



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - RIO CLARO



---

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS INTEGRAL

---

**FERNANDA TALGE ARANTES**

**ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DA  
MEMÓRIA NA  
DOENÇA DE ALZHEIMER**

Rio Claro  
2011

FERNANDA TALGE ARANTES

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Orientador: FLORINDO STELLA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - Campus de Rio Claro, para obtenção do grau de Bacharelado e de Licenciatura em Ciências Biológicas

Rio Claro  
2011

573.8 Arantes, Fernanda Talge  
A662a Aspectos neurobiológicos da memória na doença de  
alzheimer / Fernanda Talge Arantes. - Rio Claro : [s.n.], 2011  
33 f. : il., figs., fots.

Trabalho de conclusão de curso (licenciatura e  
bacharelado - Ciências Biológicas) - Universidade Estadual  
Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro  
Orientador: Florindo Stella

1. Neurobiologia. 2. Demência. 3. Neurodegeneração. 4.  
Cognição. I. Título.

Ficha Catalográfica elaborada pela STATI - Biblioteca da UNESP  
Campus de Rio Claro/SP

“A memória recolhe os incontáveis fenômenos da nossa existência em um todo unitário (...) não fosse a força unificadora da memória, nossa consciência se estilhaçaria em tantos fragmentos quantos os segundos já vividos.”

**Ewald Hering (Em Cassirer, 1994)**

## SUMÁRIO

<b>1. RESUMO.....</b>	<b>5</b>
<b>2. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Demência.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2. Doença de Alzheimer.....</b>	<b>6</b>
<b>2.2.1. Caracterização .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2.2. Diagnóstico .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2.3. Neuropatologia .....</b>	<b>13</b>
<b>2.3. Memória.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.1. Caracterização.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3.2. Os Tipos de Memórias.....</b>	<b>18</b>
<b>3. OBJETIVO .....</b>	<b>21</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODO .....</b>	<b>22</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>25</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>30</b>

## 1. RESUMO

Neste trabalho, foi feita uma revisão de importantes aspectos associados às bases neurobiológicas da Doença de Alzheimer, por meio de um levantamento bibliográfico sobre o assunto. A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que acomete geralmente pessoas acima de 65 ou 70 anos. Em pacientes com DA, nota-se a ocorrência de atrofia progressiva de várias áreas cerebrais, responsáveis pela perda de memória e de outras funções cognitivas, além da diminuição da capacidade para realizar atividades rotineiras. Inicialmente, a atrofia ocorre no lobo temporal, especialmente nas regiões responsáveis pela memória (hipocampo, córtex entorrinal) e, posteriormente, em regiões como o córtex parietal e córtex frontal. O declínio progressivo e persistente de memória recente pode ser verificado já na fase inicial da doença e, progressivamente, entram em declínio outras funções cognitivas, resultando em um comprometimento cognitivo global. Os mecanismos envolvidos na degeneração cerebral na Doença de Alzheimer estão relacionados com a neuropatologia característica da DA. Lesões cerebrais específicas levam a morte de neurônios e sinapses, e estão relacionadas a presença de placas amilóides e emaranhados neurofibrilares. Essas placas e emaranhados acometem principalmente as camadas piramidais do córtex cerebral e são responsáveis por degenerações sinápticas intensas, tanto em nível hipocampal quanto neocortical (BRAAK & BRAAK, 1991). À medida que os neurônios morrem, são perdidos sinais de entrada sinápticos em regiões do encéfalo que são críticas para a função cognitiva e de memória normal.

## **2. INTRODUÇÃO**

### **2.1. Demência**

Entende-se por demência a expressão clínica de uma doença em que ocorre declínio progressivo da capacidade intelectual do indivíduo. Caracteriza-se pela perda da memória e de outras funções cognitivas, das atividades sócio-ocupacionais e da organização do comportamento (FORLENZA et al, 2000).

A demência pode ocorrer em adultos e jovens, embora seja muito mais freqüente em idosos (JORM, 1990). O número de pessoas afetadas por demência vem crescendo significativamente com o envelhecimento da população mundial tanto em países desenvolvidos como os em desenvolvimento (KALACHE, 1998).

A importância de se estudar as demências deve-se ao fato dessa síndrome neurológica encontrar-se dentre as mais comuns que ocorrem em pacientes portadores de patologia no sistema nervoso central. A prevalência de demência dobra a cada 5,1 anos a partir dos 60 anos de idade (JORM et al, 1987).

Entre as causas de demência, a Doença de Alzheimer é a principal delas, sendo responsável por mais de 50% dos casos das demências em idosos com idade superior a 65 anos no Brasil (NITRINI, 1993).

### **2.2. Doença de Alzheimer**

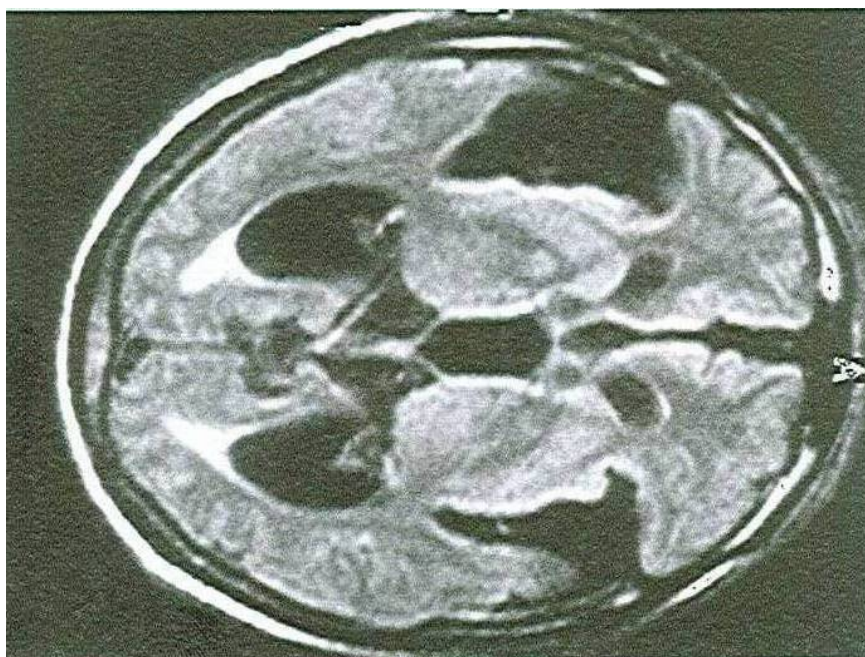
#### **2.2.1. Caracterização**

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa que acomete, geralmente, pessoas acima de 65 ou 70 anos. Se a mesma atinge pacientes mais jovens, é denominada de doença pré-senil (SQUIRE & ERIC KANDEL, 2003). À medida que a idade se eleva, a freqüência relativa da DA torna-se progressivamente maior (EBLY e col., 1994).

Estudos têm nos mostrado que parece haver uma correlação entre escolaridade alta e menor incidência de Doença de Alzheimer, exercendo um efeito protetor. Esse efeito ocorre porque o conhecimento associa-se ao aumento da densidade sináptica no neocórtex de associação, o que confere maior reserva

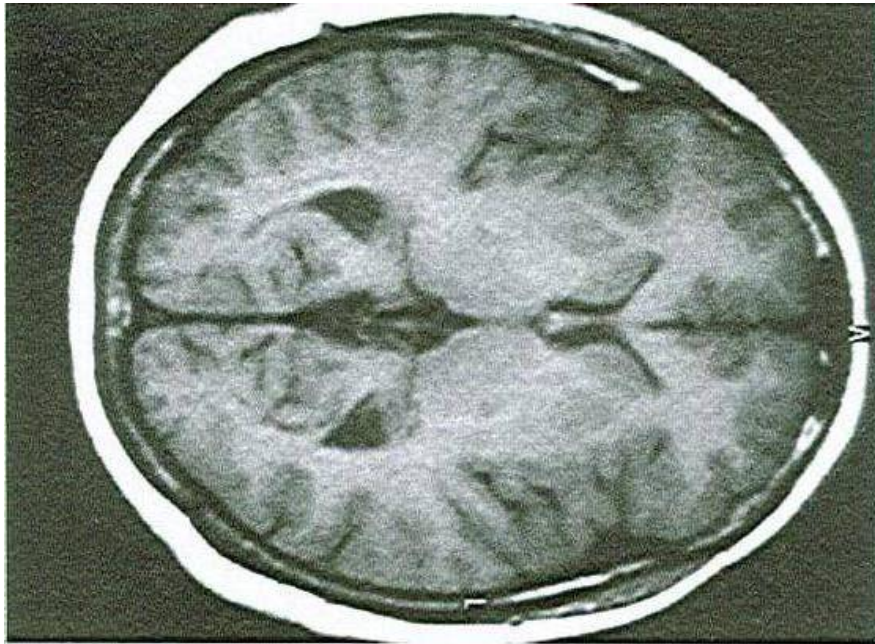
cognitiva e retarda o aparecimento das manifestações clínicas da doença (KATZMAN, 1993; STERN e col., 1994; CUMMINGS e col., 1998).

