

DÉFICIT DE MEMÓRIA NA DOENÇA DE ALZHEIMER: CAUSAS E ESTRATÉGIAS PARA RETARDAR O PROCESSO

Kenia de Oliveira Bueno¹

Resumo. A Doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais comum dentre as demências que acometem os idosos e seu primeiro sinal clínico é a perda de memória. Este artigo tem como objetivo revisar aspectos relacionados à memória como seu conceito, sua classificação, as regiões anatómicas onde se processa e os aspectos teciduais correlacionados às alterações da DA. Ainda são revisadas estratégias não-farmacológicas que podem ser empregadas com a finalidade de retardar o processo de declínio cognitivo e de reforçar a memória remanescente, permitindo o aumento da qualidade de vida da pessoa com DA e de seu cuidador.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer. Perda de Memória. Intervenções não-farmacológicas.

MEMORY DEFICITS IN ALZHEIMER DISEASE: CAUSES AND STRATEGIES TO DECELERATE THE PROCESS

Abstract. Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease among the dementias that affect the elderly, and its first clinical sign is memory loss. The objective of this essay is to review aspects related to the concept of memory, to its classification and to the anatomical regions where

¹ Professora Assistente do Instituto Multidisciplinar em Saúde – *Campus Anísio Teixeira* – Universidade Federal da Bahia. Mestre em Biologia Celular.

tissues changes produced by AD occur. Besides, I shall review non-pharmacological strategies that may be employed in order to slow down the process of cognitive decline and help strengthen the remaining memory. This may improve the quality of life of people with AD as well as of their caregivers.

Keywords: Alzheimer Disease. Memory loss. Non-harmacological interventions.

INTRODUÇÃO

Uma decorrência do processo de envelhecimento populacional é o aumento significativo na prevalência de doenças crônico-degenerativas. Dentre elas, destacam-se as demências, sendo a mais comum a Doença de Alzheimer (LEMOS et al., 2006). A DA caracteriza-se por um declínio progressivo da memória e de outras funções corticais, como linguagem, conceito e julgamento (LUDERS; STORANI, 1996). Em geral, o primeiro aspecto clínico é a deficiência da memória recente, enquanto as lembranças remotas são preservadas até certo estágio da doença. Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram à medida em que a patologia evolui; dentre elas, a capacidade de fazer cálculos, as habilidades visuoespaciais e a capacidade de usar objetos comuns e ferramentas. O grau de vigília e a lucidez do paciente não são afetados até a doença estar muito avançada. A fraqueza motora também não é observada, embora as contraturas musculares sejam uma característica quase universal nos estágios avançados da patologia (LINDEBOOM; WEINSTEIN; 2004). Neste artigo, pretende-se descrever o que é a memória para indivíduos normais e suas alterações em pessoas portadoras de DA. Em seguida, são apresentadas algumas estratégias para prevenir o declínio e fortalecer a memória remanescente.

2 MEMÓRIA

Memória é a capacidade do sistema nervoso de adquirir e reter habilidades e conhecimentos de forma que se possa utilizar-se destes para planejamento e entendimento de novas vivências. Para Gazzaniga e Heatherton (2005), a memória pode ser entendida como um sistema de três estágios que envolve memória sensorial, memória de curto prazo e memória de longo prazo. Na *memória sensorial*, as informações são armazenadas em órgãos sensoriais; ela é ultrarrápida, ou seja, desaparece em segundos. A *memória de curto prazo* é um sistema de capacidade limitada, que mantém informações na consciência por um breve período de tempo. Já a *memória de longo prazo* é o armazenamento relativamente permanente das informações. A consolidação é a passagem da memória de curto prazo para a memória de longo prazo.

As evidências sugerem que cada memória é armazenada de forma difusa nas estruturas do cérebro que participaram de sua experiência original. As estruturas cerebrais que participam do armazenamento da memória são: *córtex rinal* (memória para reconhecimento de objetos), *hipocampo* (memória para localização espacial), *corpo amigdalóide* (memória emocional das experiências), *núcleo medial dorsal e prosencéfalo basal* (ainda pouco compreendidas), *córtex infero-temporal* (memória visual dos objetos) e *córtex pré-frontal* (memória para a ordem temporal dos eventos) (PINEL, 2005).

