



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ADRYELLE TEIXEIRA RIOS

SÍNDROME DEMENCIAL E MODELOS EXPERIMENTAIS PARA O ESTUDO DE
DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

FORTALEZA
2017

ADRYELLE TEIXEIRA RIOS

SÍNDROME DEMENCIAL E MODELOS EXPERIMENTAIS PARA O ESTUDO DE
DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Monografia apresentada à Coordenação
do Curso de Ciências Biológicas como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Ciências Biológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Geanne Matos
de Andrade.

FORTALEZA
2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R453s Rios, Adryelle Teixeira.

Síndrome demencial e modelos experimentais para o estudo de doenças neurodegenerativas / Adryelle Teixeira Rios. – 2017.

68 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Curso de Ciências Biológicas, Fortaleza, 2017.

Orientação: Profa. Dra. Geanne Matos de Andrade.

1. demências. 2. modelos animais experimentais. 3. Doença de Alzheimer . 4. memória . 5. déficit cognitivo. I. Título.

CDD 570

SÍNDROME DEMENCIAL E MODELOS EXPERIMENTAIS PARA O ESTUDO DE
DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Monografia apresentada à
Coordenação do Curso de Ciências
Biológicas como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em
Ciências Biológicas.

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Geanne Matos de Andrade (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dra. Patrícia de Araújo Rodrigues

Universidade Federal do Ceará (UFC)

Ma. Ana Thais Araújo da Silva

Universidade Federal do Ceará (UFC)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SNC	Sistema Nervoso Central
OMS	Organização Mundial de Saúde
APA	American Psychiatric Association
DA	Doença de Alzheimer
LCR	Líquido cefalorraquidiano
A β 42	Peptídeo β -amilóide 42
T-tau	Proteína Tau total
P-tau	Proteína Tau fosforilada
IRM	Imagem De Ressonância Magnética
PET	Tomografia Por Emissão De Pósitrons
AN	Avaliação Neuropsicológica
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
TDR	Teste do Desenho do Relógio
DSM	Manual de Diagnóstico Estatístico
AA	Alzheimer's Association
<i>PN</i>	Placas neuríticas
ENF	Emaranhados neurofibrilares
PPA	Proteína precursora do amiloide
PSEN1	Pré-senilina 1
PSEN2	Pré-senilina 2
ApoE	Apolipoproteína E
A β	Peptídeo β -amiloide
Ach	Acetilcolina
EO	Estresse oxidativo
Eros	Espécies reativas de oxigênio
Erns	Espécies reativas de nitrogênio
NMDA	<i>N</i> -metil-d-Aspartato
Ache	Acetilcolinesterase
DCL	Demência com Corpos de Lewy
CL	Corpúsculos de Lewy

DFT	Demencias Frontotemporais
Vcdft	Variante comportamental da DFT
APP	Afasia primária progressiva
ISRS	Inibidores seletivos de receptação de serotonina
DHT	Doença de Huntington
FDA	Food and Drugs Administration
PSP	Paralisia Supranuclear Progressiva
NINDS	Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame
DP	Doença de Parkinson
DV	Demências Vasculares
WK	Síndrome de Wernicke-Korsakoff
HPN	Hidrocefalia de pressão normal
SAM	Animais de senescência acelerada
SCO	Escopolamina
STZ	Estreptozotocina
GLUT2	Transportadores de glicose do tipo 2
PARP	Enzima de reparo poli-ADP-ribose-polimerase
GLUT4	Transportadores de glicose do tipo 4
PI3K	Fosfatidilinositol 3 quinase
PBK	Proteína quinase B
GKS3	Glicogênio sintase quinase 3
LPS	Lipopolissacarídeo
TRL4	Receptores do tipo Toll 4
Myd88	Molécula do fator de diferenciação mielóide 88
DGAL	D-Galactose
4-VO	Oclusão de 4 vasos
2-VO	Oclusão de 2 vasos
ACM	Artéria cerebral média
AR	Ácido rosmarínico
ET-1	Endotelina 1

RESUMO

A síndrome demencial pode ser definida como um comprometimento da memória, associado ao declínio de no mínimo uma outra função cognitiva, de modo que interfira significativamente na realização das atividades cotidianas do indivíduo. Segundo a Organização Mundial de Saúde, estima-se que o número de pessoas com demência no mundo triplicará até 2050. O presente trabalho teve como objetivo o levantamento de informações acerca da síndrome demencial e dos modelos animais experimentais utilizados no estudo dessa patologia, com um enfoque maior na Doença de Alzheimer, a fim de oferecer de maneira simplificada e compreensiva algumas diretrizes referentes ao tema. A metodologia consistiu no agrupamento de evidências obtidas em 160 publicações científicas alusivas ao assunto, acessadas através do PubMed, Scielo e ScienceDirect. Por fim, são reconhecidos diversos padrões de demência que resultam em distintas alterações patológicas no cérebro, e que possuem caráter insidioso e progressivo. Os tipos aqui abordados foram: Demência com Corpos de Lewy (DCL), Demências frontotemporais (DFT), Doença de Huntington (DH), Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP), Demências Vasculares (DV), Demências reversíveis e Doença de Alzheimer (DA), sendo esta última a de maior prevalência na sociedade. O diagnóstico diferencial é muitas vezes falho, e os tratamentos existentes são apenas parciais. O desenvolvimento de uma terapia farmacológica para prevenir ou tratar os variados quadros demenciais depende do reconhecimento detalhado dos mecanismos relevantes e centrais para o estabelecimento da doença. Aqui foram abordados exemplos de modelos experimentais de déficits cognitivos induzidos por toxinas, modelos com animais transgênicos e modelos de isquemia cerebral. Torna-se evidente a importância da investigação e do desenvolvimento desses modelos para a melhor compreensão da fisiopatologia da síndrome demencial e para a produção de potenciais tratamentos.

Palavras-chave: Demência, Déficit Cognitivo, Modelos Animais, Memória, Doença de Alzheimer, Tipos de Demência, Diagnóstico de Demência.

ABSTRACT

Dementia syndrome is defined as a memory impairment, associated with a decline in at least one other cognitive function, in a way that interferes with the performance of the individual's activities. According to the World Health Organization, it is estimated that the number of people with dementia in the world will triple by 2050. The aim of the present study was to collect information about Dementia and the experimental animal models used in the study of this pathology, focusing on Alzheimer's Disease, in order to provide a simplified and comprehensive guide on the subject. The methodology consisted in grouping evidences obtained in scientific publications related to the subject. Finally, several patterns of dementia which result in different pathological changes in the brain and which are insidious and progressive are currently recognized. The ones discussed here were Dementia with Lewy Bodies, Frontotemporal Dementias, Huntington's Disease, Progressive Supranuclear Palsy, Vascular Dementias, Reversible Dementias and Alzheimer's Disease, the most prevalent in society. Differential diagnosis is often flawed, and existing treatments are only partial. The development of pharmacological therapy to prevent or treat the various types of dementias depends on the detailed recognition of the relevant and central mechanisms for the establishment of the disease. Here we discussed examples of experimental models of toxin-induced cognitive deficits, transgenic animal models, and cerebral ischemia models. The importance of research and development of these models is evident for a better understanding of the pathophysiology of the dementia syndrome and for the production of potential treatments.

Keywords: Dementia, Cognitive Deficit, Animal Models, Memory, Alzheimer's Disease, Dementia Types, Dementia Diagnosis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Síndrome demencial.....	10
1.2 Déficits cognitivos associados à demencia	12
1.3 Diagnóstico da síndrome demencial.....	15
2. JUSTIFICATIVA E METODOLOGIA.....	18
3. CAUSAS DE DEMÊNCIA.....	19
3.1 Doença de Alzheimer.....	19
3.2 Demência com corpos de Lewy.....	25
3.3 Demências frontotemporais	28
3.4 Doença de Huntington.....	30
3.5 Paralisia supranuclear progressiva	35
3.6 Demência na doença de Parkinson.....	37
3.7 Demências vasculares	38
3.8 Demências reversíveis	41
3.8.1 Neuroinfecções e inflamações	41
3.8.2 Distúrbios tóxicos e metabólicos.....	42
3.8.3 Condições neurológicas	43
4. MODELOS ANIMAIS DE DEMÊNCIA E DÉFICT COGNITIVO	44
4.1 Modelo espontâneo	45
4.2 Modelos de indução química	46
4.2.1 Escopolamina.....	46
4.2.2 Estreptozotocina	47
4.2.3 Álcool.....	48
4.2.4 Lipopolissacarídeo	48
4.2.5 D-Galactose.....	49
4.2.6 Metais.....	50
4.2.7 Peptídeo β-amilóide.....	51
4.3 Modelos de isquemia cerebral.....	52
4.4 Modelos com animais transgênicos	55
5. CONCLUSÃO.....	58
REFERÊNCIAS	59

1 INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome demencial

No Brasil, com base em estatísticas do IBGE, estima-se que em 2025 o número de pessoas com idade superior a 60 anos seja de 34 milhões, caracterizando a sexta maior população de idosos do mundo (SCHLINDWEIN-ZANINI, 2010). Mundialmente, prevê-se que em 2025, a expectativa de vida seja de 75,6 anos, e que até 2050 haverá um acréscimo de mais 10 anos (PAPALÈO NETTO, 2007).

Avaliações cognitivas realizadas em indivíduos idosos mostram que o envelhecimento é um processo que traz diversas alterações cognitivas, especialmente na memória (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005). O Sistema Nervoso Central (SNC), responsável por funções biológicas, sensoriais, motoras, e psíquicas, é o sistema biológico mais afetado pelo processo de senilidade (CANÇADO; ALANIS; HORTA, 2011). Em média, o cérebro do idoso tem volume e peso menores do que o do jovem, além da diminuição da substância branca, menor espessura das regiões corticais e uma menor quantidade de células nervosas e sinapses (LENT, 2001). Essa diminuição da capacidade cognitiva pode resultar no comprometimento da autonomia do indivíduo (ABREU; FORLENZA; BARROS, 2005).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o número de pessoas com demência no mundo era de aproximadamente 47.47 milhões em 2015, e estima-se que esse número triplicará até 2050, atingindo 135.46 milhões de pessoas. Isso ocorre como reflexo do aumento da longevidade, que, desde 1950, aumentou em 20 anos. Além de maior prevalência entre mulheres, a incidência de demência segundo a faixa etária dobra a cada 5,9 anos. O número de doentes aumenta de 3,1 em cada 1000 pessoas com 60-64 anos para 175 em cada 1000 pessoas com mais de 95 anos. O impacto econômico dessa síndrome é enorme, com um custo global total de 604 bilhões de dólares em 2010, o que equivale a 1% do PIB mundial (OMS, 2016).

Segundo a *American Psychiatric Association* (APA), a síndrome demencial tem como característica principal um comprometimento da memória, associado ao declínio de no mínimo uma outra função cognitiva, como a linguagem, percepção, ou funções executivas (planejamento, organização); de modo que interfira

significativamente na realização das atividades cotidianas dos indivíduos acometidos e que não ocorra exclusivamente em estado de delírio (APA, 2013).

Etiologicamente, pode-se classificar a síndrome demencial como primária, que é degenerativa e irreversível; ou secundária, que é decorrente de outros mecanismos patológicos, como doença vascular cerebral, traumatismos, infecções, distúrbios endócrinos, dentre outras. A Tabela 1 mostra alguns exemplos de demências primárias e secundárias, alguns dos quais serão melhor abordados no decorrer desse trabalho (AMARISTA, 2002).

Tabela 1 - Classificação etiológica da síndrome demencial

<p>Demências Primárias</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Doença de Alzheimer - Demência com Corpos de Lewy - Demências Frontotemporais - Doença de Huntington - Paralisia Supranuclear Progressiva - Demência associada à Doença de Parkinson
<p>Demências Secundárias</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Demência vascular - Carências vitamínicas (B12) - Distúrbios endócrinos (hipotireoidismo) - Infecções do SNC (sífilis, HIV) - Lesões do SNC (tumores) - Traumatismo crânio-encefálico

Fonte: Adaptado de Amarista (2002).

Dependendo da região cerebral afetada, as demências primárias podem ser classificadas em corticais e subcorticais. Nas demências corticais, o córtex cerebral é a região mais afetada, refletindo alterações mais evidentes no nível da

memória e da linguagem, além de sinais de apraxia e agnosia. Já o declínio das funções executivas estão mais associadas às demências subcorticais (GREGÓRIO, 2003). Entretanto, alguns autores afirmam que, anatomicamente, essa classificação não pode ser aplicada de forma estrita, já que algumas demências, como a Demência com Corpos de Lewy, podem ser consideradas corticais e subcorticais simultaneamente (BROWN; ROPPER, 2005).

Algumas demências secundárias, como aquelas associadas a distúrbios endócrinos e a tumores no SNC, podem ser reversíveis quando tratadas de forma apropriada (AMARISTA, 2002). Dessa forma, apesar de representarem apenas uma pequena porcentagem da etiologia da síndrome demencial, é importante uma boa compreensão dessas condições para que o déficit cognitivo seja revertido.

1.2 Déficits cognitivos associados à demência

Levando em consideração que a Doença de Alzheimer (DA) é a principal causa e o exemplo mais utilizado de demência (CASTELLANI; ROLSTON; SMITH, 2010), a descrição dos eventos clínicos aqui irá se basear principalmente nessa doença.

Os sintomas evidenciam-se em alterações ao nível das funções cognitivas superiores: memória, linguagem, praxias, percepção e funções executivas. Geralmente essas alterações vão piorando progressivamente no decorrer da doença. Além disso, em alguns tipos de demência há também alterações psicológicas e comportamentais, que se apresentam na forma de depressão, alucinações, agressividade, distúrbios no sono, entre outros (BROWN; ROPPER, 2005; PINHO, 2008).

Dentre todos os déficits cognitivos associados a demência, o comprometimento da memória é o evento clínico mais relevante para o diagnóstico. Nos quadros de demência o dano pode ser permanente ou temporário; e pode se manifestar pela incapacidade de recordar eventos recentes ou eventos do passado, ou uma combinação das duas situações (ANAND; GILL; MAHDI, 2014).

Cerca de 70% dos casos de demência estão associados à DA, que em seu estágio inicial compromete mais severamente as regiões do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo (CASTELLANI; ROLSTON; SMITH, 2010; BUDSON, 2011). Tais regiões são o cerne da memória episódica, que consiste em um tipo de memória declarativa relativo à lembranças de coisas ou eventos associados a um episódio em particular, como por exemplo, um jantar com um amigo. Sendo assim, a memória episódica é a primeira e mais afetada função cognitiva. Uma disfunção nesse sistema de memória implica em grande dificuldade de armazenar novas informações (amnésia anterógrada) ou moderada dificuldade em recordar informações passadas (amnésia retrógrada), e a capacidade de lembrar de coisas remotas geralmente é intacta. Um sintoma comum seria fazer a mesma pergunta ou contar uma história repetidas vezes e esquecer compromissos (BUDSON, 2011).