Em pacientes com DA, nota-se a ocorrência de atrofia progressiva de várias áreas cerebrais, responsáveis pela perda de memória e de outras funções cognitivas, além da diminuição da capacidade para as atividades rotineiras. Inicialmente, a atrofia ocorre no lobo temporal, especialmente nas regiões responsáveis pela memória (hipocampo, córtex entorrinal) e, posteriormente, em regiões como o córtex parietal e córtex frontal. O declínio progressivo e persistente de memória recente pode ser verificado já na fase inicial da doença e, progressivamente, entram em declínio outras funções cognitivas (ver figura 1 e 2).



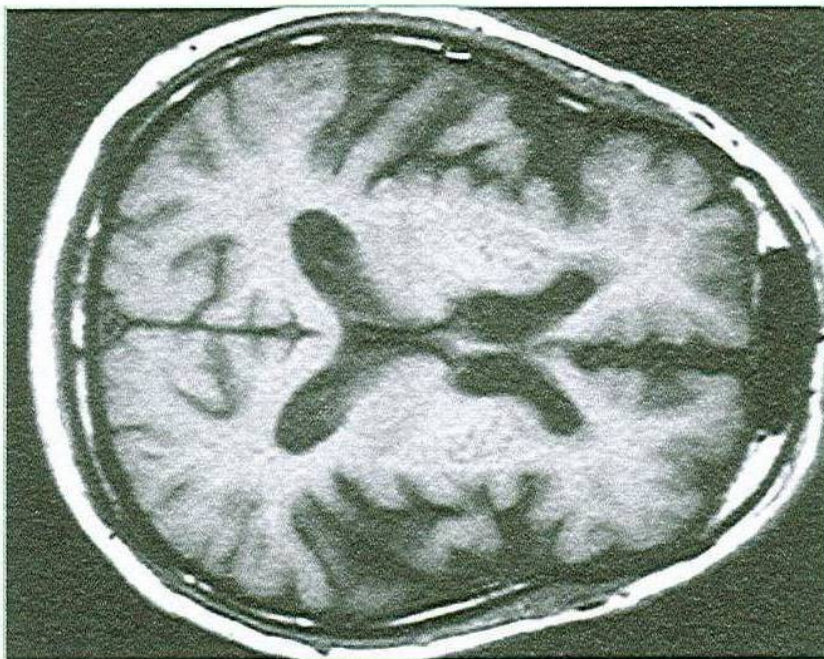
**Fig. 1 (a)**





**Fig. 1 (b)**

**Fig. 1:** Comparação entre (a) Imagem de Ressonância Magnética em Flair de paciente com Alzheimer há 8 anos, apresentando atrofia acentuada dos lobos temporais, com (b) ressonância de paciente com comprometimento cognitivo leve, sem alterações morfológicas. (FORLENZA & CARAMELLI, 2000).



**Figura 2:** Imagem de Ressonância Magnética em T1 de paciente masculino, 70 anos, com DA, mostrando alterações cognitivas. Moderada atrofia dos lobos temporais. (FORLENZA & CARAMELLI, 2000).

Nos estágios iniciais, geralmente ocorre perda de memória episódica e dificuldades na aquisição de novas habilidades, evoluindo gradualmente com prejuízos em outras funções cognitivas, tais como julgamento, cálculo, raciocínio abstrato e habilidades visuo-espaciais. Nos estágios intermediários, pode ocorrer afasia e também apraxia. Nos estágios terminais, encontram-se marcantes alterações do ciclo sono-vigília, alterações comportamentais (como irritabilidade e agressividade), além de sintomas psicóticos e incapacidade de deambular, falar e realizar cuidados pessoais (GALLUCCI et al, 2005).

### **2.2.2. Diagnóstico**


Para um diagnóstico provável da doença de Alzheimer, é necessário que sejam seguidos alguns critérios como: o declínio de várias funções cognitivas e atividades sócio-ocupacionais (como compromissos sociais, desempenho ocupacional e atividades domésticas) em relação a um nível anteriormente superior de funcionamento, com declínio obrigatório, persistente e progressivo de memória recente e capacidade prejudicada de aprender novas informações (McKHANN et al., 1984).

Além disso, a Demência deve ser estabelecida por avaliação neuropsicológica, feita através de testes padronizados, como o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), o Teste do Desenho do Relógio, dentre outros, sendo bastante úteis ao diagnóstico da DA, pois analisam os aspectos funcionais do cérebro inferidos a partir dos comportamentos cognitivos, sensoriais, motores, emocionais e sociais do indivíduo.

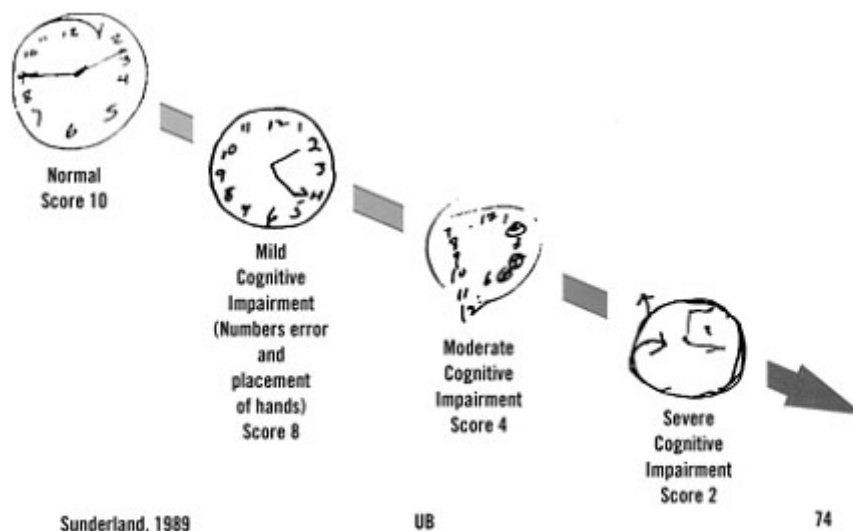
O Mini-Exame do Estado Mental (FOLSTEIN e col., 1975) é uma avaliação clínica prática de mudança do estado cognitivo em pacientes geriátricos, que pode ser usada como teste de rastreio para perda cognitiva. Avalia funções cognitivas específicas como orientação de tempo; orientação para local; memória de curto prazo; atenção e cálculo; linguagem e capacidade construtiva visual. A pontuação máxima é de 30 pontos. (ver Fig. 3).

Já no Teste do Desenho do Relógio, pede-se ao paciente para fazer um relógio, desenhando um círculo, colocando os números na posição correta (sem

olhar no relógio dele). Quando terminar, o paciente deve desenhar os ponteiros marcando o horário estabelecido pelo avaliador. A pontuação vai de 0 a 10, sendo um desenho de valor 10 o que apresentar contorno, numeração e ponteiros marcados corretamente. (Ver Fig. 4).