No tecido cerebral, as células nervosas participam do processo de memorização através da cons-

trução de sinapses, que são locais de comunicação entre dois neurônios, onde ocorre a transmissão do impulso nervoso de uma célula para outra. Quando uma informação é adquirida, novas sinapses são formadas, permitindo a edificação de circuitos neuronais que são evocados quando há lembrança desta informação. Andrade e Júnior (2005), em artigo de revisão sobre as implicações da plasticidade neuronal nos processos da memória e aprendizagem, concluíram que a aprendizagem e a memória requerem mecanismos neuronais, mediados principalmente pelas sinapses nervosas. Um pequeno estímulo pode determinar uma alteração persistente nos circuitos cerebrais e que podem permanecer por toda a vida, processo denominado plasticidade neuronal. Assim sendo, estímulos neuropsicológicos, eletrofisiológicos, farmacológicos, bem como a genética molecular alteram as sinapses nervosas, determinando alterações constantes nos circuitos cerebrais principalmente no hipocampo. Tais modificações permitem a adaptação constante das pessoas frente às demandas do meio ambiente e o meio interno, garantindo, assim, sua sobrevivência. Diante disso, é de se esperar que alterações patológicas nos tecidos cerebrais onde esses circuitos se formam levarão a dificuldades de adaptação do indivíduo e colocarão sua sobrevivência na dependência de um cuidador.

3 DOENÇA DE ALZHEIMER: DÉFICIT DE MEMÓRIA

Os idosos apresentam dificuldades em realizar tarefas de memória que exigem a capacidade de lidar com várias informações ao mesmo tempo. Tarefas em que a atenção é dividida também são consideradas difíceis. Essas são consideradas tarefas de curto prazo, e alguns pesquisadores acreditam que esses déficits refletem uma capacidade diminuída de armazenar múltiplas informações na memória de trabalho simultaneamente (SALTHOUSE, 1992).

Essa dificuldade de armazenamento de informações se deve a alterações em nível celular e molecular que ocorrem no cérebro durante o envelhecimento. Segundo Pittela (2006), essas alterações incluem redução do peso do encéfalo, estreitamento dos giros e alargamento dos sulcos cerebrais, redução da substância branca cerebral, aumento do volume dos ventrículos, redução do número de neurônios, redução da ramificação dendrítica, perda sináptica e formação de emaranhados neurofibrilares (EN) e de placas senis (PS). Retomando o trabalho de Andrade e Júnior (2005) sobre a plasticidade neuronal, podemos entender que estas alterações citadas por Pittela provocam também alterações nos circuitos neuronais e, portanto, na plasticidade neuronal, prejudicando os processos de aprendizagem e memória.

Os pacientes com DA apresentam as mesmas alterações macroscópicas e histológicas que ocorrem no envelhecimento cerebral em indivíduos saudáveis. A grande diferença entre o envelhecimento normal e a DA é que a intensidade destes eventos é maior na

DA. Entretanto, a maioria dos textos que tratam desta doença enfatizam apenas a formação de *EN* e de *PS* como eventos histológicos, por serem os mais importantes no estabelecimento do diagnóstico da doença.

As *placas senis* são pedaços de tecido cicatrizado, composto de neurônios em degeneração e pelo depósito da proteína β -amiloide (PINEL, 2005) que é produzida pela clivagem enzimática da PPA (proteína precursora do amiloide). Nas formas hereditárias da DA, há mutações que resultam na produção excessiva do peptídeo β -amiloide. O acúmulo deste peptídeo tem importância patogenética, porque forma depósitos fibrilares insolúveis de amiloide resistentes à degradação enzimática, sendo possivelmente neurotóxico (PITTELA, 2006). Além disso, as placas impedem a formação de sinapses entre os neurônios remanescentes, prejudicando o armazenamento de novas informações e destruindo os circuitos de memória existentes.

Os *emaranhados neurofibrilares* são formados por uma rede filamentosa compacta no citoplasma das células nervosas. A proteína Tau é o principal componente destes filamentos (MACCIONI et al., 2001). Estudos sugerem que a proteína quinase e fosfatase estão alteradas no cérebro de pacientes com DA, provocando a hiperfosforilação da Tau e formando os emaranhados neurofibrilares, uma marca neuropatológica em cérebros de pacientes com DA (CHUNG, 2009). A consequência da formação destes emaranhados neurofibrilares no citoplasma dos neurônios é a morte destes, causando perda de tecido cerebral e prejudicando os processos de memória.