Outro sistema de memória declarativa é o da memória semântica, que é responsável pelos conhecimentos acerca do mundo, que não estão relacionados com nenhum episódio específico, como a cor do céu ou a função de um talher. Ela reside em múltiplas áreas corticais do cérebro, mas particularmente nos lobos temporais inferolaterais, principalmente o esquerdo (BUDSON, 2011). A maior causa clínica de déficit na memória semântica é a DA (SALMON; BONDI, 2009) devido a disfunções nessas regiões.

Já a memória não declarativa, ou procedural, refere-se a aquisição habilidades cognitivas e comportamentais que operam de modo “automático” e inconsciente por meio de atividades específicas. Um exemplo seria aprender a tocar violão (BUDSON, 2011). Estudos mostram que os núcleos da base e o cerebelo tem papel importante nesse tipo de memória (DASELAAR et al., 2003). A demência com Corpos de Lewy é a principal desordem neurodegenerativa ocasionadora de comprometimento da memória procedural.

A memória operacional refere-se a habilidade de armazenar e manipular temporariamente informações necessárias para realização de diversas tarefas. Ao contrário da memória procedural, requer consciência e é um tipo de memória declarativa. Sabe-se que a memória operacional envolve uma rede de áreas corticais e subcorticais, dependendo da atividade a ser realizada. Sendo assim, a maioria das doenças neurodegenerativas afetam esse tipo de memória, como a Doença de

Alzheimer, Demência com Corpos de Lewy, Doença de Huntington e Paralisia Supranuclear Progressiva. Pacientes exibem incapacidade de concentração, além de dificuldade de realizar tarefas simultâneas (BUDSON, 2011).

O comprometimento da linguagem se apresenta geralmente pela dificuldade de encontrar a palavra correta ao nomear pessoas ou objetos (afasia nominal) e pela limitação do vocabulário do indivíduo. A redução progressiva na produção da fala está associada a disfunções no lobo frontal. Também observa-se em estágios avançados de demência um padrão deteriorado de linguagem, que mostra-se por meio de ecolalia (repetição de palavras ou sons ouvidos) e palilalia (repetição involuntária das próprias palavras), além do mutismo (falta de comunicação) (BROWN; ROPPER, 2005; APA, 2013).

Apraxias motoras estão associadas a danos nas regiões parietais do cérebro. Os indivíduos podem ter dificuldade em realizar ações que requerem a realização de uma série de movimentos em sequência (apraxia conceitual), ou em transformar uma ideia em ação (apraxia ideomotora) (WARRINGTON; JAMES, 1991).

Problemas de agnosia mostram-se pela incapacidade de detectar formas elementares e reconhecer objetos e lugares, bem como sons, cheiros e sensações tácteis. Por isso, muitos indivíduos acabam mostrando dificuldade de identificar objetos comuns como uma cadeira, ou mesmo membros da família e partes do corpo (BROWN; ROPPER, 2005; APA, 2013).

As funções executivas são as habilidades cognitivas necessárias para o planejamento e execução de atividades, como por exemplo, organização, sequenciamento e julgamento. Essas habilidades são afetadas em diferentes níveis de acordo com o grau de demência. O indivíduo demonstra dificuldade em resolver problemas, fazer cálculos e pagamentos, além de incapacidade de lidar com informações novas e complexas (BUDSON, 2011). Um estudo recente mostrou que pacientes com DA obtiveram resultados muito piores comparados aos do grupo controle quando avaliados no teste do Desenho do Relógio, que depende de habilidades como organização e planejamento (STERN; ANDERSEN; GAVETT, 2011). Outro estudo empregado para avaliar a capacidade de tomar decisões mostrou que os pacientes com DA, quando colocados em condições de risco, falham em desenvolver estratégias benéficas quando comparados ao grupo controle (SINZ et al.,

2008).

1.3 Diagnóstico da síndrome demencial

Clinicamente, não é simples distinguir os diferentes quadros demenciais. O diagnóstico requer uma avaliação clínica cuidadosa, envolvendo exames físicos e neurológicos, avaliação neuropsicológica juntamente com análise do histórico do paciente, além de exames bioquímicos e de neuroimagem, afim de possibilitar um diagnóstico diferencial e excluir outras causas de déficit cognitivo (KEENAN; JENKINS; GINESI, 2016). Um diagnóstico definitivo das demências primárias é possível após identificação de marcadores histopatológicos típicos no tecido cerebral por meio da autópsia (GALLUCCI; TAMELINI; FORLENZA, 2005). Dessa forma, a caracterização de potenciais biomarcadores têm sido alvo de pesquisas a fim de auxiliar na acurácia do diagnóstico precoce e diferencial (FORLENZA et. al., 2013).

Biomarcadores da DA, observados por meio de análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e por métodos de neuroimagem, são reconhecidos como meios de suporte ao diagnóstico clínico. Níveis de concentração baixos do peptídeo β -amilóide 42 ($A\beta_{42}$), e altos da proteína Tau total (T-tau) e proteína Tau fosforilada (P-tau) no LCR refletem as principais características neuropatológicas da DA (FORLENZA et al., 2013).

Os exames de neuroimagem, como a tomografia computadorizada, a imagem de ressonância magnética (IRM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET), são importantes na diferenciação do diagnóstico, principalmente na exclusão de causas secundárias de demência (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009). O marcador radiológico mais relevante da DA é a atrofia da região temporal medial e dilatação ventricular. Por meio de PET é possível avaliar o metabolismo cerebral da glicose via fluordeoxiglicose ou da deposição da proteína β -amilóide via composto B de Pittsburgh (TORRES et al., 2012).

A neuropsicologia tem um papel essencial na detecção da demência e no diagnóstico diferencial. A avaliação neuropsicológica (AN) consiste em um procedimento de investigação das relações entre cérebro e comportamento, por meio

da aplicação de testes padronizados que possibilitam uma análise das disfunções cognitivas associadas aos distúrbios do SNC. Deve ser realizada juntamente com o exame neurológico, pois um confirma o outro. Esses testes mostram o rendimento funcional com base nas funções conhecidas do córtex cerebral. Os resultados de cada paciente são analisados estatisticamente, o que permite uma classificação quantitativa e tipológica (HAMDM, 2008).

Os instrumentos utilizados nas AN consistem em testes psicológicos, escalas, entrevistas, observações comportamentais e exercícios cognitivos. Tais testes envolvem memória e atenção nos seus aspectos auditivos e visuais, percepção, reconhecimento, funções executivas, linguagem, entre outros, como as escalas avaliativas desenvolvidas para portadores de demência. Os mais conhecidos são O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), a Escala de Avaliação de Demência, e o teste do Desenho do Relógio (TDR) (KRUEGER; KRAMMER, 2009).

O MEEM é um dos instrumentos de avaliação cognitiva mais utilizados no mundo. É composto por questões divididas em diferentes categorias, cada uma vinculada à um grupo de funções cognitivas específicas. A pontuação vai de zero até trinta pontos (LENARDT et al., 2009), e é útil para detecção da síndrome demencial em pacientes que apresentam suspeita de déficit cognitivo, possibilitando a análise de alguns domínios, como orientação, atenção, memória, linguagem, praxia e funcionamento visuoespacial. Por não avaliar funções executivas, faz-se necessária uma complementação com o TDR (KRUEGER et al., 2009).

Para validação dos resultados de pacientes idosos, devem ser observados vários fatores. Por exemplo, é importante averiguar o uso de lentes de correção ou de aparelhos auditivos, além de verificar o uso de medicamentos que possam interferir no sistema nervoso. Também é importante dar as instruções dos testes de forma clara, visto que o processamento de informações tende a ser mais lento nos idosos. O nível de escolaridade também pode interferir nos resultados, sendo importante uma interpretação adequada por parte dos médicos (AZAMBUJA, 2007).

Em geral, alguns critérios irão evidenciar se o indivíduo apresenta bom funcionamento mental ou não. Por exemplo, apesar da lentidão psicomotora, o idoso saudável consegue realizar todas as atividades que realizava durante a juventude (dirigir, cozinhar, passear, fazer compras). Por outro lado, o idoso com déficit nas

funções cognitivas terá suas atividades diárias prejudicadas, reforçando a ideia de que a preservação das atividades cotidianas reflete em um estado cognitivo saudável (PARANTE, 2007).

Apesar de importantes para a diferenciação do diagnóstico de demência e outros distúrbios cognitivos, tais como: amnésia, depressão, agnosias, etc (HAMDAM, 2008), os instrumentos psicométricos exigem múltiplas demandas cognitivas, e os resultados de avaliação podem refletir em comprometimento de diferentes funções neuropsicológicas. Portanto, para o diagnóstico correto, além dos resultados, devem ser analisados os atributos qualitativos destes e o desempenho em uma faixa de tarefas (THOMPSON, 2005).

A APA recomenda que os critérios utilizados no diagnóstico de demência tenham como base o Manual de Diagnóstico Estatístico (DSM), que teve a quinta edição lançada em 2013, e que coloca a síndrome demencial na categoria de “Transtorno Cognitivo Maior” (Tabela 2).

Tabela 2 – Critérios diagnósticos de síndrome demencial propostos no DSM-V

<p>Evidências de declínio em um ou mais domínios cognitivos, com base em:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preocupação do próprio doente, de um familiar com conhecimento ou do médico de que há declínio significativo na função cognitiva; • Prejuízo substancial no desempenho cognitivo, de preferência evidenciado por teste neuropsicológico padronizado
<p>Os déficits cognitivos interferem na independência em atividades da vida diária (p. ex.: necessita de assistência em atividades instrumentais complexas do dia a dia, tais como pagamento de contas ou controle de medicamentos).</p>
<p>Os déficits cognitivos não ocorrem exclusivamente no contexto de delirium.</p>
<p>Os déficits cognitivos não são mais bem explicados por outro transtorno mental (p. ex., transtorno depressivo maior, esquizofrenia).</p>

Fonte: Adaptado de APA (2013).

2 JUSTIFICATIVA E METODOLOGIA

Os dados estatísticos citados anteriormente respaldam a afirmação de que a síndrome demencial é uma preocupação crescente na saúde pública, evidenciando a importância de uma melhor compreensão dos quadros de demência no mundo. Sendo assim, o estudo e a caracterização das diferentes formas dessa síndrome contribuem de maneira importante para a construção de um diagnóstico preciso. O objetivo deste trabalho de conclusão de curso foi realizar um agrupamento de informações acerca da síndrome demencial e dos modelos animais experimentais utilizados no estudo dessa patologia, com um enfoque maior no principal tipo de demência, a Doença de Alzheimer, afim de oferecer de maneira simplificada e compreensiva algumas diretrizes referentes ao tema.

Por se tratar de uma revisão bibliográfica, a metodologia consistiu na realização de uma pesquisa em bases de dados eletrônicas, tais como PubMed, ScieLo, e ScienceDirect, entre novembro de 2016 e junho de 2017. Foram encontrados artigos de revistas científicas, livros, e outros tipos de materiais, com as palavras-chave “demência”, “diagnóstico”, “modelos animais experimentais”, “doença de Alzheimer”, “demência com Corpos de Lewy”, “doença de Huntington”, “demências frontotemporais”, “doença de Parkinson”, “paralisia supranuclear”, “demências vasculares”, “demências reversíveis”, complementadas por termos associados. Os critérios utilizados para seleção dos materiais foram: ter acesso livre na base da Biblioteca universitária da Universidade Federal do Ceará, ter referência ao tema proposto (incluindo no mínimo uma das palavras-chave utilizadas) e estar nas línguas inglesa, portuguesa ou espanhola. Não foi utilizado como critério a data de publicação.

Como resultado, foram selecionadas 160 publicações científicas que complementam para proporcionar compreensão acerca do tema.

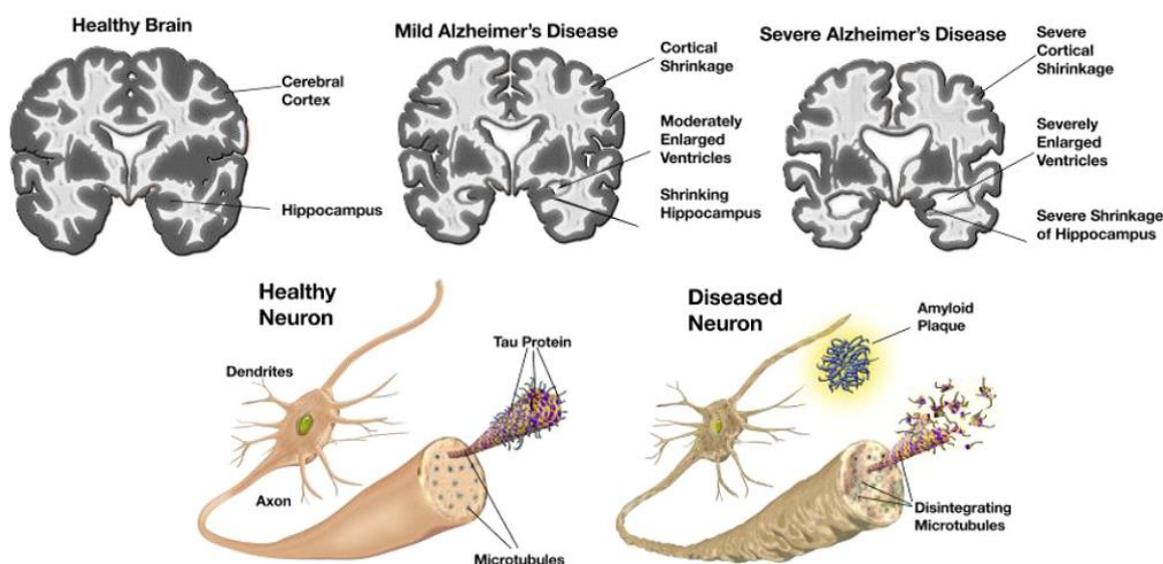
3 CAUSAS DE DEMÊNCIA

3.1 Doença de Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) está associada à cerca de 70% dos casos de demência, afetando mais de 25 milhões de pessoas no mundo (CASTELLANI; ROLSTON; SMITH, 2010). Segundo a *Alzheimer's Association (AA)*, só nos Estados Unidos, o número de pessoas com DA em 2014 era de 5,2 milhões, e a previsão é de que esse número seja de 13 milhões até 2050. A prevalência da doença aumenta exponencialmente com a idade, pulando de 3% entre os indivíduos com idade entre 65 a 74 anos, para quase 50% entre aqueles com 85 anos ou mais.

Esse tipo de demência foi primeiramente descrita em 1907 por Alois Alzheimer, um neuropatologista alemão que relatou o caso de uma paciente de 51 anos de idade. Ela apresentava sintomas de declínio rápido de memória e de outras funções cognitivas (CASTELLANI; ROLSTON; SMITH, 2010). Além das lesões cerebrais e perda neuronal, a autópsia revelou a presença de placas neuríticas (PN), também conhecidas como placas senis ou placas amilóides, e de emaranhados neurofibrilares (ENF) (Figura 1), que são as características histopatológicas mais importantes da DA (HAMDAN, 2008).