<b>MMSE-EXAME DO ESTADO MENTAL</b>	
Nome: _____	
Data da avaliação: ___/___/___ Avaliador: _____	
<b>ORIENTAÇÃO</b>	
- Dia da semana (1 ponto) .....	( )
- Dia do mês (1 ponto) .....	( )
- Mês (1 ponto) .....	( )
- Ano (1 ponto) .....	( )
- Hora aproximada (1 ponto) .....	( )
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto) .....	( )
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto) .....	( )
- Bairro ou rua próxima (1 ponto) .....	( )
- Cidade (1 ponto) .....	( )
- Estado (1 ponto) .....	( )
<b>MEMÓRIA IMEDIATA</b>	
- Fale três palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta. ....	( )
Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.	
<b>ATENÇÃO E CÁLCULO</b>	
(100 - 7) sucessivamente (5 vezes) (1 ponto para cada cálculo correto) .....	( )
<b>EVOCAÇÃO</b>	
- Pergunte pelas 3 palavras citadas anteriormente (1 ponto por palavra) .....	( )
<b>LINGUAGEM</b>	
- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos) .....	( )
- Repetir: "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto) .....	( )
- Comando: "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (3 pontos) .....	( )
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto) .....	( )
- Escrever uma frase (1 ponto) .....	( )
- Copiar o desenho abaixo (1 ponto) .....	( )
	<b>TOTAL</b>

**Fig. 3:** O MEEM é sugerido como um teste de rastreio para um dos conjuntos de critérios para o diagnóstico da Doença de Alzheimer mais utilizados atualmente (McKHANN e col., 1984).



**Fig. 4:** exemplos de desenhos para o horário estabelecido pelo examinador: 02:45. O teste do relógio é extremamente rápido (pode ser aplicado em 2 minutos) e traduz o padrão de funcionamento frontal e têmporo-parietal. A pontuação do teste é feita com base em protocolos pré-estabelecidos e padronizados. (SUNDERLAND, 1989).

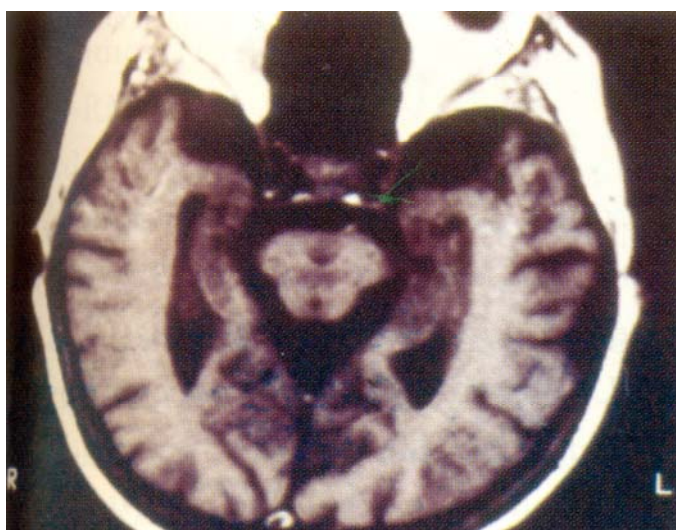
Ainda com relação ao Diagnóstico da DA, é necessário também a anamnese completa do paciente, somada à análise dos exames clínicos, para descartar relação com outros fatores que possam desencadear demências (hipertensão, diabetes, anemia, dislipidemia, etc).

Além disso, a aplicação de testes neuropatológicos ajudam a detectar não apenas a causa primária da demência, mas também anormalidades coexistentes que possam exacerbar as dificuldades do paciente.

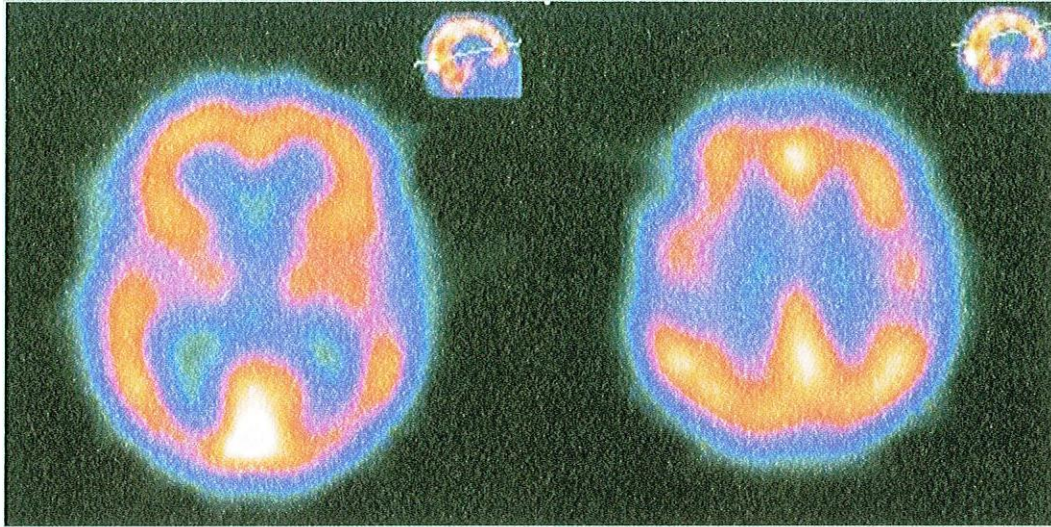
A análise da neuroimagem estrutural, como ressonância magnética ou tomografia computadorizada são ferramentas muito utilizadas no diagnóstico da Doença de Alzheimer (ver figuras 5 e 6). Além disso, O uso da neuroimagem funcional (como SPECT e PET) também pode ser útil em alguns casos. (ver figura 7).



**Fig. 5:** Ressonância Magnética em corte sagital mostrando importante atrofia cortical e difusa da fissura parieto-occipital. Diagnóstico de DA confirmado por necropsia. (BRITO-MARQUES, 2006).



**Fig. 6:** Ressonância Magnética em corte axial mostrando alargamento da fissura coroídea-hopocampal e atrofia têmporo-occipital bilateral. Diagnóstico de DA também confirmado por necropsia. (BRITO-MARQUES, 2006).

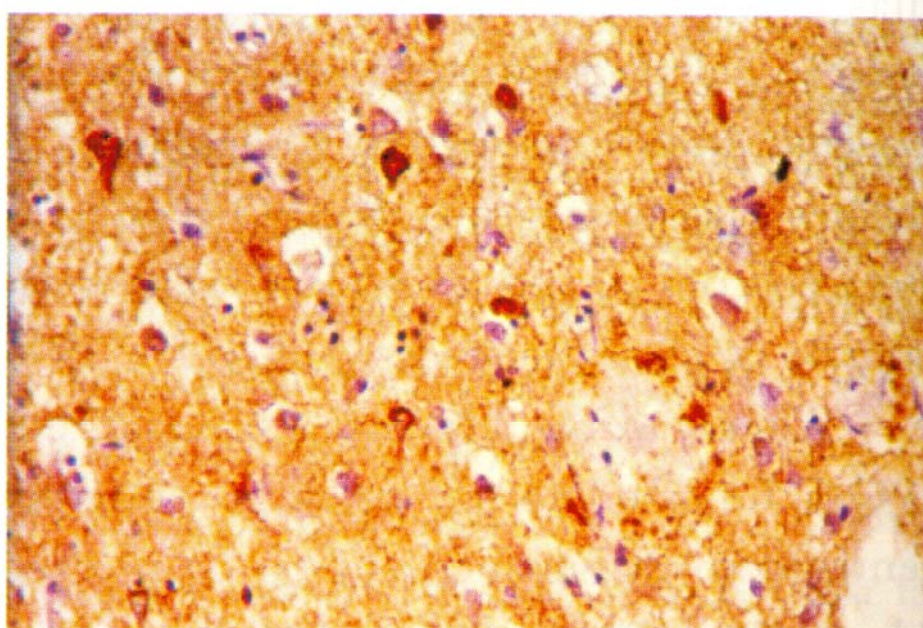


**Fig. 7:** Imagem SPECT de um paciente com DA, mostrando hiperfusão nos lobos temporais e parietais. (Imagem de Bruno Galafassi Ghini, CDI, Goiânia, em FORLENZA & CARAMELLI, 2000).