Embora as alterações teciduais possam incidir so-

bre todo o cérebro do paciente com Alzheimer, elas são mais comuns no lobo temporal medial (córtex entorrinal, corpo amigdalóide e hipocampo), área relacionada com a memória, como visto anteriormente. Elas também são comuns no córtex temporal inferior, no córtex parietal posterior e no córtex pré-frontal, áreas que medeiam funções cognitivas complexas (PINEL, 2005).

Essas alterações cerebrais causadas pela DA produzem, além do déficit cognitivo, alterações no comportamento, como agressividade e ansiedade, que trazem grande sofrimento para os cuidadores destes pacientes. Desta forma, o tratamento da DA é imprescindível para melhorar a qualidade de vida tanto da pessoa portadora quanto do cuidador.

Segundo Machado (2006), as metas do tratamento da DA são: melhorar a qualidade de vida, maximizar o desempenho funcional dos pacientes e promover o mais alto grau de autonomia factível pelo maior tempo possível em cada um dos estágios da doença, ou seja, prover eficácia sustentada ao longo do tempo. O tratamento da DA inclui abordagens farmacológicas e não-farmacológicas. As estratégias não-farmacológicas para retardar o dano cerebral e potencializar a capacidade do tecido cerebral remanescente têm se mostrado aliadas ao tratamento farmacológico. Algumas destas estratégias são descritas a seguir.

4 ESTRATÉGIAS PARA POTENCIALIZAR A MEMÓRIA

A deterioração causada pela DA é irreversível até o momento, pois ainda não há tratamentos que possam revertê-la. Os tratamentos disponíveis atu-

almente visam à melhora cognitiva e a diminuição de sintomas comportamentais. Isso é alcançado por meio de medicação e técnicas cognitivas de reabilitação. Middleton e Yaffe (2009) classificam as estratégias para a prevenção de demências em sete grupos. São eles: tratamento da depressão, redução dos fatores de risco vasculares, cuidados com a dieta, convívio social, atividade física e atividade cognitiva. Essa forma de agrupamento foi utilizada também neste artigo para descrever estratégias para o cuidado com a memória na DA.

Tratamento da depressão: Evidências recentes sugerem uma forte relação entre depressão e DA. Um histórico de vida de depressão maior tem sido considerado como um fator de risco para desenvolvimento posterior da DA. As placas senis e os emaranhados neurofibrilares são mais pronunciados nos cérebros de pacientes com DA com depressão como comorbidade em comparação com pacientes com DA sem depressão. Por outro lado, os fenômenos neurodegenerativos têm sido observados em diferentes regiões do cérebro de pacientes com histórico de depressão. Pesquisas indicam que os mecanismos moleculares que sustentam a patogênese da depressão maior, tais como a inflamação crônica, a hiperativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e as alterações na sinalização de alguns neurotransmissores têm sido observadas tanto na depressão como na doença de Alzheimer (CARACI et al., 2009).

A depressão está ainda associada a elevados níveis de cortisol, o que pode danificar diretamente o hipocampo e aumentar o risco de demência. As pes-

soas com depressão têm aumentado a deposição da proteína a amiloide formando as placas senis (BUTTERS et al., 2008). Os transtornos afetivos são uma das principais causas de hospitalização entre mulheres e homens com mais de cinquenta anos. Anualmente, cerca de 100 milhões de pessoas em todo o mundo revelam sintomas de depressão. Embora os sinais mais visíveis dessa doença se restrinjam à esfera emocional, eles também podem influenciar significativamente o funcionamento cognitivo. A deterioração do funcionamento cognitivo pode estar relacionada a diversos aspectos: percepção, atenção, memória (de curto e de longo prazos), funções executivas, fluência verbal, velocidade psico-motora e coordenação visual-espacial. Diferenciar os sintomas da depressão dos sintomas de demência é uma questão essencial. Exames neuropsicológicos entre os pacientes depressivos têm de ser realizados antes e após o tratamento, quando os sintomas são resolvidos (TALAROWSKA et al., 2009).

Redução dos fatores de risco vasculares: Fatores de risco tais como hipertensão, dislipidemia, diabetes e obesidade parecem aumentar o risco do surgimento de demências em idosos por causarem danos ao tecido cerebral tais como estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial (MIDDLETON; YAFFE, 2009). Diante deste fato, é importante que pacientes que apresentam esses fatores de risco sejam orientados e motivados à adesão ao tratamento, seja ele através do uso de medicamentos ou de mudanças de comportamento como as que seguem.