Figura 1 – Características histopatológicas da Doença de Alzheimer



Fonte: Detect. Disponível em: <<http://detectalz.com/epidemiology/>>. Acesso em fev. 2017.

A doença afeta indivíduos de maneira distinta, sendo a evolução dos sintomas mais pronunciada em alguns pacientes do que em outros, mas o sintoma inicial mais comum é a deficiência da memória recente, enquanto as memórias mais antigas são mantidas até um certo estágio da doença. O motivo disso é que os primeiros neurônios a serem afetados são os da região do lobo temporal medial, que está associada à formação de novas memórias. Além disso, outros aspectos clínicos se desenvolvem com a evolução da doença, como dificuldades de atenção e planejamento, habilidades visuoespaciais, problemas de linguagem, entre outros. Esses sintomas são muitas vezes acompanhados por mudanças comportamentais, como apatia, agressividade, depressão, alucinações e hiperatividade (AA, 2014). Sintomas de depressão são manifestados por 40-50% dos pacientes. Outros sintomas, como perda de peso e insônia também podem ocorrer (SERENIKI; VITAL, 2008). Com a progressão da doença e o declínio das habilidades cognitivas, nos estágios mais avançados, o indivíduo passa a necessitar de auxílio nas atividades básicas do dia-a-dia, como tomar banho, comer e se vestir, e até mesmo não conseguem reconhecer familiares (Figura 2) (AA, 2014).

Figura 2 – Fases da Doença de Alzheimer

FASE INICIAL	FASE INTERMEDIÁRIA	FASE GRAVE
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lapsos na memória recente ✓ Mudanças comportamentais ✓ Senso de direção comprometido ✓ Atitude mais agressiva ✓ Teimosia ✓ Dificuldade em fixar novas informações 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Perda de memória intensificada ✓ Repetição infinita de informações ✓ Estresse psicológico e depressão ✓ Agressividade quando contrariado ✓ Esquecimento de palavras óbvias ✓ Estranhamento da própria casa e dos pertences 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dependência física total ✓ Não anda e quase não fala ✓ Não reconhece ninguém, nem a si mesmo ✓ Deglutição prejudicada ✓ Surgimento de feridas e problemas de circulação por passar longos períodos sentados ou deitados

Fonte: Adaptado de Beltrame, Kihara e Paschon (2016).

Embora a idade seja o maior fator de risco para a DA, alterações genéticas também estão associadas à doença. Sabe-se que mutações no gene da proteína precursora do amilóide (PPA), localizado no cromossomo 21, e nos genes das pré-senilinas 1 e 2 (PSEN1 e PSEN2), localizados nos cromossomos 14 e 1, respectivamente, estão associadas à perda sináptica que ocorre na DA, e contribuem para a maioria dos casos da DA Familiar (BLENOW et al., 2006), também chamada de DA de início precoce, que acomete pessoas com menos de 60 anos e possui caráter hereditário, representando cerca de 1-6% de todos os casos de DA (FALCO et al., 2016). Essa descoberta possibilitou a criação de modelos de experimentação com animais transgênicos que expressam essas mutações genéticas, contribuindo para a investigação dos mecanismos patogênicos da DA e para o estudo de novas terapias (PUZZO et al., 2015).

Combinados aos fatores genéticos estão fatores de risco ambientais, incluindo histórico de diabetes e doenças vasculares, fatores nutricionais, consumo de álcool, fumo, sedentarismo, pouca qualidade de sono, baixo nível de escolaridade, trauma cranioencefálico, poluição do ar, entre outros (IMBIMBO; LOMBARD; POMARA, 2005; REITZ; MAYEUX, 2014; PISTOLLATO et al., 2016).

O polimorfismo da apolipoproteína E (ApoE) é outro exemplo de alteração genética que pode aumentar o risco de DA (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009). A ApoE é uma glicoproteína com 317 aminoácidos envolvida no transporte de triglicerídeos e colesterol entre órgãos e tecidos (BLENOW et al., 2006). É uma das principais proteínas presentes no plasma humano, tendo o fígado como seu principal local de síntese. O cérebro é o segundo local de maior síntese dessa proteína, que é produzida por astrócitos, micróglia e oligodendrócitos (PRADO; CARDOSO, 2013). O gene ApoE humano, localizado no cromossomo 19, possui três alelos principais, e2, e3 e e4, estando o e4 associado ao risco mais comum de DA de início tardio, sugerindo que o colesterol esteja relacionado à doença. Estudos realizados com modelos transgênicos mostraram que o ApoE e4 contribui para deposição da proteína β -amilóide e consequente formação de PN, além de uma redução da função colinérgica (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009).

Histopatologicamente, a DA tem como característica a morte neuronal e perda sináptica evidenciada nas regiões cerebrais encarregadas das funções

cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral (SERENIKI; VITAL, 2008). As alterações neuropatológicas no cérebro dos portadores da DA também incluem a presença de atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular, presença de PN extracelulares formadas por agregados de filamentos do peptídeo β -amiloide ($A\beta$); e de ENF, formados majoritariamente pela proteína tau (FALCO et al., 2016).

O $A\beta$ é um produto da clivagem da PPA por proteases denominadas secretases (GREENFIELD et al., 1999). Duas secretases, γ -secretase e β -secretase, clivam a PPA em segmentos distintos, liberando fragmentos de $A\beta$ com 40 e 42 resíduos, respectivamente: $A\beta_{40}$ e $A\beta_{42}$. Embora ambos possam agregar-se e formar PN, $A\beta_{42}$ tem solubilidade limitada, conseqüentemente sendo mais propício à formação das fibrilas insolúveis encontradas nas PN (SOREGHAN. KOSMOSKI; GLABE, 1994).

A formação de PN induz uma resposta inflamatória que pode de causar danos às células do sistema colinérgico (MOHANDAS; RAJMOHAN; RAGHUNATH, 2009). Estudos acerca da importância desse sistema na DA mostraram a redução dos neurônios localizados no núcleo basal de Meynert e conseqüente diminuição da síntese do neurotransmissor acetilcolina (ACh). O sistema colinérgico tem um papel importante nos processos de memória e aprendizagem (FALCO et al., 2016). Ao mesmo tempo, exerce função reguladora sobre o processamento do $A\beta$, sugerindo que ambos os fatores se influenciem de forma mútua e tornando difícil de perceber qual deles estaria de fato desencadeando a DA (KAR et al., 2004; PARIKH et al., 2014).

Os ENF estão presentes principalmente no hipocampo, córtex entorrinal e amígdala, e são formados pela aglomeração da proteína tau em sua forma hiperfosforilada. Tau é uma proteína amplamente encontrada no SNC que está diretamente associada à estabilização dos microtúbulos presentes no citoesqueleto dos neurônios pela agregação da molécula tubulina. A hiperfosforilação dessa proteína por diferentes quinases ocasiona mudanças estruturais que impedem a ligação com a tubulina e, conseqüentemente, a estabilização dos citoesqueleto, gerando morte neuronal. Muitos estudos apontam que o acúmulo de $A\beta$ tem relação com a hiperfosforilação da proteína tau. Além disso, os ENF também estão presentes

em outras patologias neurodegenerativas, sugerindo que sejam uma resposta secundária à lesão cerebral ao invés de uma causa (BLENNOW et al., 2006).

Alguns fatores bioquímicos também são evidenciados na DA, como estresse oxidativo (EO) no cérebro, neuroinflamação, desregulação de cálcio, disfunção mitocondrial, entre outros (FALCO et al., 2016). Alguns estudos mostraram que o EO tem um papel importante na degeneração neuronal na DA. O EO é produzido por radicais livres, como espécies reativas de oxigênio (EROs) e espécies reativas de nitrogênio (ERNs). Esses radicais são tóxicos, e eventualmente causam morte celular. O envelhecimento, disfunções mitocondriais, presença de A β , de ENF e de alguns biometais, como cobre(II) e ferro(III) e zinco(II), são todos fatores que contribuem para o EO (CHAUAN; CHAUAN, 2006; FALCO et al., 2016).

Adicionalmente, há a hipótese de que a estimulação excessiva do glutamato, principal neurotransmissor do SNC, esteja associada à amplificação da neurodegeneração na DA (FALCO et al., 2016). O glutamato se liga à três tipos de receptores iónotrópicos: *N*-metil-d-Aspartato (NMDA), do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) e de cianato. O sistema glutamanérgico depende de um controle homeostático balanceado. Aponta-se que em meio a uma alterações nesse controle, os receptores NMDA são ativados de forma exagerada, ativando um influxo excessivo de ions Ca²⁺ e promovendo excitotoxicidade e consequente morte neuronal (PARSONS et al., 2007).

O diagnóstico clínico da DA é feito com base em critérios preestabelecidos (DSM-V) (Tabela 3) e com a exclusão de outras possíveis causas de síndrome demencial.

Tabela 3 – Critérios diagnósticos de DA propostos no DSM-V

São atendidos os critérios para demência	
Há surgimento insidioso e progressão gradual do prejuízo em um ou mais domínios cognitivos	
<p><i>Provável doença de Alzheimer é diagnosticada se qualquer um dos itens seguintes está presente; caso contrário, deve ser diagnosticada possível doença de Alzheimer.</i></p>	- Evidência de uma mutação genética causadora de doença de Alzheimer a partir de história familiar ou teste genético.
	<p>- <i>Todas as três características a seguir estão presentes:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evidências claras de declínio na memória e na aprendizagem e em pelo menos outro domínio cognitivo ✓ Declínio progressivo e gradual na cognição, sem platôs prolongados. ✓ Ausência de evidências de etiologia mista (p. ex.: ausência de outra doença neurodegenerativa ou cerebrovascular ou de outra doença ou condição neurológica, mental ou sistêmica provavelmente contribuindo para o declínio cognitivo).
A doença não é melhor explicada por doença cerebrovascular, outra doença neurodegenerativa, ou efeitos de uma substância ou outro transtorno mental, neurológico ou sistêmico.	

Fonte: Adaptado de APA (2013).

Os tratamentos disponíveis para DA baseiam-se nas diferentes hipóteses moleculares postuladas para explicar o mecanismo desencadeador dessa doença. Um exemplo disso é o tratamento com inibidores da acetilcolinesterase (AChE), que tem como base a hipótese colinérgica. Tais inibidores agem retardando a degradação metabólica da ACh pela AChE e diminuindo a progressão do déficit cognitivo. Portanto, esse tratamento é mais indicado em pacientes nos estágios iniciais da DA. (ANAND; SINGH, 2013). Tacrina, donepezil, rivastigmina e galantamina são medicamentos que agem dessa maneira. Outro exemplo é o tratamento com a memantina, que age como antagonista de receptores NMDA, evitando a ligação glutamato-NMDA e consequente fluxo de cálcio para dentro da célula, impedindo a morte neuronal. Terapias que visam diminuir a agregação da proteína tau por meio da

inibição de quinases (BALLARD et al., 2011), e diminuir a síntese de A β por meio da inibição de secretases e utilização de anticorpos contra A β (FALCO et al., 2016) têm sido consideradas e estão em desenvolvimento.

Apesar de inúmeras pesquisas, os mecanismos que levam à degeneração neuronal na DA ainda não são totalmente compreendidos, e até agora não se tem conhecimento da cura ou de algum método preventivo para essa patologia. Nos últimos dez anos, nenhum remédio novo foi lançado, e os que já existem servem apenas para estabilizar os sintomas de forma temporária (PISTOLLATO et al., 2016). Muito ainda precisa ser compreendido referente as alterações biológicas precisas que causam a DA e por que elas progredem diferentemente em cada indivíduo (MORENO-TREVINO, 2015).

3.2 Demência com corpos de Lewy

A demência com Corpos de Lewy (DCL) possui uma incidência de 3.5 pessoas em cada 100.000, e acomete indivíduos entre 60 e 90 anos de idade. Fatores de risco incluem idade avançada, hipertensão, hiperlipidemia, além de existir uma pequena predominância em pessoas do sexo masculino (MAYO; BORDELON, 2014). Caracteriza-se pela evidencia de depósitos neuronais de α -sinucleína, um dos constituintes dos corpúsculos de Lewy (CL) em algumas regiões cerebrais (TATSCH; NITRINI; LOUZA, 2002).

O quadro clínico possui um curso flutuante e inclui déficits em atenção, fluência verbal, funções executivas, habilidade visuoespacial, entre outros (WALKER et al., 2015), além de sintomas extrapiramidais, alucinações visuais e alguns sintomas parkinsonianos, como hipomimia, bradicinesia e rigidez (GALLUCCI; TAMELINI; FORLENZA, 2005). O comprometimento da memória pode não ocorrer nos estágios iniciais mas torna-se notável com a progressão da doença. Há uma tendência a quedas repetitivas, episódios de síncope e perda transitória da consciência. (TAVARES; AZEREDO, 2003).

As alterações patológicas evidentes incluem a presença dos CL, inclusões intracitoplasmáticas hialinas de núcleo eosinófilo e formato esférico, que podem ser identificados pela coloração das proteínas ubiquitina e α -sinucleína. Os CL

são encontrados principalmente nas regiões corticais e subcorticais, tronco encefálico, substância negra do mesencéfalo, sistema límbico e amígdala. Além disso, podem ser observadas alterações patológicas relacionadas à DA, embora em menor quantidade, como PN e ENF (MAYO; BORDELON, 2014). Associado a isso, ocorre também atrofia cerebral e uma perda neuronal nos sistemas dopaminérgico e colinérgico, além de déficits na neurotransmissão do ácido gama-aminobutírico (GABA) e serotonina (FACTORA; TOUSI, 2014).

O papel dos CL no desencadeamento desses sintomas ainda não está claro. Há evidência de que a presença da α -sinucleína no meio extracelular possa contribuir para os sintomas de demência. A formação dos CL tem sido associada à mutações no gene dessa proteína, que resultam na aglomeração proteica. Entretanto, há registros de indivíduos que apresentaram inúmeros achados de α -sinucleína na análise histopatológica *post-mortem* mas não demonstravam nenhum sintoma clínico da DCL (MAYO; BORDELON, 2014).

Na literatura revisada os critérios diagnósticos mais citados para DCL foram os propostos por McKeith et al. em 1996, que se baseiam nos sintomas clínicos, e foram revisados em 2005 (Tabela 4).