Atualmente já é possível detectar em exames de líquido de indivíduos que apresentam declínio de memória, bioindicadores da Doença de Alzheimer, tais como: redução do peptídeo amilóide, aumento da proteína Tau, bem como fatores que indiquem uma redução no volume hipocampal.

### 2.2.3. Neuropatologia

A doença caracteriza-se por um diagnóstico clínico e patológico combinado, que só pode ser atingido de forma definitiva quando um paciente satisfaz os critérios clínicos e apresenta na biópsia cerebral ou exame post mortem as alterações histológicas da doença: formação das inúmeras placas senis e emaranhados neurofibrilares (FORLENZA & CARAMELLI, 2000). (ver figuras 8, 9 e 10).



**Fig. 8:** Presença de emaranhados neurofibrilares e placas senis não coradas na região central composta por  $\beta$  amilóide. Observam-se neurônios mortos na periferia das placas. Ubiquitina 100 X. (BRITO-MARQUES, 2006).



**Fig. 9 (a)**

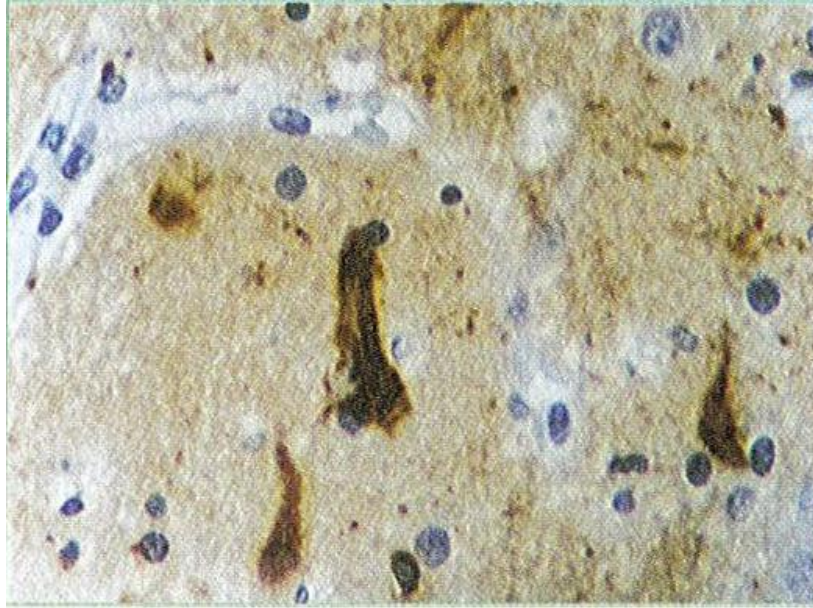


Fig. 9 (b)

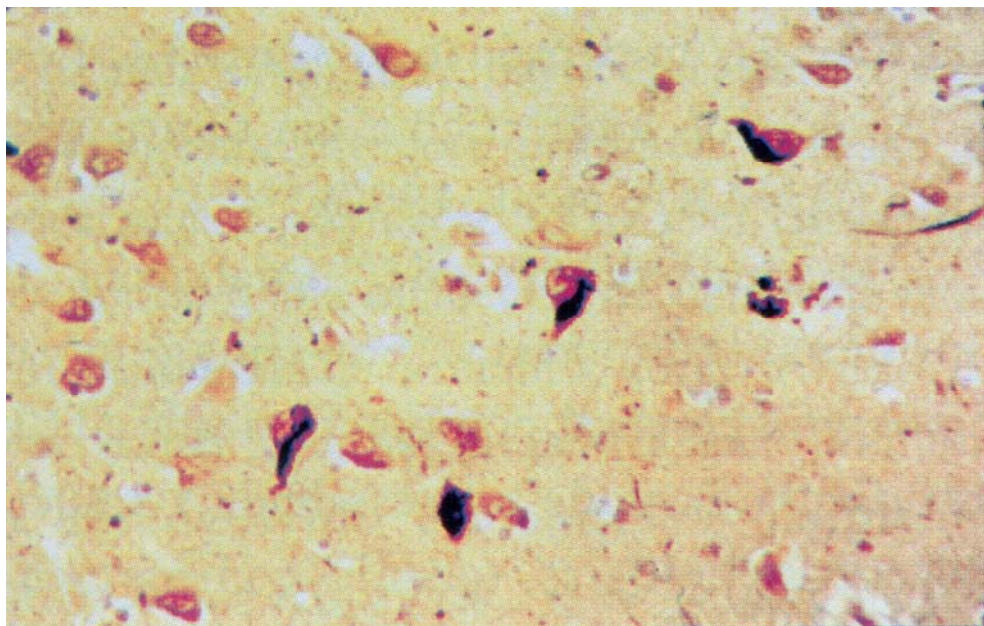
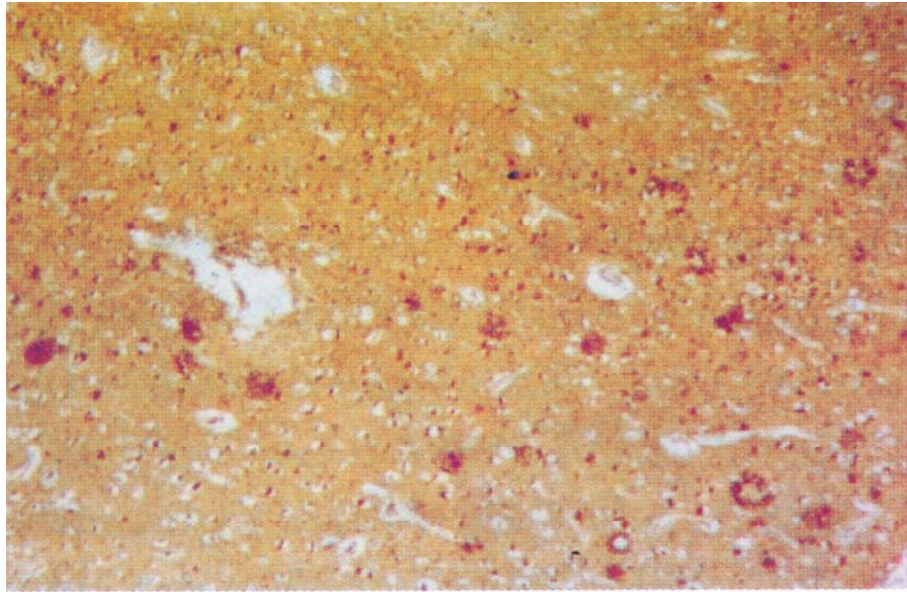


Fig. 9 (c)

**Fig. 9:** Emaranhados neurofibrilares (a) em córtex frontal Bielschowsky technique x200 (FORLENZA & CARAMELLI, 2000). (b) Emaranhado neurofibrilar mostrando positividade para Tau. x400 (FORLENZA E CARAMELLI, 2000). (c) vários emaranhados neurofibrilares espalhados no neocórtex de paciente com DA. (BRITOMARQUES, 2006).





**Fig. 10 (a)**



**Fig. 10 (b)**

**Fig. 10:** Presença de placas senis **(a)** distribuídas pelo neocórtex de paciente com DA (BRITO-MARQUES, 2006). **(b)** em córtex frontal Bielschowsky technique x40 (FORLENZA e CARAMELLI, 2000).

As placas senis, também chamadas placas senis difusas ou placas neuríticas, são formadas por ser um processo externo ao neurônio, no qual a proteína  $\beta$

amilóide envolve a célula neural e provoca a sua morte. Já a formação dos emaranhados neurofibrilares é devida à hiperfosforilação da proteína Tau, formando filamentos helicoidais pareados dentro do neurônio, com desorganização da citoarquitetura dos túbulos neurais. Esse processo é interno ao neurônio, e também provoca a sua morte. É provável que distúrbios no citoesqueleto pela formação dos emaranhados prejudiquem o transporte de proteínas ao longo dos axônios até o terminal nervoso e, assim, comprometam a função e viabilidade dos neurônios.