Cuidados com a dieta: Os fatores de risco vasculares citados acima são controlados através de dieta, o que

nos leva a pensar que o controle da dieta é importante para diminuir o risco de demências. Estudos revelam que o estresse oxidativo contribui para a DA. Duron e Hanon (2008) relataram que o dano a células endoteliais dos vasos sanguíneos cerebrais gera um estresse oxidativo com aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica para proteínas, levando à acumulação da β -amiloide. Devido a essa relação de estresse oxidativo e demência, pesquisadores têm trabalhado com a hipótese de que alimentos antioxidantes podem retardar o déficit cognitivo e diminuir o risco para demências. Segundo Head (2009), o tratamento com antioxidantes é benéfico para a promoção da saúde durante o envelhecimento cerebral e para a redução do risco de doenças neurodegenerativas. Em seu trabalho de revisão, ainda descreve uma variedade de antioxidantes derivados dos alimentos. Como exemplo de antioxidantes encontra-se a vitamina E, que é encontrada em altas concentrações nas nozes e nos óleos, a vitamina C, que é encontrada em altas concentrações em frutas, e o beta-caroteno, que é encontrado em certos vegetais. Além de minerais tais como selênio, cobre, zinco e manganês, que são importantes enzimas que realizam a desintoxicação dos radicais livres no tecido nervoso.

Convívio social: Estudos revelam que pessoas com uma rede social limitada e com um baixo convívio social estão mais propensas a desenvolvimento de demências. Segundo Fratiglioni e Wang (2007), um conjunto considerável de pesquisas biológicas tem documentado que atividades como a educação, a complexidade do trabalho, a rede social e de lazer podem contribuir para a formação de reserva cerebral.

Esta reserva é a capacidade do tecido nervoso de tolerar as mudanças relacionadas à idade e às doenças, sem desenvolver sintomas ou sinais clínicos, permitindo que a função cognitiva seja mantida na velhice (PAILLARD et al., 2009). As atividades de lazer com todos os três componentes - físico, mental e social - parecem ter o efeito benéfico atrasando o início da demência por cinco anos, reduzindo para metade a prevalência da demência e diminuindo substancialmente o número de casos de demência na sociedade. Um estilo de vida ativo pode proteger idosos contra a demência e, quanto maior o nível de envolvimento, mais forte será a proteção (PAILLARD et al., 2009).

Atividade física: A atividade física exerce efeitos marcantes na morfologia neuronal do hipocampo. Essas mudanças estruturais podem contribuir para a potencialização da função cognitiva através da sinaptogênese aumentada e melhora da função do hipocampo (STRANAHAN et al., 2007). O treinamento físico promove extensas alterações cardiovasculares e mecanismos adaptativos, tanto na vasculatura periférica e cerebral, como na melhoria do fluxo de sangue do órgão, na indução de vias antioxidantes e na angiogênese reforçada e regeneração vascular. Estudos clínicos demonstraram uma redução da morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares entre os indivíduos que o exerçam. No entanto, evidências de grandes ensaios clínicos recentes também sugerem uma redução substancial do risco de demência - particularmente em relação à doença de Alzheimer (DA) - com o exercício regular. O aumento da neurogênese (formação de novos neurônios) e a melhoria da plasti-

cidade sináptica têm sido implicados nesse efeito benéfico (LANGE-ASSCHENFELDT; KOJDA, 2008).

Atividade Cognitiva: Evidências da literatura mostram que o treino da memória em pacientes com DA, de leve a moderada, produz resultados promissores, pois esse tipo de tratamento promove melhora da memória explícita e se estende para habilidades funcionais temporariamente (AVILA, 2003). Finkel et al. (2009) analisaram a complexidade ocupacional das pessoas e os dados levantados foram correlacionados com o desempenho cognitivo destas. Eles observaram que indivíduos que realizam trabalhos mais complexos demonstraram desempenho superior à média verbal, espacial e fatores de velocidade. Outros estudos mostraram que pessoas que se dedicam a atividades de estimulação mental tais como aprendizado de novas habilidades, leitura ou jogos na idade jovem e na velhice têm menos propensão a desenvolver demência, comparado com aqueles que não desenvolveram essas atividades (CARLSON et al., 2008; FRATIGLIONI; WANG; 2007).

As estratégias citadas neste artigo representam o que é encontrado com mais frequência na literatura científica. Ainda é necessário considerar que este artigo não aborda o tratamento farmacológico da DA, que tem sido um grande aliado na luta contra a progressão da doença.