Tabela 4 – Critérios diagnósticos propostos para DCL

<i>Características principais:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Presença de declínio cognitivo de magnitude suficiente para interferir nas atividades sociais e ocupacionais • Comprometimento grave ou persistente da memória não ocorre necessariamente nas fases iniciais da DCL, mas geralmente se torna evidente com a progressão da doença • Déficits de atenção, das funções executivas e visuo-espaciais podem ser especialmente proeminentes
<i>Características centrais (aos menos duas são necessárias para o diagnóstico de DCL provável e uma para o diagnóstico de DCL possível)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Cognição flutuante com oscilações marcantes da atenção e do estado de alerta • Alucinações visuais recorrentes que são tipicamente bem formadas e detalhadas • Sinais de parkinsonismo
<i>Características que suportam o diagnóstico de DCL</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Distúrbio comportamental do sono REM • Alta sensibilidade ao uso de neurolépticos • Quedas repetidas e síncope • Outros tipos de alucinações (além das visuais) • Depressão • Perda transitória da consciência sem motivos aparentes
<i>Características que tornam menos provável o diagnóstico de DCL</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Histórico de acidentes vasculares cerebrais; • Outras doenças sistêmicas ou neurológicas que interferem na performance cognitiva

Fonte: Adaptado de McKeith et al. (2005)

Apesar da padronização de critérios como esses auxiliarem no diagnóstico da doença, estudos mostram que a acurácia do diagnóstico clínico preciso varia entre 34 e 65% (KAO et al., 2009).

Os pacientes com DCL respondem bem aos inibidores de ACh. Rivastigmina e donepezil possuem uma moderada eficácia terapêutica tanto nos sintomas cognitivos como nos extrapiramidais e comportamentais (TAVARES; AZEREDO, 2003; WALKER et al., 2015). O uso excessivo de drogas dopaminérgicas, como a L-dopa, e de antipsicóticos podem acabar por piorar o quadro clínico (FORSTL; KURZ, 1999).

3.3 Demências frontotemporais

O grupo das Demências frontotemporais (DFT) abrange doenças neurodegenerativas que se caracterizam por déficits progressivos no comportamento, nas funções executivas e na linguagem, resultantes de atrofia focal das regiões frontotemporais. Foi primeiramente descrita em 1892 pelo neurologista e psiquiatra Arnold Pick, que relatou o caso de um paciente que apresentava afasia, atrofia lobar e características de demência pre-senil, e é a terceira causa mais comum de demência, acometendo majoritariamente indivíduos com idade menor do que 65 anos. Estima-se que metade deles possui um histórico familiar, o que sugere a importância de fatores genéticos no desenvolvimento da doença (BANG; SPINA; MILLER, 2015; VIEIRA et al., 2013; VISKONTAS; MILLER, 2009).

As DFT são divididas em duas variantes clínicas: a variante comportamental da DFT (vcDFT) e a afasia primária progressiva (APP). Com a evolução da síndrome, os sintomas de ambas as variantes clínicas podem aparecer mutuamente (BANG; SPINA; MILLER, 2015).

Os sintomas iniciais da vcDFT são alterações comportamentais, incluindo apatia, mudanças de personalidade e desinibição, levando a comportamentos inapropriados socialmente, como abordar estranhos de forma desrespeitosa, urinar em público ou fazer comentários inapropriados de teor sexual. Simultaneamente, os pacientes demonstram dificuldade em organização e planejamento, resultantes de déficit nas funções executivas (VISKONTAS; MILLER, 2009).

Os pacientes com APP demonstram um comprometimento progressivo das habilidades linguísticas, incluindo produção verbal, nomeação de objetos e compreensão. A APP também está associada à DA, e esse diagnóstico deve ser considerado se houver também um comprometimento da memória episódica (BANG; SPINA; MILLER, 2015). A APP é ainda dividida em mais duas variantes: a demência semântica, caracterizada por redução da compreensão verbal e por agnosia; e a afasia progressiva não-fluente, caracterizada por comprometimento da fluência verbal, demonstração de discursos inconsistentes, dificuldade de compreensão de frases complexas e omissão ou utilização errônea da gramática, apesar da

capacidade de escrita não ser afetada (GORNO-TEMPINI et al., 2011; BANG; SPINA; MILLER, 2015).

As principais alterações patológicas observadas nas DFT são atrofia nos lobos temporais frontal e anterior, além de algumas alterações microscópicas, como a presença de corpos de Pick, formados por um acúmulo de filamentos da proteína tau, células de Pick, perda sináptica e diminuição da substância branca (VSKONTAS; MILLER, 2009).

Como a memória é preservada no início da doença e os critérios de diagnóstico de demência propostos pela APA no DSM-V exigem comprometimento nessa função cognitiva, o diagnóstico de DFT muitas vezes é realizado de forma tardia ou nem é realizado. Por isso, a observação dos sintomas comportamentais são muito importantes para o diagnóstico. A Tabela 5 mostra os critérios diagnósticos do DSM-V para DFT.

Tabela 5 – Critérios diagnósticos para DFT propostos no DSM-V

São atendidos os critérios para demência	
O transtorno tem surgimento insidioso e progressão gradual	
<i>Variante comportamental</i>	Três ou mais dos sintomas comportamentais a seguir: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Desinibição comportamental ✓ Apatia, perda de simpatia ou empatia; ✓ Comportamento perseverante, estereotipado ou compulsivo/ritualístico; ✓ Hiperoralidade e mudanças na dieta.
	Declínio proeminente na cognição social e/ou nas capacidades executivas
<i>Variante linguística</i>	Declínio proeminente na capacidade linguística, na forma de produção da fala, no encontro de palavras, na nomeação de objetos, na gramática ou na compreensão de palavras.
Preservação relativa da aprendizagem e da memória e da função perceptomotora	
A perturbação <i>não é melhor explicada</i> por outra doença neurodegenerativa, efeitos de uma substância ou outro transtorno mental, neurológico ou sistêmico	

Fonte: Adaptado de APA (2013)

Ainda não existem tratamentos farmacológicos disponíveis para as DFT. Sendo assim, o tratamento baseia-se em minimizar os sintomas comportamentais afim de proporcionar uma melhor qualidade de vida para o paciente (VISKONTAS; MILLER, 2009). Inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS) tem se mostrado eficazes na melhora de sintomas como compulsão, impulsividade e agressividade (BANG; SPINA; MILLER, 2015).

3.4 Doença de Huntington

A Doença de Huntington (DHT) consiste em uma condição autossômica dominante, caracterizada por movimentos coréicos, que são movimentos involuntários abruptos e breves; além de desordens cognitivas e comportamentais (KUMAR et al., 2014). É uma patologia crônica e neurodegenerativa, de caráter progressivo, resultando em óbito em 15-20 anos após o diagnóstico, geralmente devido a complicações infecciosas, respiratórias ou cardiovasculares. Afeta em média 5 em cada 100.000 indivíduos no mundo. Geralmente, acomete pessoas na faixa dos 40 anos, mas a idade pode variar dos 25 aos 70 anos (KUMAR et al., 2014; DAYALU; ALBIN, 2015).

Foi primeiramente descrita pelo médico George Huntington em 1872, que relatou os sintomas clínicos e o padrão hereditário da doença. O principal sintoma clínico observado são movimentos involuntários anormais (coréia), juntamente com distonia, que progridem ao longo do curso da doença. Nos estágios avançados também pode-se observar bradicinesia, rigidez, e aquinesia. A dificuldade do controle motor agrava-se, e o indivíduo acaba por perder a capacidade de realizar atividades diárias e de se comunicar (GIL-MOHAPEL; REGO, 2011).

Outro sintoma clínico importante é o declínio global e progressivo das capacidades cognitivas, que se manifesta através de uma diminuição da capacidade intelectual, problemas de memória, de concentração, lentidão de pensamento, dificuldades de planejamento e execução de tarefas, e comprometimento das habilidades visuoespaciais, principalmente nos estágios avançados da doença. A linguagem é geralmente preservada (WARBY; GRAHAM; HAYDEN, 2014). Os

pacientes muitas vezes não conseguem perceber esses sintomas, mesmo quando são óbvios para as outras pessoas (DAYALU; ALBIN, 2015).

Distúrbios psiquiátricos também são observados em indivíduos com DHT. Eles desenvolvem mudanças de personalidade e de comportamento, incluindo hostilidade, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, insônia, apatia, disfunção sexual, aumento do apetite, agressividade e depressão (ROSENBLATT, 2007; WARBY; GRAHAM; HAYDEN, 2014). Também é comum os pacientes demonstrarem uma significativa perda de peso, apesar de um aumento do consumo calórico, possivelmente devido a disfunções metabólicas. Os pacientes demonstram um maior gasto de energia em repouso em relação à indivíduos saudáveis. Estudos sugerem uma relação proporcional entre o número de repetições CAG e uma diminuição da sensibilidade à insulina, como também entre um aumento de secreção de leptina. Além disso, foi observada uma diminuição na produção de colesterol nos indivíduos com DHT (AZIZ et al., 2009, 2010; WANG et al., 2014).

Apenas em 1993 a mutação genética causadora da DHT foi identificada: uma mutação do gene IT15, que codifica a proteína huntingtina e está localizado no braço curto do cromossomo 4 (4p 16.3). Tal mutação resulta em uma expansão anormal da sequência de nucleotídeos citosina, adenina e guanina (CAG), correspondente ao aminoácido glutamina (Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993). Normalmente, indivíduos saudáveis apresentam 35 ou menos repetições CAG. A DHT manifesta-se quando esse número é excedido. A quantidade de repetições CAG determina o risco de transmissão para os filhos e a idade com que os sintomas aparecem. Alelos que contem de 36 a 39 repetições CAG não possuem penetrância completa, portanto, podem resultar ou não na manifestação da doença. Já alelos com mais de 40 repetições apresentam penetrância completa. Quanto mais repetições, mais precocemente a doença se manifestará. Pacientes adultos apresentam cerca de 36-50 repetições CAG, enquanto os pacientes mais jovens apresentam mais de 50 repetições (Tabela 6) (GIL-MOHAPEL; REGO, 2011; WARBY; GRAHAM; HAYDEN, 2014). A DHT afeta homens e mulheres de forma semelhante, mas como há uma instabilidade maior na espermatogênese do que na oogênese, os alelos herdados do pai possuem uma maior probabilidade de apresentarem repetições CAG (KREMER et al., 1995).

Tabela 6 – Risco de transmissão da DHT com base no número de repetições CAG

<i>Número de Repetições CAG</i>	<i>Risco de Transmissão Para a Descendência</i>	<i>Período de Manifestação da Doença</i>
27 - 35	Intermediário. Geralmente não há transmissão da doença, mas os alelos são propensos à mutações na descendência	Não há manifestação
36 - 39	Penetrância incompleta	Possibilidade de manifestação ou manifestação tardia
40 - 50	Penetrância completa	Manifestação na fase adulta
>50	Penetrância completa	Manifestação na fase jovem

Fonte: Gil-Mohapel e Rego (2011).

A mutação no gene da proteína huntingtina resulta em toxicidade por meio de múltiplas alterações celulares. As expansões de poliglutamina interagem de forma anormal com outras proteínas por meio de ligações de hidrogênio, formando agregados proteicos que podem desregular importantes vias intracelulares. Tais agregados dão origem a inclusões neuronais intracelulares de huntingtina, que interferem nas funções neuronais e de neurotransmissão, causando morte celular (BORRELL-PAGES et al., 2006; ARRASATE; FINKBEING, 2014). Sabe-se essas inclusões antecedem a perda de peso cerebral, que por sua vez antecede a perda de peso corporal e a manifestação dos sintomas neurológicos (VONSATTEL; DIFLIGIA, 1998).

O comportamento da proteína huntingtina mutante não é completamente compreendido, mas sabe-se que esta possui atividade tóxica, levando a degeneração de vias neuronais essenciais e à morte neuronal no estriado, córtex cerebral e em outras regiões do cérebro por meio de processos como excitotoxicidade, desajuste metabólico, EO, disfunção mitocondrial, autofagia e apoptose. Entretanto, existe a

hipótese de que os agregados de proteína possuam um efeito protetor logo no início da DHT, pois sabe-se que a expressão da huntingtina mutante estimula a atividade lisossomal e endossomal, o que pode resultar em autofagia para remoção dos tais agregados. Contudo, com a progressão da doença, esse processo de alguma forma perde sua função, resultando no acúmulo da proteína e em morte celular (GIL-MOHAPEL; REGO, 2011).

Neuropatologicamente, a DHT é caracterizada principalmente por acentuada atrofia na região do estriado (núcleo caudal e putâmen), mas outras regiões do cérebro também sofrem degeneração, como a região do neocórtex, hipocampo, substância negra do mesencéfalo e substância branca, o que faz sentido levando em conta os sintomas clínicos da doença (DAYALU; ALBIN, 2015). Em condições mais agressivas da doença, o peso cerebral pode diminuir em até 40%. No estriado, as células mais acometidas são os neurônios espinhosos médios, que são a grande maioria dos neurônios do estriado e de suas conexões corticais. Esses neurônios interagem com projeções de axônios de células neuronais dopaminérgicas e glutamérgicas provenientes da parte compacta da substância negra e do córtex cerebral respectivamente. A degeneração dessas vias por meio da ação da huntingtina mutante acarreta efeitos devastadores nas funções do estriado, nas funções cognitivas superiores (GIL-MOHAPEL; REGO, 2011).

Vonsattel et al. (1985) desenvolveram uma escala de avaliação do grau de severidade da DHT, que se baseia no nível de degeneração da região do estriado analisado histologicamente em tecido *post-mortem*. Dessa forma, é possível classificar a doença em 5 graus diferentes (0 a 4). Quando maior o número de repetições CAG, maior será o nível de degeneração estriatal e conseqüentemente maior será o grau na escala de Vonsattel.

O diagnóstico clínico tem como base a história familiar do paciente. O exame físico e a avaliação neuropsicológica podem detectar a manifestação dos sintomas. Entretanto, o diagnóstico definitivo se dá por meio do teste genético, que possibilita detectar as repetições CAG em cada alelo da huntingtina por meio de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase). É um recurso importante no diagnóstico diferencial, pois os sintomas clínicos assemelham-se aos de outras síndromes demenciais. Se a mutação for detectada, é possível realizar o teste em outros

membros da família antes da manifestação dos sintomas. Contudo, é uma decisão muito pessoal, visto que a doença permanece sem cura (XIMENES; TEIXEIRA, 2009). O momento prévio à confirmação do diagnóstico e o momento a partir do qual o paciente começa a perder sua independência são quando ocorrem a maioria dos casos de suicídio associado à DHT (WARBY; GRAHAM; HAYDEN, 2014)

Infelizmente ainda não existe cura para a DHT e o tratamento consiste apenas na redução dos sintomas clínicos a fim de melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Tetrabenazina, um inibidor dopaminérgico aprovado em 2008 para comercialização pela FDA (*Food and Drugs Administration*), tem se mostrado eficaz na redução dos sintomas coreicos; e estudos com modelos animais mostraram uma redução da degeneração neuronal (KUMAR et al., 2015). Tratamento incluindo ISRS e outros antidepressivos se mostram eficazes para tratar sintomas obsessivos-compulsivos e depressivos, ansiedade, irritabilidade e impulsividade. Donepezil e memantina têm sido investigados para o tratamento dos sintomas cognitivos, contudo, ainda não existe evidencia de sua eficácia (BORDELON, 2013). Outros fármacos estão em fase de teste e têm como alvo os mecanismo de toxicidade do gene da huntigntina já propostos (KUMAR et al., 2015).