## **2.3. Memória**

### **2.3.1. Caracterização**

O aprendizado e a memória são fundamentais para a existência humana. A capacidade de adquirir novos conhecimentos acerca do mundo só é possível porque as experiências pelas quais passamos modificam nossos encéfalos. Dessa forma, quando aprendemos algo, é possível mantermos o novo conhecimento em nossa memória por um tempo bastante longo. Isso é possível porque alguns aspectos dessas modificações persistem em nosso encéfalo. Posteriormente, podemos atuar sobre o conhecimento armazenado na memória, agindo e pensando de novas maneiras (IZQUIERDO, 2002).

A memória é o meio pelo qual nós mantemos e acessamos informações de experiências passadas para usá-las no presente (TULVING & CRAIK, 2000). A memorização de conhecimentos e informações torna-se possível devido aos processos de aquisição, formação, conservação e evocação. Entende-se por aquisição o processo de aprendizagem de conhecimentos e novas informações e por evocação a recordação, lembrança ou recuperação daquilo que gravamos, ou seja, do que foi aprendido.

A visão mais recente que temos a respeito da memória é de que ela é amplamente distribuída, e que diferentes áreas são responsáveis por armazenar aspectos distintos da mesma, com pouca redundância ou duplicação de função entre essas áreas. Regiões específicas do encéfalo apresentam funções especializadas e, cada uma delas contribui de um modo diferente para o armazenamento de memórias completas.

O córtex cerebral é dividido em quatro regiões principais ou lobos: o lobo frontal (envolvido com o planejamento e movimento voluntário), o lobo parietal (sensações da superfície corporal e com a percepção espacial), o lobo occipital (visão) e o lobo temporal (audição, percepção visual e a memória).

Estudos com o paciente HM, que sofria de epilepsia e cuja superfície interna do lobo temporal do cérebro foi removida em ambos os lados, incluindo o hipocampo, permitiu uma conclusão importante sobre a memória: a capacidade de adquirir novas memórias é uma função cerebral distinta, localizada na porção mesial dos lobos temporais do cérebro e separável de outras capacidades cognitivas ou de percepção. Assim sendo, o encéfalo precisa separar, em certo grau, funções intelectuais e de percepção da capacidade de armazenar na memória os registros que normalmente resultam de uma tarefa intelectual ou perceptiva.

### **2.3.2. Os Tipos de Memória**

A memória pode ser classificada em vários tipos. Um tipo bastante importante de memória é a memória de trabalho. Esse tipo de memória tem por função manter durante alguns segundos a informação que está sendo processada no momento. A memória de trabalho não deixa traços e não produz arquivos, sendo processada fundamentalmente pelo córtex pré-frontal. O córtex pré-frontal atua por meio de trocas de informações através de suas conexões com o córtex entorrinal, parietal superior e cíngulo anterior e com o hipocampo (IZQUIERDO, 2002).

A memória de trabalho guarda a porção mais recente ativada da memória de longo prazo e movimenta esses elementos para dentro e para fora da memória temporária (DOSHER, 2003). Para que o nosso raciocínio funcione, é fundamental que esse tipo de memória esteja intacto.

Outros dois tipos de memórias bastante importantes são as declarativas (ou explícitas) e as procedurais (ou implícitas). As memórias declarativas são responsáveis pelo registro de fatos, conhecimentos ou eventos. Dentre elas, são denominadas episódicas as memórias referentes a eventos aos quais assistimos ou dos quais participamos e semânticas as memórias dos conhecimentos (aulas que assistimos, conteúdos, etc). Já as memórias de capacidades ou habilidades motoras ou sensoriais são denominadas memórias de procedimentos.

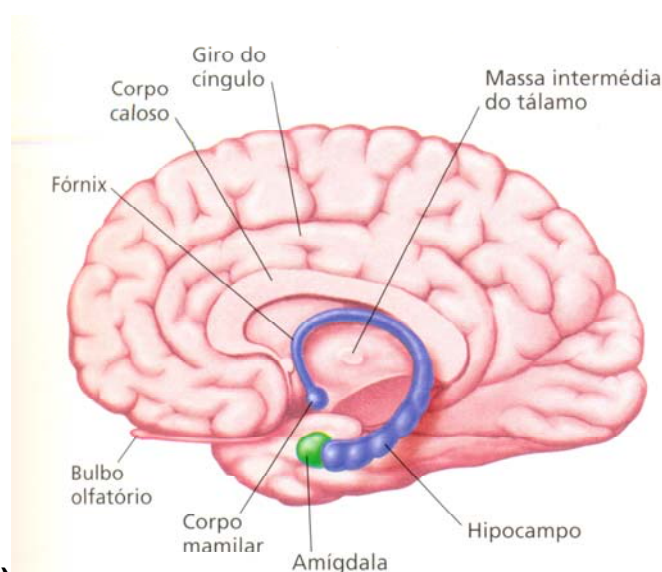
Ambos os tipos de memórias (declarativas e de procedimentos) podem ser divididos em explícitas, que são adquiridas com plena intervenção da consciência e implícitas, adquiridas de maneira inconsciente.

As principais estruturas nervosas responsáveis pelas memórias episódicas e semânticas são o hipocampo e o córtex entorrinal (localizados no lobo temporal). Ambas possuem associação com o córtex cingulado e o córtex parietal. Na Doença de Alzheimer as primeiras áreas a sofrerem degeneração são o córtex entorrinal e hipocampo e mais tarde o córtex pré-frontal e outros (IZQUIERDO, 2002).

Ainda segundo IZQUIERDO (2002), as principais regiões moduladoras da formação de memórias declarativas são a área basolateral do núcleo amigdalino e a substância negra, o locus ceruleus, os núcleos da rafe e o núcleo basal de Meynert. Além disso, os axônios dos neurônios localizados nessas regiões atingem o hipocampo, a amígdala e os córtices entorrinal, cingulado e parietal.

As memórias de procedimento ou implícitas envolvem o núcleo caudato (inervado pela substância nigra) e o cerebelo, podendo utilizar também o hipocampo e córtex entorrinal.

O hipocampo e áreas associadas (giro denteado, giro para-hipocampal e córtex-entorrinal) estão situados na região do prosencéfalo ao longo da superfície medial ventral do lobo temporal. Pode ser subdividido em zonas referidas como áreas CA (cornu ammonis), divididas com base nas diferenças de morfologia celular, conectividade e desenvolvimento em áreas CA1, CA2, CA3 e CA4. (Ver figura 11).



**Fig. 11 (a)**



**Fig. 11 (b)**

**Fig. 11:** Hipocampo **(a)** Anatomia da formação hipocampal. O hipocampo está localizado na face inferior e medial do lobo temporal. **(b)** Corte histológico de secção transversal do Hipocampo. O giro denteado (GD), o córtex entorrinal (CE), e o subículo (S) podem ser vistos, assim como as células das áreas CA. O pré-subículo (PrS) e o para-subículo (PaS) também estão marcados. (Ilustrações de David Amaral, em ERHART, 1986).

### 3. OBJETIVO

Este Trabalho de Conclusão de Curso tem como objetivo compreender aspectos neurobiológicos da Doença de Alzheimer por meio de um levantamento bibliográfico sobre o assunto.

Os déficits mais característicos da DA envolvem a memória episódica, refletindo o prejuízo funcional nas áreas cerebrais mais susceptíveis à patologia da DA, que é a porção mesial do lobo temporal (onde estão localizados o hipocampo e o córtex entorrinal). Na medida em que há progressão para outras regiões cerebrais, os sintomas passam a envolver outros déficits cognitivos, sociais e comportamentais.

Pacientes com DA possuem baixo desempenho em tarefas que envolvem nomeação, fluência verbal e uso correto de sentenças e vocabulários, procedimentos utilizados para formar a memória semântica. (ABREU et al, 2005). Desse modo, ações para realizar atividades cotidianas estariam comprometidas por esquecimento ou por déficit no próprio conceito da ação em si (GROSSMAN et al.,1997).