Por fim, é importante ressaltar que muito se tem pesquisado sobre as bases moleculares da DA. Desejamos que, no futuro, sejam descobertas intervenções, farmacológicas ou não, que paralitem o desenvolvimento da DA, trazendo grande alívio para os portadores e seus cuidadores, que tanto sofrem com esse mal.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, A. L. M.; L. JUNIOR A. A plasticidade neural e suas implicações nos processos de memória e aprendizagem. **RUBS**, Curitiba, v. 1, n. 3, p.12-16, abr./jun. 2005.

AVILA, R. Resultados da reabilitação neuropsicológica em paciente com doença de Alzheimer leve. **Rev. psiquiatr. clín.**, v. 30, n. 4, p. 139-146. ISSN 0101-6083. 2003.

BUTTERS et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and demência. **Dialogues Clin. Neurosci.**, 10 (3): 345-357. 2008.

CARACI, F. et al. Depression and Alzheimer's disease: Neurobiological links and common pharmacological targets. **Eur J Pharmacol.** Oct. 17. 2009.

CARLSON, M. C. et al. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs. *Alzheimers Dement.* Sep;4(5):324-31. 2008. MIDDLETON, L. E.; YAFFE K. Promising Strategies for the Prevention of Dementia. **Arch. Neurol.**, v. 66 (n. 10), oct., 2009.

CHUNG, SUL-HEE. Aberrant phosphorylation in the pathogenesis of Alzheimer's Disease. **BMB Reports.** 42(8) p. 467-474. 2009.

DURON, E; HANON, O. Vascular risk factors, cognitive decline, and demência. **Vasc Health Risk Manag.**; 4 (2):363-381. 2008.

- FINKEL, D. et al. The role of occupational complexity in trajectories of cognitive aging before and after retirement. **Psychol Aging**, Sep.; 24(3):563-73. 2009.
- FRATIGLIONI, L.; WANG, H. X. **Brain reserve hypothesis in dementia**. J Alzheimers Dis. Aug;12(1):11-22. 2007.
- GAZZANIGA, M. S.; HEATHERTON, T. F. Ciência Psicológica: Mente, cérebro e comportamento. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- HEAD et al. Oxidative damage and cognitive dysfunction: antioxidant treatments to promote healthy brain aging. **Vet. Clin.**, North Am Small Anim Pract. January; 38(1): 167-vi. 2008.
- LANGE-ASSCHENFELDT, C.; KOJDA, G. **Alzheimer's disease, cerebrovascular dysfunction and the benefits of exercise**: from vessels to neurons. Exp Gerontol;43:499-504. 2008.
- LEMOS, N. D. et al. Cuidando do paciente com Alzheimer: o impacto da doença no cuidador. **Saúde e Sociedade**, v. 15, n. 3, p. 170-179. 2006.
- LINDEBOOM, J.; WEINSTEIN, H. Neuropsychology of cognitive ageing, minimal cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular cognitive impairment. **Eur. J. Pharmacol**, 490(1-3):83-6, 2004.
- LUDERS, S. L. A.; STORANI, M. S. B. Demência: impacto para a família e a sociedade. In: PAPALÉO NETTO, M. **Gerontologia**. 1. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1996. p. 147-157.

MACCIONI, R. B. et al. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. **Arch. Med. Res.**, Sep.-Oct.; 32(5):367-81.2001.

MACHADO, J. C. B. Doença de Alzheimer. In: FREITAS, E. V. et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

MIDDLETON, L. E.; YAFFE, K. Promising Strategies for the Prevention of Dementia. **Arch. Neurol.**, v. 66, n. 10, Oct., 2009.

PAILLARD, B. S. et al. Leisure activities in late life in relation to dementia risk: principal component analysis. **Dement Geriatr Cogn Disord**. 2009; 28(2):136-44. Aug 18. 2009.

PINEL, J. P. J. **Biopsicologia**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

PITTELLA, J. E. H. Neuropatologia da Doença de Alzheimer e da Demência Vascular. In: FREITAS, E. V. et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SALTHOUSE, T. The information-processing perspective on cognitive aging. In: STERNBERG, R.; BERG, C. **Intellectual development**. Cambridge, MA: Cambridge University Press, 1992.

STRANAHAN, A. M. et al. Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. **Hippocampus**, 17:1017-22. 2007.

TALAROWSKA et al. Cognitive functions and depression. **Psychiatr Pol.** Jan.-Feb.;43(1):31-40, 2009.

Recebido em setembro de 2009

Aprovado em outubro de 2009