3.5 Paralisia supranuclear progressiva

A Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP), também conhecida como Síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, é uma desordem neurodegenerativa que juntamente com a DA faz parte do grupo das tauopatias, que consistem em doenças neurodegenerativas associadas à presença anormal da proteína tau. Foi primeiramente descrita como entidade clínica em 1964 por Steele, Richardson e Olzewski, que observaram autópsias de nove pacientes que apresentavam paralisia supranuclear, déficits motores e cognitivos, e constataram um padrão de degeneração das células neuronais e a presença de ENF, principalmente nas regiões da ponte e do mesencéfalo (NERI, 2011). A doença foi nomeada PSP por causar uma degeneração de caráter progressivo nas estruturas cerebrais posicionadas na região superior dos núcleos oculomotores, resultando em paralisia dos movimentos oculares (OLIVEIRA et al., 2010).

A PSP tem uma prevalência média de 5.3 em cada 100,000 indivíduos, considerada baixa. Contudo, há uma dificuldade no diagnóstico definitivo, pois muitas vezes é confundida com outras desordens motoras. Sua incidência aumenta com a idade, sobretudo após os 60 anos, sendo mais frequente em indivíduos do sexo masculino (AMSTRONG, 2011).

Os sintomas clínicos mais comuns incluem paralisia dos músculos oculares, afetando principalmente o olhar vertical, paralisia pseudobulbar, rigidez, tremores, distonia do pescoço e tronco superior, bradicinesia, instabilidade postural, com quedas recorrentes, e comprometimento cognitivo, que se manifesta por bradifrenia, alteração da fluência verbal, apatia e desinibição. Esse quadro clínico evolui de forma rápida, levando à morte em cerca de 6 a 10 anos após o início dos sintomas (AMSTRONG, 2011; NERI, 2011).

Os achados histopatológicos aparentes incluem uma perda das células neuronais, gliose, e a presença de ENF, formado pelo acúmulo da proteína tau em seu estado hiperfosforilado. (RAMPELLO et al., 2005), ocasionando mudanças estruturais e a desestabilização dos citoesqueleto e resultando em morte neuronal. Tais emaranhados são geralmente encontrados nas regiões do núcleo rubro, subtálamo, estriado, substância negra do mesencéfalo, núcleos oculomotores,

cerebelo e medula espinhal. Diferentemente da DA, na PSP não são encontradas PN (NERI, 2011). A PSP é considerada uma desordem esporádica, embora exista relatos de casos com histórico familiar (IM et al., 2015)

O diagnóstico se baseia essencialmente nos sintomas clínicos e é muito desafiador, principalmente nos estágios iniciais da doença (RAMPELLO, et al., 2005). Em 1996, Instituto Nacional de Distúrbios Neurológicos e Derrame (NINDS) propôs alguns critérios diagnósticos que são os mais aceitos atualmente para essa doença, que estão resumidos na Tabela 7 (CAMARGOS et al., 2012).

Tabela 7 – Critérios diagnósticos para PSP propostos pelo NINDS em 1996

<i>PSP Definitivo</i>	Evidência clínica de PSP provável ou possível associada a evidências histopatológicas típicas: Alta densidade de emaranhados neurofibrilares nos gânglios da base e tronco cerebral, perda neuronal e gliose com astrócitos tau positivos
<i>PSP Provável</i>	Doença progressiva iniciada após os 40 anos com oftalmoparesia vertical supranuclear e instabilidade postural com quedas no primeiro ano de doença, sem evidências de outras que pudessem explicar os sintomas
<i>PSP Possível</i>	Doença progressiva de início após os 40 anos com oftalmoparesia supranuclear vertical ou lentificação das sacadas verticais e instabilidade postural com quedas no primeiro ano de doença, sem evidências de outras que pudessem explicar os sintomas
<i>Crítérios Suportivos</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Acinesia ou rigidez assimétricas, mais proximal do que distal • Postura anormal do pescoço • Resposta do parkinsonismo fraca ou ausente à terapia com L-dopa • Disartria e disфонia precoces • Início precoce de alteração cognitiva com ao menos dois dos seguintes: apatia, alteração do pensamento abstrato, decréscimo da fluência verbal, comportamento de imitação, ou sinais de liberação frontal

Fonte: Camargos et al. (2012)

Ainda não há evidências de fármacos efetivos para os sintomas da PSP. L-dopa mostrou pouca eficácia, mas ainda sim é recomendada para os sintomas motores. Donepezil demonstrou alguns efeitos positivos contra alguns sintomas cognitivos, mas agravou os sintomas motores. Amitriptilina e amantadina melhoraram alguns sintomas, mas seus efeitos anticolinérgicos podem piorar os sintomas cognitivos (RAMPELO et al., 2005; AMSTRONG, 2011).

3.6 Demência na Doença de Parkinson

A Doença de Parkinson (DP) é considerada a segunda doença neurodegenerativa mais comum na senilidade. Caracteriza-se por ser uma doença do movimento, possuindo um quadro clínico que inclui tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural. Possui como principal característica patológica a degeneração neuronal dopaminérgica na substância negra *pars compacta*, levando a um déficit dopaminérgico no corpo estriado; além da presença de CL nas células neuronais. A perda neuronal também ocorre em regiões do tronco encefálico, núcleo basal de Meynert, núcleos do hipotálamo e bulbo olfatório (MELO et al., 2007).

A demência nos indivíduos com Doença de Parkinson (DP) tem uma incidência seis vezes maior do que na população geral, e já é considerada uma entidade patológica distinta. O quadro demencial na DP se manifesta de forma tardia, e caracteriza-se por apatia, déficits visuoespaciais, lentificação do processo cognitivo, déficit na memória e disfunção executiva (MELO et al., 2007).

A fisiopatologia desses danos cognitivos ainda não está bem elucidada, mas o perfil dos sintomas clínicos infere que há uma disfunção na região do lobo frontal associada à perda dos neurônios dopaminérgicos da substância negra, explicando perdas cognitivas como memória operacional e funções executivas (MELO et al., 2007). Também há a hipótese de que o comprometimento cognitivo decorra de neurodegeneração pela presença de CL em regiões corticais e límbicas (CAIXETA; VIEIRA, 2008). Além disso, alterações nas projeções colinérgicas para o córtex cerebral resultam em disfunções executivas. O padrão de progressão ascendente da DP do tronco encefálico às regiões corticais, explica a manifestação tardia dos sintomas de demência.

Os medicamentos utilizados para tratar os sintomas motores da DP possuem diversos efeitos colaterais neuropsiquiátricos. Por tanto, nas condições de demência na DP, deve-se selecionar com muito cuidado os antiparkinsonianos utilizados no tratamento. Alguns medicamentos mostraram-se eficazes para os sintomas cognitivos, como é o caso da rivastigmina, donepezil, galantamina e memantina. Entretanto, pode haver piora nos sintomas motores (MELO et al., 2007).

3.7 Demências Vasculares

O termo “Demências Vasculares” (DV) engloba uma variedade de demências secundárias que têm como característica o déficit cognitivo resultante de comprometimento cerebrovascular. Sabendo a importância da vascularização cerebral para a integridade das funções do cérebro, é de se esperar que alterações nos vasos sanguíneos cerebrais que modifiquem o suprimento sanguíneo resultem em déficits cognitivos (IADECOLA, 2014). Essas alterações decorrem de uma variedade de lesões cerebrovasculares que resultam em isquemia, hemorragia ou hipoperfusão no tecido cerebral, resultando em danos de tamanho e localização variáveis. Dessa forma, a perda cognitiva pode ser atribuída a várias etiologias, nomeadamente múltiplas lesões tromboembólicas (múltiplos infartos), lesões únicas em regiões corticais estratégicas (tálamo, giro angular esquerdo), síndromes lacunares, angiopatia amilóide, lesões na substância branca e acidentes vasculares cerebrais (SMID et al., 2001; GRINBERG; HEINSEN, 2010).

As DV representam a segunda causa mais comum de demência nos Estados Unidos e na Europa, e a principal causa em alguns países da Ásia. Na América Latina, totalizam cerca de 15% dos quadros demenciais (ALAGIAKRISHNAN, 2016). A estimativa é que acomete 2% das pessoas que estão entre 60-75 anos e 20-40% das que estão acima dos 80 anos de idade, sendo mais comum no sexo masculino (SMID et al., 2001; CARAMELLI; BARBOSA, 2002). A síndrome demencial mista, na qual manifestam-se simultaneamente DV e DA ocorrem em 15% dos casos de demência (CARAMELLI; BARBOSA, 2002). Em mais de um terço dos pacientes com DA foi detectada a presença de patologias cerebrovasculares, sugerindo que há uma relação entre a DA e as alterações vasculares, e uma associação com a piora

clínica mais rápida (GALLUCCI; TAMELINI; FORLENZA, 2005). Entretanto, uma possível explicação seria a de essas alterações são comuns em cérebros idosos, sendo o envelhecimento em si um fator de risco (IADECOLA, 2014).

As DV se caracterizam pela presença de comprometimento cognitivo que se manifesta através do déficits da memória e de um ou mais domínio cognitivo. Os sintomas clínicos dependem da causa e região das lesões cerebrais (cortical ou subcortical), podendo ser de início súbito ou insidioso, havendo ou não períodos de estabilidade do paciente (ENGELHARDT et al., 2011).

As DV corticais, como a demência por múltiplos infartos, apresentam um quadro clínico de aparecimento abrupto e progressão flutuante, com alterações motoras e sensoriais unilaterais, além do comprometimento cognitivo. A maioria dos pacientes sofrem uma disfunção executiva, com dificuldades na organização e no planejamento de tarefas.

Os infartos em regiões estratégicas resultam em lesões tanto em áreas corticais (hipocampo, giro angular, córtex pre-frontal) como em áreas subcorticais (tálamo, caudado), apresentando um quadro clínico variável, que inclui comprometimento severo da memória, confusão, apatia, afasia e flutuações no nível da consciência.

As DV que ocorrem a nível subcortical, como os infartos lacunares e lesões extensas na substancia branca (doença de Binswanger), apresentam um quadro clínico insidioso e tem como principal déficit cognitivo o comprometimento executivo. O déficit da memória é menos intenso do que na DA. Alterações de comportamento e personalidade também são observadas, como depressão e mudanças de humor (ROCKWOOD, 2002). Lesões subcorticais também estão associadas a incontinência urinária, disartria e marcha de pequenos passos (KORCZYN; VAKHAPOVA; GRINBERG, 2012)

Sabe-se que vários mecanismos celulares estão associados à DV, como estresse oxidativo, inflamação, apoptose e autofagia (KALARIA, 2016). Os fatores de risco incluem idade avançada, diabetes, hipertensão arterial, tabagismo, entre outros (CARAMELLI; BARBOSA, 2002). Fatores genéticos incluem a mutação no gene Notch3 do cromossomo 19q12, que está associada à condição autossômica

dominante de arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL) (VENKAT et al., 2016).

O diagnóstico combina aspectos clínicos, exames de neuroimagem e avaliação neuropsicológica, atentando também para a presença de fatores de risco (SMID et al., 2001). Os critérios diagnósticos do NINDS, resumidos na Tabela 8, são os mais utilizados e recomendados nos ensaios clínicos, e exige a confirmação através de exames de neuroimagem, diferente do DSM-V (ROCKWOOD, 2002).

Tabela 8 – Critérios diagnósticos para DV provável propostos pelo NINDS

<i>Os critérios para o diagnóstico clínico de DV PROVÁVEL incluem:</i>	Demência, definida por alteração da memória e pelo menos duas outras funções cognitivas, suficiente para interferir nas atividades diárias
	Doença cerebrovascular, definida pela presença de sinais focais ao exame neurológico e evidência de AVC relevante nos exames de imagem
	Relação entre a demência e a doença cerebrovascular manifestando-se através de: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Início da demência dentro de três meses após um AVC; ✓ Deterioração abrupta das funções cognitivas; ou flutuações, progressão em “degraus” dos déficits cognitivos.
<i>Características clínicas compatíveis com o diagnóstico de DV PROVÁVEL:</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Distúrbio precoce da marcha ✓ Desequilíbrio e quedas frequentes ✓ Incontinência urinária não explicada por doença urológica ✓ Paralisia pseudobulbar ✓ Mudanças na personalidade e no humor
<i>Características que tornam o diagnóstico de DV incerto:</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ausência de sinais neurológicos focais, além do distúrbio cognitivo; e ✓ Ausência de lesões cerebrovasculares em exames de imagem

Fonte: Gallucci; Tamelini; Forlenza (2005).

Ainda nenhum medicamento foi aprovado especificamente para DV, e o tratamento baseia-se em controlar o comprometimento cognitivo resultante. A Sinvastatina, do grupo das estatinas, utilizadas no tratamento da hipercolesterolemia, mostrou uma melhora dos sintomas cognitivos e comportamentais. Memantina e

donepezil também mostraram-se eficientes na melhora cognitiva (VENKAT et al., 2016).

3.8 Demências Reversíveis

3.8.1 Neuroinfecções e inflamações

A Demência associada ao HIV ocorre em 25% dos indivíduos portadores da AIDS (TRIPATHI; VINHA, 2005). O vírus atravessa a barreira hemato-encefálica por meio de macrófagos infectados. Além de liberar proteínas neurotóxicas, como a Tat e a gp120, o vírus infecta as células gliais, que por consequência liberam quimiocinas e citocinas que levam a morte neuronal por necrose ou apoptose (CHRISTO, 2010). A meningite criptocócica, causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans*, é uma doença rara, mas que tem aparecido com mais frequência ao longo dos últimos anos, principalmente devido ao aumento do número de pessoas infectadas com HIV e ao aumento do uso de imunossupressores. A inflamação das meninges resulta em um quadro clínico que inclui náuseas, comprometimento da memória, paralisia facial, déficit visual, convulsões e irritabilidade (BATISTA; SOUZA; SACRAMENTO, 2013).

A Neurosífilis caracteriza-se pelo comprometimento do SNC pela bactéria *Treponema pallidum*. Possui início insidioso, com comprometimento cognitivo que se manifesta por problemas de memória, concentração, irritabilidade e apatia (CAIXETA et al., 2014).

Ainda como infecções bacterianas, pode-se citar a Doença de Lyme e a Doença de Whipple. A primeira é causada pela bactéria espiroqueta *Borrelia Burgdoferi*, que é transmitida por carrapatos do gênero *Ixodes* e *Amblyomma*, acometendo os sistemas nervoso central, cardiovascular, ocular, e as articulações (MALUF et al., 2007). A segunda é causada pela bactéria *Tropheryma Whipplei* e é uma patologia rara. Afeta particularmente o intestino delgado, mas o SNC é afetado em 45% dos casos, levando a distúrbios cognitivos e motores, além de outras alterações neurológicas (OLIVEIRA et al., 2010).