Falhas de memória resultantes do processo neurodegenerativo da DA podem ainda resultar na “incapacidade em iniciar uma seqüência de ações que são demandadas pelo ambiente e que estão fortemente relacionadas, com atividades da vida cotidiana, e autonomia própria do sujeito.” (ABREU et al, 2005).

Dessa forma, segundo ABREU et al (2005), a memória possui relação direta com atividades que afetam a autonomia do indivíduo, uma vez que possui função central nos processos cognitivos.

Uma vez que o principal sintoma inicial da DA é a perda de memória, torna-se importante a compreensão da neurobiologia envolvida nos processos de sua deterioração.

#### 4. MATERIAL E MÉTODO

Neste trabalho, foi feita uma revisão de importantes aspectos associados às bases neurobiológicas da Doença de Alzheimer, por meio de um levantamento bibliográfico sobre o assunto, com ênfase na degeneração da memória na doença.

Estudos têm descrito que os componentes neurobiológicos que processam a memória e dos elementos que, na Doença de Alzheimer, determinam a degeneração das estruturas a ela ligadas.

Foram selecionados trabalhos que descrevem os mecanismos envolvidos na formação das placas amilóides e dos emaranhados neurofibrilares, bem como os principais componentes responsáveis pela formação das mesmas.

Foi dada ênfase nos estudos sobre a degeneração cerebral na Doença de Alzheimer, em especial nas áreas responsáveis pela memória, como o hipocampo e o córtex entorrinal.

Finalmente, foram selecionados os trabalhos onde são discutidas as implicações que a neuropatologia característica da doença possui na neurodegeneração da memória e demais funções cognitivas relacionadas.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### A Memória na Doença de Alzheimer

WELSH e colaboradores (1992) sugerem que a progressão do déficit de linguagem e visuoespacial (observado com a aplicação de testes padronizados durante avaliação neuropsicológica) é mais linear durante o curso da Doença de Alzheimer, enquanto as habilidades de memória tentem a deteriorar para um “efeito solo” precoce, que ocorre quando os escores são muito baixos e já não permitem observar uma mudança evolutiva.

Estudos em pacientes com quadros leves a moderados da DA demonstram perda significativa na memória de trabalho (SULLIVAN e col., 1986), e parecem piorar o seu desempenho quando uma tarefa distratora é introduzida (MORRIS & KOPELMAN, 1986).

O déficit de aprendizado pode ser observado em tarefas como apresentação de uma lista de palavras para ser evocada após sua leitura. Welsh e col. (1992) observaram que durante tal tarefa, pacientes com um leve grau de demência já apresentavam prejuízo na sua realização. Além disso, segundo ESLINGER & DAMASIO (1986), quando apresentada uma lista de reconhecimento em que palavras já lidas estão no meio de palavras novas (sendo oferecidas pistas), ocorre também desempenho rebaixado. Os pacientes ainda apresentam respostas falso-positivas, reconhecendo palavras novas como já aprendidas anteriormente.

Além disso, pacientes com DA parecem não se beneficiar de associações semânticas (HERLITZ & VIITANEM, 1991). Tal fato sugere um comprometimento precoce na tarefa de fluência verbal por categorias, relacionada à memória semântica, com progressão para um pior desempenho evolutivo (MARTIN e FEDIO, 1983; MONSCH e col., 1992). Segundo HODGES e col. (1993) o reconhecimento de faces famosas também está prejudicado e piora conforme a doença vai progredindo.

Na Doença de Alzheimer, os processos de aprendizado e evocação são comprometidos de maneira precoce, com diminuição na aquisição de novas informações, com piora progressiva até que não haja mais nenhum aprendizado novo. Com relação à perda de memória dos pacientes com Doença de Alzheimer



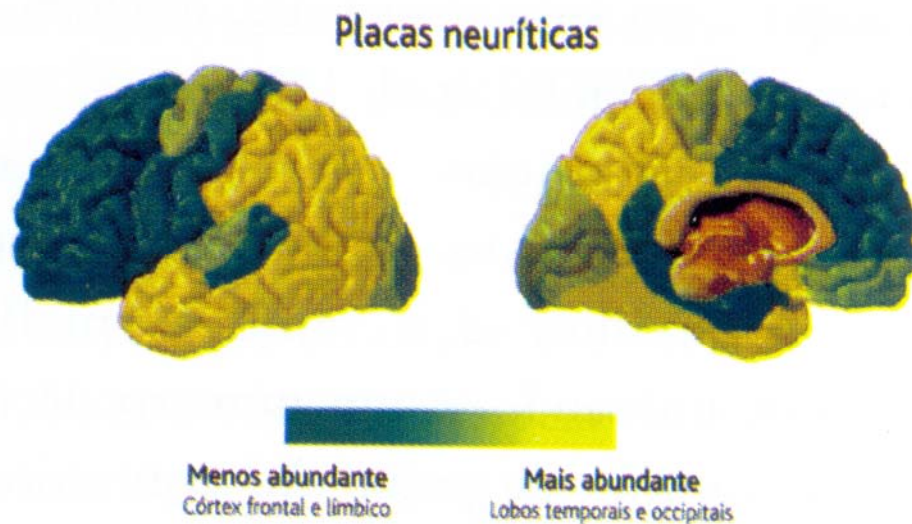
leve à moderada, deve-se levar em conta o gradiente temporal, com a memória para fatos recente mais comprometida do que a memória remota. Porém, durante a evolução da doença, esse gradiente é perdido e a perda da memória tende a ser global.

Em um estudo feito por DeLEON e colaboradores (1993), que examinaram as alterações atróficas (lesões) no hipocampo de idosos não demenciados por análise de Tomografia Computadorizada, os autores foram capazes de prever o risco para um futuro desenvolvimento da DA. Assim, tais lesões representaram sinais de envolvimento cerebral mais difuso e déficits cognitivos globais. JACK e col. (1992) verificaram que a relação hipocampal continuou a significar um discriminante sensível entre controles normais e estágios progressivos da DA, mostrando que o hipocampo continua a se alterar no curso da doença. Assim, os achados das pesquisas com Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada tem mostrado uma relação entre as alterações atróficas do hipocampo e as alterações no estado cognitivo global e desempenho de memória em indivíduos considerados de risco para o desenvolvimento da DA.

## 6. CONCLUSÕES

Como foi visto anteriormente, a Doença de Alzheimer é causada por uma neurodegeneração progressiva e persistente, onde lesões cerebrais específicas levam a morte de neurônios e sinapses. Essas lesões são provocadas pela neuropatologia específica da DA: as placas senis e os emaranhados neurofibrilares.

Essas placas e emaranhados acometem principalmente as camadas piramidais do córtex cerebral e são responsáveis por degenerações sinápticas intensas, tanto em nível hipocampal quanto neocortical (BRAAK & BRAAK, 1991). À medida que os neurônios morrem, são perdidos sinais de entrada sinápticos em regiões do encéfalo que são críticas para a função cognitiva e de memória normal. (ver figura 12).



