inédita), **reflexões teóricas e relatos de experiência**.

**1.** Os trabalhos devem ser redigidos no Microsoft Word com espaçamento simples, margens superior, inferior, esquerda e direita em 2,5 cm, fonte Times New Roman tamanho 12; folhas paginadas no lado inferior direito. **O máximo de páginas será 15 para artigo, 20 para reflexão teórica e 12 para relato de experiência**, incluindo tabelas, quadros, gráficos e figuras. Figuras devem ser enviadas em formato jpg, png ou tiff. Tabelas, quadros e gráficos não poderão estar com apresentação paisagem e devem ser enviados em arquivos editáveis do Microsoft Word ou Excel. Os

créditos acadêmicos (tipo de trabalho, autor, coautor, colaborador, coorientador, orientador - todos com respectiva instituição e e-mail) devem constar em nota de rodapé.

**1.1. Artigo** (inclui Estudos de Caso) - O Artigo deve conter Título; Resumo; Palavras-chave; Introdução; Referencial Teórico; Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão ou Considerações Finais; Agradecimento(s) (se houver); Referências.

**1.2. Reflexão Teórica** - A Reflexão Teórica deve conter Título; Resumo; Palavras-chave; Introdução; Revisão de Literatura (de preferência incluída na Introdução); Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão ou Considerações Finais; Agradecimento(s) (se houver); Referências. Os itens Material e Métodos, Resultados e Discussão podem ser intitulados pelos autores conforme as especificidades do trabalho.

**1.3. Relato de Experiência** - O Relato deve conter Título; Resumo; Palavras-chave; Introdução; Revisão de Literatura (de preferência incluída na Introdução); Material e Métodos; Resultados e Discussão; Conclusão ou Considerações Finais; Agradecimento(s) (se houver); Referências. Os itens Material e Métodos, Resultados e Discussão podem ser intitulados pelos autores conforme as especificidades do trabalho.

**2.** O Título do manuscrito, com no máximo duas linhas, deve ser centralizado e em negrito, com letras maiúsculas, redigido em dois idiomas, sendo um deles o inglês. Evitar abreviaturas e nomes científicos no título. O nome científico só deve ser empregado quando estritamente necessário.

**3.** O Resumo deve ser redigido em dois idiomas, sendo um deles o inglês, com título em letras maiúsculas e alinhado à esquerda, em bloco único contendo, no máximo, 250 palavras, contendo objetivo, metodologia, resultados e conclusão (se for o caso). Não poderá conter fórmulas matemáticas, citações, ilustrações e tabelas.

**4.** As Palavras-chave devem ser incluídas logo após o texto do Resumo, em negrito, com inicial maiúscula e alinhamento à esquerda, contendo de três a cinco termos, os quais não devem constar no título, separados por vírgula e em ordem alfabética.

**5.** Os itens devem ser alinhados à esquerda, redigidos da seguinte forma: item primário - todo em maiúsculas e negrito; item secundário - todo em maiúsculas sem negrito; item terciário - só a inicial maiúscula, em negrito; e item quaternário - só a inicial maiúscula, em itálico.

**6.** As siglas e abreviaturas, ao aparecerem pela primeira vez no trabalho, devem ser colocadas entre parênteses, precedidas do nome por extenso.

**7.** As ilustrações (gráfico, desenho, organograma, fotografia, mapa, quadro, etc.) têm suas identificações na parte superior composta de designação (Gráfico, Figura, Quadro, Tabela etc.), de acordo com a NBR 2013.01 da ABNT.

**8.** No caso de imagem (ns) de pessoa(s), o(s) autor (es) deve(m) anexar ao trabalho uma autorização para uso dela(s).

**9.** As citações e as Referências devem ser redigidas de acordo com a ABNT. As Referências devem restringir-se às obras citadas no texto, sendo que na RDS utiliza-se o negrito ao destacar a referência.

**10.** Os trabalhos aprovados são publicados em ordem de submissão e aprovação. Aqueles não aprovados são devolvidos ao orientador, acompanhados de um parecer.

**11.** A responsabilidade por erros gramaticais é exclusivamente do(s) autor(es). Solicita-se que enviem a versão final do trabalho para revisão gramatical e linguística, quando solicitado pela Revista, e informem o nome do revisor. A redação do trabalho deve ser escrita no impessoal.

**12.** O envio de originais implica, automaticamente, a cessão dos direitos autorais à Revista *Disciplinarum Scientia*.

**13.** Os nomes e e-mails informados serão usados, exclusivamente, para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.

**14.** Os casos omissos serão resolvidos pela Comissão Editorial.