3.8.2 Distúrbios tóxicos e metabólicos

Muitas distúrbios endócrinos e deficiências vitamínicas estão associadas à demência. A deficiência de vitamina B12 causa déficit cognitivo global, lentificação mental e problemas na memória e na capacidade de concentração, além de depressão, quadros psicóticos e alucinações auditivas e visuais. A hipótese mais aceita é de que a carência dessa vitamina se correlaciona à deficiência de S-adenosilmetionina, levando a irregularidades nas reações de metilação do SNC (GALLUCCI; TAMELINI; FORLENZA, 2005; FORNARI et al., 2010). Os hormônios da tireóide regulam genes envolvidos no metabolismo neuronal e na plasticidade sináptica. O hipotireoidismo pode causar sintomas neurológicos semelhantes aos de demência subcortical, como por exemplo, desorientação, bradicinesia, bradipsiquismo, comprometimento da memória e do processamento visual, depressão e apatia. Esses sintomas ocorrem em aproximadamente 60% dos casos (FORNARI et al., 2010).

Sabe-se que o consumo prolongado e excessivo de álcool pode levar à danos estruturais e funcionais no cérebro. Estudos mostraram que 78% dos indivíduos diagnosticados com alcoolismo apresentam graus variados de alterações patológicas no cérebro. Exames de neuroimagem evidenciaram uma redução da substância branca, mais notavelmente no córtex pré-frontal, corpo caloso e cerebelo, além de perda neuronal. Essas mudanças podem ser atribuídas à fatores como EO, excitotoxicidade induzida pelo glutamato, perda dos receptores colinérgicos muscarínicos e perturbação do processo de neurogênese (SACHDEVA et al., 2016). Outra hipótese é de que o declínio cognitivo associado ao álcool tem como causa primária a deficiência de tiamina, visto que sua absorção é comprometida não só pela deficiência nutricional, mas também pelo consumo de álcool, que interfere diretamente no metabolismo dessa vitamina. A deficiência de tiamina pode ocasionar a síndrome de Wernicke-Korsakoff (WK), comum em indivíduos alcoólicos. A WK é caracterizada por oftalmoplegia, ataxia e distúrbio mentais e de consciência, além de amnésia anterógrada e retrógrada (RIDLEY; DRAPER; WITHALL, 2013).

A intoxicação por metais (arsênico, mercúrio, chumbo, alumínio, lítio) está associada à comprometimento cognitivo rápido, podendo causar encefalopatias com declínio cognitivo expressivo. A toxicidade por manganês pode levar a sintomas

parkinsonianos. O bismuto, presente em medicamentos para distúrbios gastro-intestinais, pode causar apatia, ataxia, disartria, alucinações e convulsões (THIPATHI; VIBHA, 2005).

3.8.3 Condições neurológicas

A Hidrocefalia de pressão normal (HPN) é um distúrbio neurológico que se manifesta por meio de apraxia de marcha, demência e incontinência urinária. Há comprometimento progressivo das funções corticais e subcorticais (déficit executivo e visuoespacial, problemas na memória e na concentração). Possui caráter idiopático, mas hipóteses fisiopatológicas envolvem absorção ineficiente do líquido cefalorraquidiano.

Neoplasias situadas nos lobos frontal e temporal ou próximas ao corpo caloso podem resultar em um quadro demencial em aproximadamente 4% dos casos. Dependendo da localização, pode ocorrer alterações de personalidade, instabilidade emocional, e déficit na memória (GALLUCCI; TAMELINI; FORLENZA, 2005).

4.0 MODELOS ANIMAIS DE DEMÊNCIA E DECLÍNIO COGNITIVO

Com a alta prevalência de doenças neurodegenerativas associadas ao envelhecimento, o desenvolvimento de modelos experimentais é indispensável para a produção e teste de novos fármacos que possam tratar tais desordens cognitivas (ELDER; SOSA; GASPERI, 2010). No campo da biomedicina, os modelos animais têm se tornado essenciais para a melhor compreensão de qualquer patologia (GOTZ; ITTNER, 2008). Por meio deles é possível simular uma doença e reconhecer os processos que a desencadearam (GOTZ; GOTZ, 2009).

Diferentes animais são utilizados no desenvolvimento desses modelos, nomeadamente macacos, roedores, vermes e moscas, entre outros, sendo a maioria deles com roedores (NEHA et al., 2014). Os roedores são os mais utilizados devido a facilidade de reprodução, tamanho pequeno e fácil de manejar, além do seu comportamento amplamente estudado e bem reconhecido (BALMUS et al., 2015).

Algumas substâncias químicas neurotóxicas são utilizadas no desenvolvimento de modelos experimentais. A desvantagem é que os modelos induzidos por químicos costumam consumir muito tempo, além de serem invasivos e resultarem em muitas mortes, visto que são necessárias múltiplas administrações para que a doença seja induzida (DAM; DEYN, 2011). Entretanto, esses modelos têm sido importantes instrumentos no estudo das funções cerebrais, possibilitando o desenvolvimento de novas terapias farmacológicas. A Tabela 9 exemplifica algumas substâncias que apresentaram efeitos positivos nas alterações causadas pelos modelos animais de doenças neurodegenerativas, podendo ser vistas como potenciais tratamentos para essas patologias.

Com a identificação das mutações genéticas causadoras da DA, muitos modelos com animais transgênicos que expressam tais mutações foram desenvolvidos para o estudo da doença, podendo apresentar apenas uma ou ainda múltiplas mutações coexpressas (PYPE et al., 2003).

Vários estudos estão sendo realizados para o desenvolvimento de um modelo ideal que seja de baixo custo, não invasivo, e que represente com fidelidade os mecanismos patológicos da síndrome demencial e de déficits cognitivos (NEHA et al., 2014).

Tabela 9 – Exemplos de substâncias que apresentaram efeitos positivos nas alterações patológicas causadas por modelos de doenças neurodegenerativas

DROGA	MODELO	EFEITOS	ESTUDO
Epigallocatequina-3-Galato	Senescência acelerada	Reduz o acúmulo de A β , os níveis de proteína tau hiperfosforilada e reverte a redução de proteínas sinápticas na região frontal do córtex no hipocampo dos camundongos SAMP8.	Guo et al. (2017)
7,8-Dihydroxiflavona	Escololamina	Reduz déficit de memória e aprendizagem, acúmulo de A β , EO, e disfunção sináptica	Chen et al. (2014)
<i>Ginkgo Biloba</i> (Egb 761)	Escololamina	Reduz o número de células apoptóticas no hipocampo	Jahanshahi, Nickmahzar e Babakordi, (2013)
Ácido Rosmarínico	Álcool	Melhora os danos oxidativos e déficit cognitivo	Hasanein et al. (2016)
Inm-176	Lipopolossacarídeo	Melhora comprometimento cognitivo e inibe a produção de óxido nítrico e de citocinas pró-inflamatórias	Park et al. (2012)
Cafeína	D-galactose	Reduz comprometimento da memória, disfunção sináptica, EO, neuroinflamação e neurodegeneração	Ullah et al. (2015)
Morina	D-galactose	Reverte danos cognitivos	Serrão et al. (2011)
Asiaticoside	Pepídeo β -amiloide (A β)	Melhora nos déficits cognitivos, diminui a deposição de A β no hipocampo e reduz os níveis de proteínas pró-inflamatória	Zhang et al. (2017)

Fonte: Elaborada pela autora

4.1 Modelo espontâneo

Como o comprometimento cognitivo é uma característica do processo de senilidade, animais de idade avançada podem servir como um modelo natural de demência. Os animais envelhecidos, principalmente roedores, são utilizados constantemente na pesquisa e no desenvolvimento de terapias para declínio cognitivo, principalmente na DA. Tal modelo apresenta a vantagem de ser natural, não invasivo e não utilizar químicos (NEHA et al., 2014).

O modelo com animais de senescência acelerada (SAM) foi desenvolvido em 1981 a partir de seleção fenotípica de camundongos da linhagem AKR/J que aparentavam ser fenotipicamente mais velhos do que deveriam ser. Incluem um grupo de camundongos propensos à senescência acelerada (SAMP) e outro grupo resistente a tal alteração. Um dos grupos SAMP, SAMP8, demonstrou déficits na memória e na aprendizagem (MIYAMOTO, 1986), como também outras características semelhantes na DA, como deposição de A β e hiperfosforilação da proteína tau. Além disso, demonstraram dano oxidativo, distúrbios do ritmo circadiano, déficit colinérgico e perda neuronal (MORLEY et al., 2011). Dessa forma, pode ser usado no estudo de mecanismos patológicos importantes em déficits de memória e aprendizagem relacionados ao envelhecimento (NEHA et al., 2014).

4.2 Modelos de indução química

4.2.1 Escopolamina (SCO)

O sistema colinérgico tem um papel importante no funcionamento da memória. Uma disfunção nesse sistema resulta em déficits na memória e desorientação, como é visto na DA. A neurodegeneração colinérgica ocorre geralmente em áreas associadas à memória e à aprendizagem, como o hipocampo, córtex cerebral e núcleo basal de Meynert (NEHA et al., 2014).

A SCO é uma droga anticolinérgica que atua como um antagonista competitivo dos receptores muscarínicos colinérgicos na membrana pós-sináptica, reduzindo a ação efetiva da Ach (WONG-GUERRA et al., 2017).

Os efeitos desse fármaco nas funções cognitivas é alvo de muitos estudos. Sabe-se que a SCO causa déficits em atenção, memória e aprendizagem similares àqueles observados na DA (EBERT; KIRCH, 1998). Adicionalmente, promove outros eventos associados à doenças neurodegenerativas, como apoptose dos neurônios do hipocampo (JAHANSHAHI; NICKMAHZAR; BABAKORDI, 2013) e dano oxidativo (WONG-GUERRA et al., 2017).

4.2.2 Estreptozotocina (STZ)

A STZ é uma glicosamina-nitrosureia obtida de forma natural a partir da bactéria da soja *Streptomyces achromogenes*. Tem sido amplamente utilizada em modelos de pesquisa de diabetes por sua toxicidade às células produtoras/secretoras de insulina no pâncreas. O fármaco é captado pelas células B pancreáticas através dos transportadores de glicose do tipo 2 (GLUT2). Uma vez dentro da célula, o grupamento metil-nitrosureia promove a fragmentação do DNA. Em resposta, a enzima de reparo poli-ADP-ribose-polimerase (PARP) é ativada, reduzindo o NAD⁺ celular e conseqüentemente o ATP. Essa depleção do estoque de energia celular resulta em necrose das células β -pancreáticas (LENZEN, 2008). O GLUT2, por meio do qual a STZ age, também está presente nas áreas límbicas do encéfalo (ARLUISON et al., 2004).

Sabe-se que a insulina e o IGF possuem seus receptores expressos ao longo do SNC (principalmente no bulbo olfatório, hipotálamo, córtex e hipocampo), e que agem no cérebro modulando o crescimento neuronal, síntese proteica, manutenção do citoesqueleto neuronal, formação de sinapse e regulação do metabolismo (MONTE; WANDS, 2005). Quando administrada por meio de injeção intracerebroventricular, a STZ dessensibiliza os receptores da insulina e do fator de crescimento insulínico (IGF) (MONTE, 2009). Adicionalmente, a via de sinalização da insulina mediada pela enzima Fosfatidilinositol 3 quinase (PI3K), ativa a proteína quinase B (PKB), que promove a translocação de GLUT4, aumentando o aporte de glicose na célula. Por outro lado, a PKB também modula por meio de fosforilação o funcionamento da enzima glicogênio sintase quinase 3 (GSK 3), que, dependendo da sua isoforma, regula a produção de AB ou a fosforilação da proteína tau (SALKOVIC-PETRISIC et al., 2006). Nesse contexto, embora o mecanismo de ação exato da STZ no cérebro ainda não tenha sido bem elucidado assume-se que seu potencial tóxico quando administrada por via intracerebroventricular é similar àquele por via intraperitoneal, gerando eventos bioquímicos e fisiopatológicos semelhantes aos que ocorrem na DA (MONTE, 2009; SALKOVIC-PETRISIC et al., 2013). Estudos apontam uma relação entre deficiência e resistência de insulina/IGF e a DA, que progride com o avanço da doença. Essa condição implica em redução do metabolismo energético, além de dano oxidativo, disfunção mitocondrial e morte celular (MONTE, 2009;

STEEN et al., 2005). Outro estudo, que avaliou os efeitos benéficos da naringina em ratos que receberam STZ, demonstrou que além de comprometimento cognitivo, os animais apresentaram EO e déficit colinérgico (KHAN et al., 2012).

4.2.3 Álcool

Doses elevadas de etanol resultam em comprometimento da cognitivo, interferindo em mecanismos cerebrais importantes na codificação, no armazenamento e na recuperação da memória (SPINETTA et al., 2008). A lesão cerebral causada pelo álcool pode ser atribuído a diferentes mecanismos. Sabe-se que o consumo crônico do etanol provoca EO (NEHA et al., 2014), disfunção mitocondrial, além de causar danos ao sistema colinérgico e afetar o processo de neurogênese (REZAYOF et al., 2008). Adicionalmente, o etanol mostrou reduzir os níveis de atividade hipocampal, e a exposição crônica ao etanol está associada com perda neuronal e alterações nos neurotransmissores dessa região (WHITE; MATTHEWS; BEST, 2000; GARCIA-MORENO; CIMADEVILLA, 2012).

No modelo de déficit de memória induzido por etanol de Westergreen et al. (1996), fêmeas grávidas da linhagem Sprague-Dawley foram alimentadas com uma dieta líquida contendo etanol durante 11 dias, começando 11 dias após a concepção. Inicialmente com uma concentração de 2%, e 3 dias depois uma concentração de 5% até o vigésimo segundo dia. Os filhotes expostos ao álcool demonstraram comprometimento da aprendizagem na fase adulta (WESTERGREEN et al., 1996). Já o estudo de Garcia-Moreno e Cimadevila (2012) mostrou que a administração de etanol pós-natal em ratos também teve efeitos nocivos na aprendizagem (GARCIA-MORENO; CIMADEVILLA, 2012).

4.2.4 Lipopolissacarídeo (LPS)

O processo de neuroinflamação está associado a fisiopatologia de múltiplas doenças neurodegenerativas. Quando ativadas, as células da micróglia

iniciam uma resposta inflamatória que consiste na secreção mediadores pró-inflamatórios citotóxicos, como citocinas, quimiocinas, óxido nítrico e EROs. Tais fatores induzem o processo neuroinflamatório, resultando em morte celular neuronal (QIN et al., 2007; FRUHAUF et al., 2015).

Estudos mostram que o LPS, um composto estrutural da parede celular de bactérias gram-negativas, induz a ativação das células da micróglia e liberação de tais mediadores neuroinflamatórios, contribuindo para o dano neuronal e comprometimento cognitivo. Injeções intraperitoneais de LPS em roedores causaram neurodegeneração na região do hipocampo e comprometimento cognitivo, incluindo déficits no aprendizado e na memória. Dessa forma, a administração de LPS é considerada um bom modelo no estudo da fisiologia de doenças neurodegenerativas (FRUHAUF et al., 2015).