**Fig. 12 (a)**

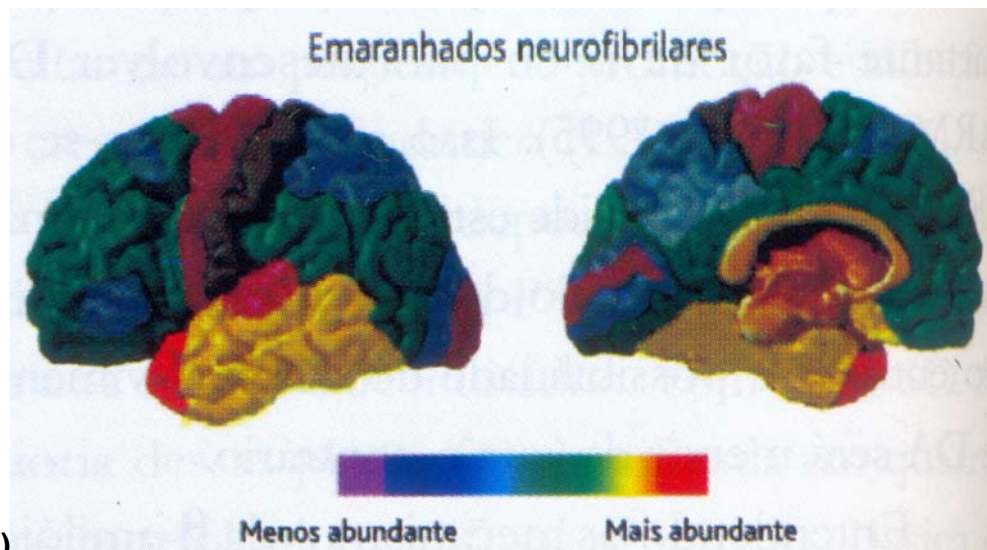
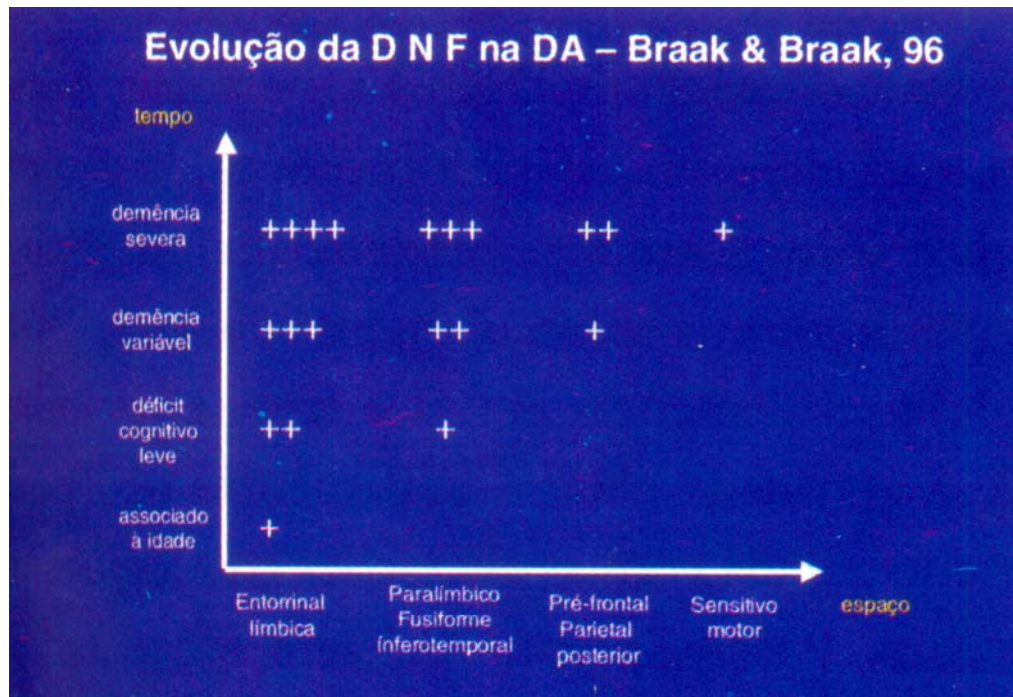


Fig. 12 (b)

**Fig. 12 (a)** Distribuição das placas senis pelo córtex cerebral. Acúmulo de placas mais abundante em áreas responsáveis pela memória e outras funções cognitivas. Menor abundância em áreas relativas ao córtex sensitivo-motor. **Fig. 13 (b):** Distribuição dos emaranhados neurofibrilares pelo córtex cerebral. Os emaranhados neurofibrilares são mais abundantes na região do uncus, na porção mesial do lobo temporal e na parte inferior do lobo frontal, giro do cíngulo e outras regiões (Ilustrações de J. Felix. Laboratory of Neuroimaging, UCLA. School of Medicine, em BRITO-MARQUES, 2006).

Sabemos que, na Doença de Alzheimer, a memória tem destaque com relação ao acometimento da cognição, apesar de outros aspectos cognitivos também serem afetados durante a manifestação da doença. (ABREU et al, 2005).

A DA é caracterizada pelo déficit na memória episódica de longo termo (devido à baixa performance na evocação) e na memória de curto prazo que pode estar relacionada com a gravidade do quadro. Sendo assim, as primeiras áreas a sofrerem degeneração na DA são o córtex entorrinal e o hipocampo e, mais tarde, o córtex pré-frontal e outros (IZQUIERDO, 2002) (ver figura 13).

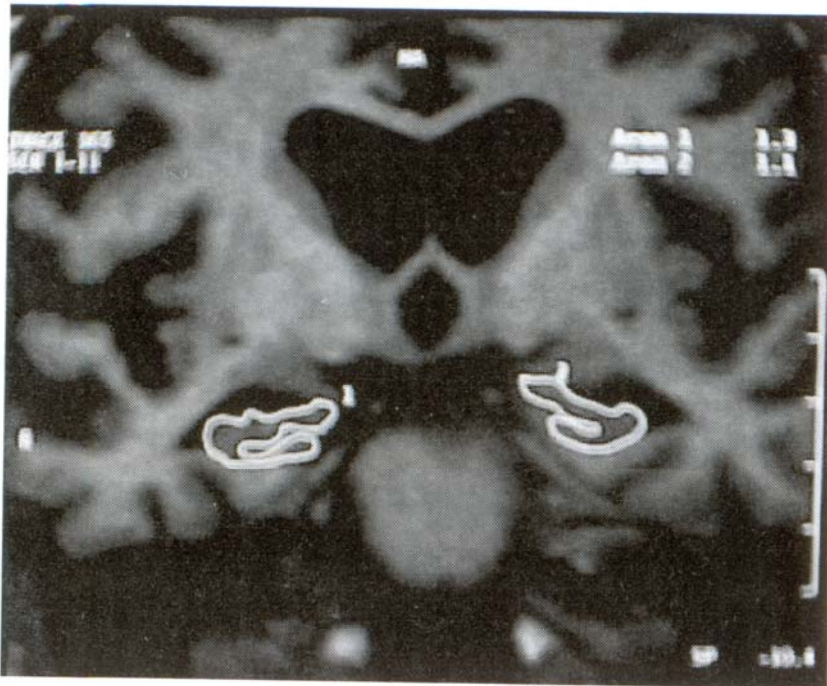


**Fig. 13:** Gráfico mostrando as principais áreas acometidas pelos emaranhados neurofibrilares (DNF – degeneração neurofibrilar) durante a evolução da gravidade do quadro clínico de Doença de Alzheimer (BRAAK E BRAAK, 1996).

Ainda segundo IZQUIERDO (2002), no estágio avançado da DA ou da Doença de Parkinson, é possível ainda observar falhas notórias da memória de procedimentos, com lesões na substância nigra e núcleo caudato, que se encarregam do controle motor.

Sabe-se que a formação hipocampal é um dos alvos iniciais da Doença de Alzheimer, assim como também é um sítio de perda celular no envelhecimento normal. Porém, o padrão de morte celular no envelhecimento é bastante diferente daquele observado na doença de Alzheimer. A perda celular característica do declínio de memória relacionada com a idade ocorre no giro denteado e no subículo, (região do circuito de saída do sistema hipocampal), e não no córtex entorrinal e na região CA1 do próprio hipocampo, como ocorre na DA. (SQUIRE & KANDEL, 2003).

O Hipocampo, estrutura importante nas funções de memória, é vulnerável à deposição de emaranhados neurofibrilares, aspecto característico da DA (BRAAK & BRAAK, 1991). Situado na porção medial do lobo temporal, o hipocampo faz protrusão no interior do corno inferior lateral (DUVERNOY, 1998). Pode ser facilmente identificado pelas técnicas de Tomografia Computadorizada e Ressonância Magnética devido a três de seus lados estarem circundados por líquido cefalorraquidiano. (ver figuras 14 e 15).



**Fig. 14:** Ressonância Magnética mostrando uma importante atrofia dos lobos temporais, uma dilatação ventricular e redução do volume dos hipocampos (em destaque), principalmente à esquerda. (BRITO-MARQUES, 2006).



**Fig. 15:** Ressonância Magnética mostrando importante atrofia dos lobos temporais, comprometendo a região parahipocampal e hipocampal (H), além de leve atrofia cerebelar. (Adaptado de BRITO-MARQUES, 2006).

Como característica primária e de ocorrência precoce na DA, temos déficits na memória declarativa (memória para informações novas). Dessa forma, torna-se importante a relação entre a função cerebral e a memória na doença. Segundo TURVING (1985), a memória declarativa parece estar associada à integridade das estruturas mesiais do lobo temporal, as quais apresentam também alterações precoces no curso da doença (BRAAK e BRAAK, 1991).

Na Doença de Alzheimer, temos como as principais regiões a apresentar uma significativa perda de células no início da doença, o córtex entorrinal (a região que fornece sinais de entrada para o hipocampo) e a região CA1 do hipocampo (SQUIRE & KANDEL, 2003).

Ainda segundo SQUIRE & KANDEL (2003), outro importante sítio de perda celular é o núcleo basal, região na base do encéfalo que contém uma grande população de neurônios colinérgicos. Esses neurônios são moduladores e se projetam amplamente ao córtex, cuja perda pode prejudicar a atenção e outras funções mentais superiores.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, I. D.; FORLENZA, O. V.; BARROS, H. L.; **Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia**; Rev. Psiq. Clín. 32 (3): 131-136, 2005.

BRAAK, H.; BRAAK, E.; **Neuropathological Staging of Alzheimer: Related Changes.**; Acta Neuropathol 82: 239-59, 1991.

BRAAK, H.; BRAAK, E.; **Evolution of Neuropathology of Alzheimer's Disease.**; Acta Neurol. Scand. Suppl., 165: 3-12, 1996).

BRITO-MARQUES, P. R. de. **A Arte de Conviver com a Doença de Alzheimer: as bases fisiopatológicas do diagnóstico ao tratamento.** Recife: Ed. Edupe, 2006.

BUSSE, E. W.; BLAZER, D. G. **Psiquiatria Geriátrica.** Porto Alegre: Artmed 1999..

CASSIRER, E. **Ensaio Sobre o Homem: Uma Introdução a uma Filosofia da Cultura Humana.** São Paulo: Martins Fontes, 1994.

CUMMININGS, J. L. et al. **Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities.** Neurology. 51(suppl1):2-17, 1998.

DeLEON, M J, et al. **The radiologic prediction of Alzheimer's disease: The atrophic hippocampal formation.** Amer J Neuroradiology 14:897-906, 1993.

DOSHER, B. **Working memory.** Encyclopedia of Cognitive Science. 4: 569-577, 2003.

DUVERNOY, H.; **The Human Hippocampus.** 2 ed. Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1998.

EBLY, E. M. et al. **Prevalence and types of dementia in the very old: results from de Canadian study of health and aging.** Neurology. 44: 1593-1, 1994.

ERHART, E. A. **Neuroanatomia Simplificada.** 6 ed. São Paulo: Roca, 1986;

ESLINGER, P. J.; DAMASIO, A. R. **Preserved motor learning in Alzheimer's disease: implications for anatomy and behavior.** J Neurosci. 6: 3006-3009, 1986.

FOLSTEIN, M.F.; FOLSTEIN, S.E. & McHUGH, P.R.; **"Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.** *J. Psychiatr. Res.* 12: 189-198, 1975.

FORLENZA, O. V.; CARAMELLI, P.; **Neuropsiquiatria geriátrica.** São Paulo: Atheneu, 2000.

GALLUCCI, N. J.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O. V. **Diagnóstico diferencial das demências;** *Rev. Psiq. Clín.* 32 (3); 119-130, 2005.

GAZZANIGA, M. S.; IVRY, R. B.; MANGUN, G.R. **Neurociência Cognitiva: a biologia da mente;** Ed. Artmed, Porto Alegre, 2006; 2ª Edição.

GIL, R.; **Neuropsicologia;** Ed Santos, 2002; 2ª Edição.

GROSSMAN, M. et al. **Lexical Acquisition in Probable Alzheimer's Disease.** *Brain and Language.* 60: 443-63, 1997.

HERLITZ, A.; VIITANEN, M.; **Semantic organization and verbal episodic memory in patients with mild and moderate Alzheimer's disease.** *J Clin Exp Neuropsychol.* 13: 559-574, 1991.

HERRERA, E. et al. **Epidemiologic survey of dementia in a community - dwelling Brazilian population.** *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 16:103-8, 2002.

HODGES, J. R.; SALMON, D. P.; BUTTERS, N.; **Recognition and naming of famous faces in Alzheimer's disease: a cognitive analysis.** *Neuropsychology* 1993; 31: 775-788.

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

IZQUIERDO, I. **A Arte do Esquecer:** cérebro, memória e esquecimento. Rio de Janeiro: Vieira e Lent, 2004.

JACK, C. R. et al. **MR-based hippocampal volumetry in the diagnosis of Alzheimer's disease.** *Neurol.* 42:183-188, 1992.



JORM, A. F. **The epidemiology of Alzheimer's disease and related disorders.** London: Shapman and Hall, 1990.

JORM, A. F.; KORTEN A. E.; HENDERSON A. S. **The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature.** Acta Psychiatrica Scandinavica; 76: 465-479, 1987.

KALACHE, A. Prefácio, In: Chaimowicz F. **Os idosos brasileiros no século XXI: demografia, saúde e sociedade.** Belo Horizonte: Postgraduate, 1998.

KANDEL, E. R.; SCHWARTTZ, J. H.; JESSELL, T. M.; **Fundamentos da neurociência e do comportamento,** Ed. Guanabara – Koogan, 2000

KATZMAN, R. **Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease.** Neurology. 43:13-20, 1993.

LOPES. M. A.; BOTTINO, C. M. C. **Prevalência de demência em diversas regiões do mundo:** Análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. Arq Neuropsiquiatr. 60:61-69, 2002.

MARTIN, A. & FEDIO, P. **Word production and comprehension in Alzheimer's disease:** the breakdown of semantic knowledge. Brain Lang 19: 124-141, 1983.

McKHANN, G. et al. **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease:** report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 34(7):939-44. Jul, 1984.

MONSCH, A. U. et al; **Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type.** Arch Neurol. 49:1253-1258, 1992.

MORRIS, R. G.; KOPELMAN, M. D. **The memory deficits in Alzheimer-type dementia.** Quart J Exp Psychol 38 A:575-602, 1986.

NITRINI, R.; **Diagnóstico de demência: avaliação clínica, neuropsicológica e através da tomografia computadorizada por emissão de fóton único.** Tese (livre-docência). Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1993.

SQUIRE, L. R.; KANDEL, E. R. **Memória: da mente às moléculas**. Porto Alegre: Artmed, 2003.

STERN, Y.; GURLAND, B.; TATEMACHI, T. K.; TANK, M. X.; WILDER, D.; MAYEUX, R.; **Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease**. JAMA 271:1004-1010, 1994.

SULLIVAN, E. V.; CORKIN, S.; GROWDON, J. H. **Verbal and nonverbal short-term memory in patients with Alzheimer's disease and in health elderly subjects**. Dev Neuropsychol. 2:387-400, 1986.

SUNDERLAND, T. et al. **Clock drawing in Alzheimer's Disease: A novel measure of dementia severity**. Journal of the American Geriatric Society. 37:725-729, 1989.

TULVING, E.; **How many memory systems are there?** American Psychologist. 40(4):385-398, 1985.

TULVING, E.; CRAIK, F. I. M.; **The Oxford handbook of memory**; New York: Oxford University Press, 2000.

WELSH, K. A.; BUTTERS, N.; HUGHES, J. **Detection and staging of dementia in Alzheimer's disease: use of neuropsychological measures developed for the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease**. Arch Neurol.: 49:488-452, 1992.

YUDOFKY, S. C.; HALES, R. E. **Neuropsiquiatria e Neurociências na Prática Clínica**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.