O LPS se ativa nos receptores do tipo Toll 4 (TLR 4), que por sua vez recruta a a molécula do fator de diferenciação mielóide 88 (MyD88), aumentando a liberação dos mediadores inflamatórios (FRUHAUF et al., 2015). Outros estudos citam o EO como um importante fator na neurodegeneração e déficit de memória em animais tratados com LPS (EDUVIERE et al., 2016).

4.2.5 D-Galactose (D-GAL)

A D-GAL é um açúcar redutor que tem sido amplamente utilizado como modelo animal de indução ao envelhecimento. Normalmente, é metabolizada no organismo por duas enzimas: a galactoquinase e a galactose 1 fosfato uridil-transferase. Entretanto, em altas concentrações, leva à formação de espécies reativas de oxigênio e estimula a produção de radicais livres indiretamente por meio da formação de produtos finais de glicação avançada, resultando em EO (ULLAH et al., 2015). Estudos mostram que a administração de D-GAL em roedores induz alterações associadas processo natural de envelhecimento cerebral e à DA, como neurodegeneração, alterações colinérgicas, formação de PN, neuroinflamação e déficit cognitivo (CUI et al., 2006; YANG et al., 2013).

4.2.6 Metais

Quando em concentrações normais, os íons metálicos são essenciais para muitos processos neurobioquímicos importantes. Entretanto, os metais podem levar a um aumento da produção de EROs, que, como dito anteriormente, estão associadas à várias doenças neurodegenerativas (NEHA et al., 2014). Os metais cobre (Cu), ferro (Fe), zinco (Zn) e alumínio (Al), por exemplo, são encontrados em níveis desregulados em cérebros com DA, estando presentes em altas quantidades nas PN e ENF.

O Cu está associado ao aumento da deposição do peptídeo A β e ao processo neuroinflamatório resultante, além de EO. O Al, se acumula em neurônios piramidais do hipocampo, e, além de atuar no EO, induz a formação de ENF e morte celular por apoptose. Já o Zn, tanto em níveis abundantes como em níveis deficientes, está envolvido com morte neuronal e consequente déficit cognitivo (GRANZOTTO; ZATTA, 2014). O Fe catalisa a formação de radicais livres e está envolvido diretamente na formação de PN, além de induzir a agregação da proteína tau hiperfosforilada e da α -sinucleína, contribuindo para formação de ENF e CL, respectivamente (FERNANDEZ et al., 2007). Schroder et al. (2001) demonstraram que a administração oral de Fe²⁺ em ratos 10-12 dias após o nascimento resultou em déficits de memória e aprendizagem na fase adulta.

4.2.7 Peptídeo β -amiloide (A β)

Como mostrado anteriormente, uma das características patológicas da DA é a presença de placas senis extracelulares, que se formam a partir do acúmulo de A β (FALCO et al., 2016). Sendo assim, a injeção desse peptídeo no cérebro tem sido usada como um modelo de indução de comprometimento de memória, visto que mostrou estar associada à disfunção cerebral, neurodegeneração e déficit de memória e aprendizagem muito similares àqueles expressados na DA (YAMAHA et al., 1999; NEHA et al., 2014). Uma das hipóteses para toxicidade do A β é a diminuição dos níveis da colina acetiltransferase (ChAT) e consequente disfunção do sistema colinérgico. Além disso, esse peptídeo mostrou estimular a hiperfosforilação da

proteína tau, induzindo a formação de ENF. Outro efeito tóxico é a modificação da homeostase de Ca^{2+} através da alteração de canais iônicos e formação de poros condutores de íon que aumentam os níveis de Ca^{2+} no citosol (MORE et al., 2016).

Tabela 10 – Resumo dos principais modelos de indução química

MODELO	MECANISMO DE AÇÃO/ALTERAÇÕES	ESTUDOS
Escopolamina	Antagonista competitivo dos receptores muscarínicos colinérgicos na membrana pós-sináptica. Déficits em atenção, memória e aprendizagem, além de apoptose dos neurônios do hipocampo	Chen et al. (2014) Jahanshahi, Nickmahzar e Babakordi, (2013)
Estreptozotocina	Toxicidade às células produtoras de insulina e dessensibilização dos receptores de insulina e IGF. Causa redução do metabolismo energético, comprometimento de memória e aprendizagem, dano oxidativo, disfunção mitocondrial e morte celular	Guo et al. (2017)
Álcool	Estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, danos ao sistema colinérgico e ao processo de neurogênese	Garcia-Moreno e Cimadevila (2012) e Hasanein et al. (2016)
Lipopolissacarídeo	Ativação das células da micróglia e liberação de mediadores neuroinflamatórios. Injeções intraperitoneais de LPS em roedores causaram neurodegeneração na região do hipocampo e comprometimento cognitivo, incluindo déficits no aprendizado e na memória.	Park et al. (2012)
D-Galactose	Induz estresse oxidativo, neurodegeneração, alterações colinérgicas, formação de PN, neuroinflamação, disfunção sináptica e déficit de memória	Cui et al. (2006) e Ullah et al. (2015)
Metais	Cu: associado ao aumento da deposição do peptídeo A β , neuroinflamação, estresse oxidativo Al: acumula-se em neurônios piramidais do hipocampo, induz a formação de ENF, apoptose e estresse oxidativo Zn: morte neuronal e consequente déficit cognitivo Fe: estresse oxidativo, formação de PN, ENF, CL, déficit de memória	Schroder et al. (2001) e Granzotto e Zatta (2014)
Peptídeo β-amiloide	Estresse oxidativo, formação de PN, déficit colinérgico, hiperfosforilação da proteína tau e excitotoxicidade	Zhang et al. (2017)

Fonte: Elaborada pela autora

4.3 Modelos experimentais de isquemia cerebral

De acordo com a região do infarto, podem ser classificados em focal e global. Os modelos de isquemia focal consistem na limitação do fluxo sanguíneo cerebral em uma região específica, geralmente pela oclusão de uma artéria cerebral. Já nos modelos de isquemia global, essa limitação do fluxo sanguíneo afeta toda a região cerebral (BACIGALUPPI; COMI; HERMANN, 2010).

A lesão isquêmica possui duas áreas específicas: o core (centro da lesão) e a penumbra (região que circunda o core). No core ocorre uma redução súbita do fluxo sanguíneo e conseqüentemente danos celulares irreversíveis. Na penumbra essa redução ocorre de forma gradativa, de maneira que os neurônios têm sua funcionalidade prejudicada mas continuam estruturalmente íntegros. Se o fluxo sanguíneo não é reestabelecido rapidamente, as células da zona de penumbra são recrutadas para a zona do core, aumentando a lesão isquêmica. Dessa forma, a região da penumbra é alvo de vários estudos que visam evitar o progresso da degradação neuronal nessa área (LIPTON, 1999; TURNER et al., 2013).

Sabe-se que a isquemia cerebral global induz lesão seletiva nos neurônios da região CA1 do hipocampo. Os modelos de isquemia global baseiam-se em procedimentos que bloqueiam os principais vasos que irrigam o cérebro, em modelos que induzem a parada cardíaca e choque hemorrágico. Os mais utilizados são o de oclusão de 4 vasos (4-VO) em ratos (PULSINELLI; BRIERLY; PLUM, 1982); e o de oclusão de 2 vasos (2-VO) (SMITH; AUER; SIESJO, 1984). O modelo 4-VO causa a descontinuação do fluxo sanguíneo para o encéfalo através do bloqueio permanente das artérias vertebrais e posterior oclusão temporária das carótidas após um período de 24 horas (PULSINELLI; BRIERLY; PLUM, 1982). O modelo 2-VO em ratos consiste no clameamento das duas carótidas realizada juntamente com redução da pressão arterial em torno de 50 mmHg, e possui efeitos relativamente maiores do que o modelo 4-VO, afetando seletivamente áreas do hipocampo (mais precisamente os neurônios piramidais da região CA1), neocórtex e corpo estriado (SMITH; AUER; SIESJO, 1984; ROSELL, 2010).

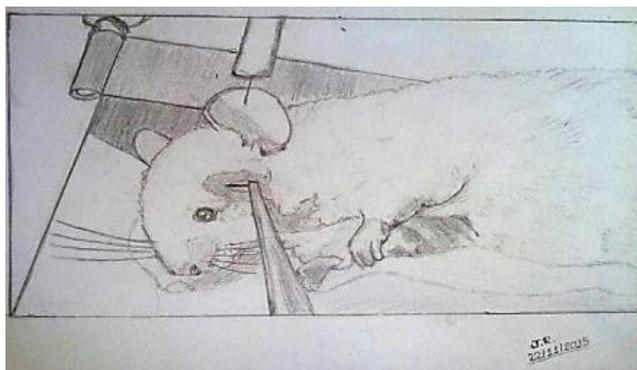
Os modelos experimentais mais utilizados no estudo de isquemia focal consistem na oclusão transitória ou permanente de uma artéria cerebral. Essa

obstrução pode ocorrer por meio de diferentes mecanismos, podendo ter efeitos transientes ou permanentes. Alguns desses mecanismos são mais invasivos e necessitam de craniectomia, proporcionando acesso direto às artérias cerebrais, principalmente às ramificações da artéria cerebral média (ACM), principal acometida no acidente vascular cerebral (AVC) em humanos (BRAEUNINGER; KLEINSCHNITZ, 2009).

Tais mecanismos podem envolver corte, ligamento e eletrocauterização da artéria. Os modelos de corte e ligamento, permitem reperfusão. Já o modelo de eletrocauterização (Figura 3) provoca obstrução permanente da ACM. Descrito primeiramente por Tamura et al. em 1981, essa técnica torna evidente lesões nas regiões do núcleo estriado e do córtex após 4h de obstrução arterial. A gravidade da lesão depende do comprimento e do sítio (próximo ou distal) da ACM que é eletrocoagulado (MACRAE, 2010). Apesar de obter sucesso na reprodução do evento isquêmico, esse modelo não corresponde à realidade do AVC humano, e a craniectomia apresenta riscos ao animal, podendo ocasionar um dano local no cérebro e desencadear processos inflamatórios (SOMMER, 2017).

Um estudo do nosso grupo de pesquisa utilizou o modelo de eletrocoagulação da artéria cerebral média em camundongos, descrito previamente por Bernaudin et al. em 1999, para avaliar o efeito neuroprotetor do ácido rosmarínico (AR) no declínio de memória pós isquemia. O AR demonstrou reduzir a zona de infarto e o déficit de memória resultantes da oclusão permanente da ACM (FONTELES et al., 2016).

Figura 3 - Eletrocauterização da artéria cerebral média

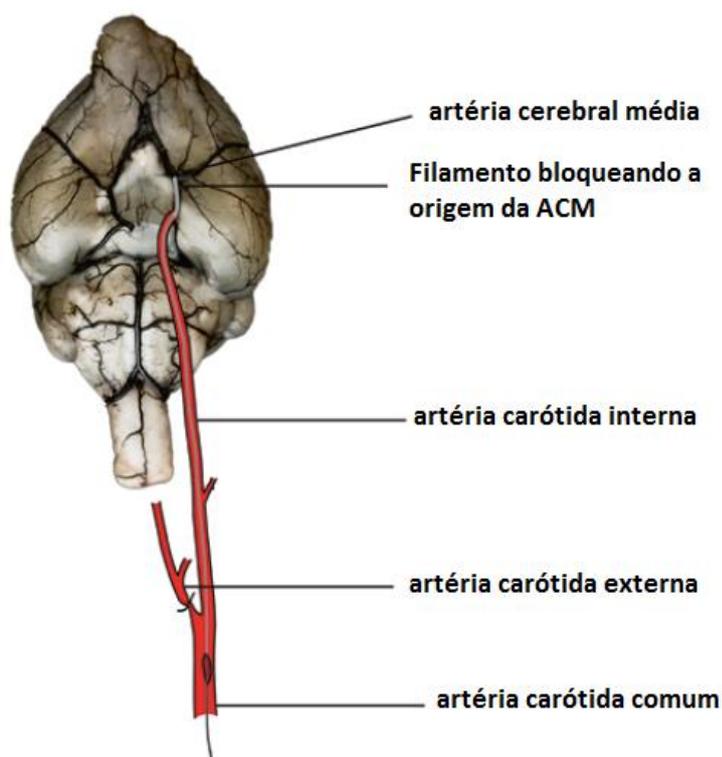


Fonte: Arte de Jéssica Rabelo

Um modelo menos invasivo consiste na introdução de um fio de sutura pela artéria carótida interna, avançando-o até que este bloqueie o fluxo sanguíneo para a ACM (Figura 4). Dessa forma, é possível controlar a ocorrência de reperfusão removendo ou não o filamento. O procedimento foi desenvolvido em ratos por Koizumi et al. em 1986, que utilizaram um filamento de nylon (diâmetro 0.25-0.30 mm) revestido por silicone. Essa técnica não requer craniectomia, e mostrou eficácia na indução de infarto nas regiões do núcleo estriado e do córtex frontoparietal (BELAYEV; ENDRES; PRINZ, 2010). Apesar de ser um bom modelo para o teste de químicos neuroprotetores, observou-se que os animais podem apresentar algumas complicações posteriores, como hemorragia subaracnóidea e hipertermia espontânea quando a oclusão ultrapassa o período de 2 horas (SICARD; FISHER, 2009).

O modelo fototrombose também não necessita de craniectomia. Descrito por Watson et al. em 1985, mostrou-se eficiente em produzir infartos em regiões corticais. Para isso, um corante fotossensível, como o Rosa Bengala, é injetado sistemicamente na circulação, e posteriormente o tecido recebe iluminação externa. A irradiação da luz leva a formação de moléculas de oxigênio singlete, induzindo danos ao endotélio vascular. Conseqüentemente, há formação de um trombo plaquetário e obstrução vascular (WITTE, 2010).

Figura 4 – Ilustração da oclusão da artéria cerebral média por fio de sutura



Outro modelo de isquemia focal baseia-se na administração local de endotelina 1 (ET-1), um peptídeo natural de ação vasoconstritora potente. A injeção estereotáxica de ET-1 adjacente à ACM causa uma redução do fluxo sanguíneo de maneira rápida, mas não imediata. Entretanto, após um certo período, o fluxo sanguíneo é restaurado progressivamente (SICARD; FISHER, 2009; WITTE, 2010). Há indícios de que a aplicação de ET-1 induz astrogliose, podendo interferir nos mecanismos de reparação neuronal pós-infarto (SOMMER, 2017).

4.4 Modelos com animais transgênicos

Os modelos com animais transgênicos são ideais para a pesquisa da DA. São obtidos a partir de ratos ou camundongos geneticamente modificados para que expressem mutações genéticas causadoras das alterações patológicas da DA em humanos (NEHA et al., 2014).

Os primeiros modelos transgênicos da DA se baseavam na superexpressão do gene mutante da PPA humana afim de desenvolver a agregação do peptídeo A β nos animais alvos do estudo. Como descrito anteriormente, o peptídeo A β , um produto da clivagem da PPA, se acumula formando PN, uma das principais características histopatológicas da DA. Em 1995, Games et al. desenvolveram o primeiro modelo transgênico convincente para DA: o camundongo PDPPA. Expressando níveis elevados de PPA mutante, esses animais demonstraram a formação de PN, ativação microglial, perda sináptica progressiva no hipocampo e no córtex cerebral, e déficit de memória (PUZZO et al., 2015).

Atualmente, o modelo Tg2576, com camundongos que expressam uma mutação dupla (K670N/M671L) do PPA, é o mais utilizado. Os camundongos Tg2576, criados por Hsiao et al. (1996) demonstraram uma superprodução do peptídeo A β e formação de PN no córtex, hipocampo e cerebelo (11 meses), além de déficits de aprendizagem e memória (NEHA et al., 2014; PUZZO et al., 2015). Outro exemplo é o modelo PPA23, com mutação semelhante ao do Tg2576, ocasionando o desenvolvimento de placas amilóides e angiopatia amilóide cerebral, além de perda neuronal na região do hipocampo (SPIRES; HYMAN, 2005; NEHA et al., 2014). Dong

et al. (2008) avaliaram o efeito da administração oral a longo termo (dos 3 aos 9 meses) de donepezil nos camundongos Tg2576, constatando que a dose de 4mg/kg reduziu o número de AB e PN de forma significativa (DONG et al., 2008).

Camundongos transgênicos expressando mutação no gene MAPT, que codifica proteína tau, têm sido utilizados para reproduzir as alterações patológicas causadas pelos ENF. Um exemplo é o modelo JNLP3, que demonstrou o desenvolvimento de ENF no tronco encefálico, cerebelo e coluna vertebral. Adicionalmente, os animais desenvolveram déficits motores e perda celular na coluna vertebral (SPIRES; HYMAN, 2005).

Os camundongos expressando os genes mutantes da PS1 e da PS2, associados à forma familiar da DA, demonstraram um aumento do peptídeo A β 42. Entretanto, esses animais não apresentaram formação de PN ou perda neuronal (YAMADA; NABESHIMA, 2000).

Uma problemática levantada foi a de que esses modelos apesar de representarem importantes alterações da DA, deixavam de investigar outras modificações patológicas igualmente importantes. Dessa maneira, modelos com múltiplas mutações coexpressas foram criados. Animais duplamente mutantes para PPA e PSEN, por exemplo, demonstraram um aumento do A β 42 e formação de PN mais precocemente (KITAZAWA; MEDEIROS; LAFERLA, 2012). No modelo 5xFAD, os camundongos coexpressam cinco mutações da DA (mutações Swedish, Florida e London no APP; e mutações M146L e L286V no PS1), que agem juntas no aumento da produção de A β 42 (OAKLEY et al., 2006; EIMER; VASSAR, 2013). Oakley et al. (2006) observaram nos camundongos 5xFAD o aumento de A β 42 intraneuronal e posterior formação de PN (2 meses), além de déficit de memória (4 meses) e morte neuronal (9 meses) (OAKLEY et al., 2006).

Tabela 11- Exemplos de modelos com animais transgênicos

MODELO	MUTAÇÃO	ALTERAÇÕES	ESTUDO
PDPPA	gene mutante da PPA	Formação de PN, ativação microglial, perda sináptica progressiva no hipocampo e no córtex cerebral, e déficit de memória	Games et al. (1995)
Tg2576	Mutação dupla (K670N/M671L) do PPA	Superprodução do peptídeo A β e formação de PN no córtex, hipocampo e cerebelo, além de déficits de aprendizagem e memória	Hsiao et al. (1996)
JNLP3	Mutação no gene MAPT	ENF no tronco encefálico, cerebelo e coluna vertebral. Déficits motores e perda celular na coluna vertebral	Spires e Hyman (2005)
5XFAD	Swedish, Florida e London no APP; M146L e L286V no PS1	Aumento de A β ₄₂ intraneuronal e posterior formação de PN, além de déficit de memória e morte neuronal	Oakley et al. (2006)

Fonte: Elaborada pela autora

5 CONCLUSÃO

Conclui-se que o aumento da incidência de doenças neurodegenerativas ocorre como um reflexo do aumento da longevidade. Atualmente, diferentes padrões de demência são reconhecidos, causados por diferentes eventos fisiopatológicos. Dentre eles, a DA é a forma demencial com maior prevalência. Geralmente, o curso clínico dessas doenças é de caráter insidioso e progressivo, causando prejuízo em funções cognitivas e acabando por atrapalhar as atividades cotidianas dos indivíduos acometidos.

O diagnóstico diferencial das demências é muitas vezes equivocado, e os tratamentos existentes são apenas parciais, deixando claro a importância da investigação e do desenvolvimento de modelos experimentais para a melhor compreensão da fisiopatologia da síndrome demencial.

No presente trabalho foram abordados alguns desses modelos, com ênfase naqueles que utilizam roedores para induzir o comprometimento da memória. Entretanto, não se deve deter-se à utilização de um único tipo de animal. Apenas comparando modelos baseados no uso de diferentes animais, como *Drosophila* e *Zebrafish*, será possível obter máxima compreensão dos complexos eventos patológicos que decorrem das doenças neurodegenerativas. Embora não representem precisamente todas essas as alterações bioquímicas, cognitivas, comportamentais e histopatológicas, a maioria dessas modificações podem ser reproduzidas utilizando toxinas específicas, evidenciando a importância do desenvolvimento de modelos para o reconhecimento detalhado dos mecanismos relevantes e centrais para o estabelecimento da síndrome e para a produção de uma terapia farmacológica para prevenir ou tratar os variados quadros demenciais.

REFERÊNCIAS

- 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.
- ALAGIAKRISHNAN. K. Vascular Dementia. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/292105-overview>>. Acesso em: Dez., 2016
- Alzheimer's Association. What is Alzheimer's. Disponível em: <http://www.alz.org/alzheimers_disease_what_is_alzheimers.asp>. Acesso em Nov., 2016.
- AMARISTA, F. J. Demencia. **Gac Méd Caracas**. v.110, n.3, 2002.
- ANAND, P.; SINGH, B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. **Archives Of Pharmacal Research**, v. 36, n. 4, p.375-399, 2013.
- ANAND, R.; GILL, K. D.; MAHDI, A. A. Therapeutics of Alzheimer's disease: Past, present and future. **Neuropharmacology**, v. 76, p.27-50, 2014.
- APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J. E.; YASSUDA, M. S. Alzheimer's disease: an epidemiology and diagnosis review. **Rev Bras Clin Med**, 7:27-35, 2009.
- ARLUISON, M. et al. Distribution and anatomical localization of the glucose transporter 2(GLUT2) in the adult rat brain—an immunohistochemical study. **Journal of Chemical Neuroanatomy**, 28 ,117–136, 2004.
- ARMSTRONG, R. Visual signs and symptoms of progressive supranuclear palsy. **Clinical And Experimental Optometry**, v. 94, n. 2, p.150-160, 2010.
- ARRASATE, M.; FINKBEINER, S. Protein aggregates in Huntington's disease. **Experimental Neurology**, v. 238, n. 1, p.1-11, 2012.
- ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- AZAMBUJA, L. S. Avaliação neuropsicológica do idoso. **RBCEH**, Passo Fundo, v. 4, n. 2, p. 40-45, 2007.
- AZIZ, N. A. et al. Leptin secretion rate increases with higher CAG repeat number in Huntington's disease patients. **Clinical Endocrinology**, v. 73, n. 2, p.206-211, 2009.
- AZIZ, N. A. et al. Systemic energy homeostasis in Huntington's disease patients. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 81, n. 11, p.1233-1237, 2010.
- BACIGALUPPI, M.; COMI, G.; HERMANN, D.M. Animal Models of Ischemic Stroke. PartTwo: Modeling Cerebral Ischemia .**The Open Neurology Journal**, v. 4, p. 34-38, 2010.

BALLARD, C. et al. Alzheimer's disease. **The Lancet**, v. 377, n. 9770, p.1019-1031, 2011.

BALMUS, I. M. et al. Basic aspects in selecting a suitable transgenic rodent model for Alzheimer's disease. **Psychiatria Danubina**, Vol. 27, No. 4, pp 338-345, 2015.

BANG, J.; SPINA, S.; MILLER, B. L. Frontotemporal dementia. **The Lancet**, v. 386, n. 10004, p.1672-1682, 2015.

BATISTA, A. V. M.; SOUZA, N. M.; SACRAMENTO, E. Fatores prognósticos na meningite criptocócica em hospital de referência para doenças infecciosas. *Revista Baiana de Saúde Pública*, 2013.

BELAYEV, L., ENDRES, M., PRINZ, V. Focal Cerebral Ischemia in the Mouse and Rat Using the Intraluminal Suture-Filament Model. In: DIRNARGL, U. (Ed). *Rodent Models of Stroke*. Humana Press, 2010. pp 30-39

BELTRAME, G. R., KIHARA, A. H., PASCHON, V. Terapia musical aumenta a atividade psicomotora em pacientes com Alzheimer. **Nanocell News**, v. 3, n. 6, 5 fev. 2016. Instituto Nanocell.

BERNAUDIN M, et al. (1999). A potential role for erythropoietin in focal permanent cerebral ischemia in mice. **J Cereb Blood Flow Metab** 19:643-651

BLANDINI, F.; ARMENTERO, M.. Animal models of Parkinson's disease. **Febs Journal**, v. 279, n. 7, p.1156-1166, 2012.

BLENOW et al., Alzheimer's disease. **Lancet**; 368: 387-403, 2006.

BLUM, D. et al. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP. **Prog Neurobiol**, n 65, p. 135-172, 2001.

BORDELON, Y. M. Huntington Disease. **Neurol Clin** 31, 1085-1094, 2013.

BORRELL-PAGÈS, M. et al. Huntington's disease: from huntingtin function and dysfunction to therapeutic strategies. **Cellular And Molecular Life Sciences**, v. 63, n. 22, p.2642-2660, 2006.

BRAEUNINGER, S.; KLEINSCHNITZ, C. Rodent models of focal cerebral ischemia:procedural pitfalls and translational problems. **Exp. Translat. Stroke Med.**, v. 1, p. 1-11,2009.

BROWN, R H; ROPPER, A H. Degenerative diseases of the nervous system. In: **Principles of Neurology**. McGraw-Hill, p. 898-909, 2005.

BUDSON, A. E. Memory dysfunction in dementia. In: BUDSON, A. E.; KOWALL, N. W. **The Handbook of Alzheimer's Disease and Other Dementias**. New York: WileyBlackwell, 2011.

CAIXETA, L. et al. Neurosífilis: uma breve revisão. **Revista de Patologia Tropical**, v. 43, n. 2, p.1-1, 2014.

CAIXETA, L.; VIEIRA, R. T. Dementia in Parkinson's disease. **Rev Bras Psiquiatr**, 30(4):375-83, 2008.

CAMARGOS, S. et al. **Manual Para Distúrbios de Movimento**. Sao Paulo: Omnifarma, 2012.

CANÇADO, F.A.X; ALANIS, L. M.; HORTA, M.L. Envelhecimento cerebral In: FREITAS, E. V.; PY, L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.232-555, 2011.

CARAMELLI, P.; BARBOSA, T. B. How to diagnose the four most frequent causes of dementia? **Rev Bras Psiquiatr**, 24(Supl I), p. 7-10, 2002.

CASTELLANI, R. J.; ROLSTON, R. K.; SMITH, M. A. Alzheimer disease. **Disease-a-month**, v. 56, n. 9, p.484-546, 2010.

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

CHEN, C. et al. 7,8 -Dihydroxyflavone ameliorates Scopolamine induced Dihydroxyflavone ameliorates Scopolamine induced Alzheimer-like pathologic dysfunction. **Rejuvenation Res**, 17(3):249-54, 2014.

CHRISTO, P. P. Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. **Rev Assoc Med Bras**, 56(2), p. 242-7, 2010.

DAM, D; DEYN, P. P. **Animal Models of Dementia**. Humana Press, 2011.

DASELAAR, S. M. et al. Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence. **Neurobiology Of Aging**, v. 24, n. 7, p.1013-1019, 2003.

DAYALU, P.; ALBIN, R. L.. Huntington Disease. **Neurologic Clinics**, v. 33, n. 1, p.101-114, 2015.

EBERT, U.; KIRCH, W. Scopolamine model of dementia: electroencephalogram findings and cognitive performance. **Eur J Clin Invest**, 28(11), 1998.

EDUVIERE, Anthony Taghohgho et al. Possible Mechanisms Involved in Attenuation of Lipopolysaccharide-Induced Memory Deficits by Methyl Jasmonate in Mice. **Neurochemical Research**, v. 41, n. 12, p.3239-3249, 2016.

ELDER, G. A.; SOSA, M. A. G.; GASPERI, R. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease. **Mount Sinai Journal Of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine**, v. 77, n. 1, p.69-81, 2010.

- ENGELHARDT, E. et al. Demencia Vascolar. **Dement Neuropsychol**, 5(Suppl 1), p. 49-77, 2011.
- FACTORA, R. M.; TOUSI, B. Don't forget non-Alzheimer dementias. **Cleveland Clinic Journal Of Medicine**, v. 81, n. 4, p.243-254, 2014.
- FALCO, A. de et al. Alzheimer's disease: etiological hypotheses and treatment perspectives. **Química Nova**, 2015.
- FERNANDEZ, L. L. et al. Ferro e neurodegeneração. *Scientia Medica* v. 17, n. 4, p. 218-224, out./dez. 2007.
- FONTELES, A. A. et al. Rosmarinic acid prevents against memory deficits in ischemic mice. **Behavioural Brain Research**, v. 297, p.91-103, jan. 2016.
- FORNARI, L. et al. The several faces of dementia syndrome: How to diagnose clinically? **Scientia Medica**, v. 20, n.2, p. 185-193, 2010.
- FORSTL, H.; KURZ, A. Clinical features of Alzheimer's disease. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**. 249(6), p. 288-90. 1999.
- FRÜHAUF, P. et al. Spermine reverses lipopolysaccharide-induced memory deficit in mice. **Journal Of Neuroinflammation**, v. 12, n. 1, p.3-2, 2015.
- GALLUCI, J. N.; TAMELINI, M. G., FORLENZA, O. V. The differential diagnosis of dementia. **Rev. Psiq. Clín.** 32 (3); 119-130, 2005.
- GIL-MOHAPEL, J. M.; REGO, A. C. Huntington's Disease: A Review on the Physiopathological Aspects. *Rev Neurocienc*, 19(4), p. 724-734, 2011.
- GORNO-TEMPINI, M. L. Classification of primary progressive aphasia and its variants. **Neurology**, 76, p. 1006–1014, 2011.
- GÖTZ, J.; ITTNER, L, M. Animal models of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 7, p.532-544, jul. 2008.
- GÖTZ, J.; GÖTZ, N. N. Animal models for Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: a perspective. **Asn Neuro**, v. 1, n. 4, p.251-264, 2009.
- GRANZOTTO, Alberto; ZATTA, Paolo. Resveratrol and Alzheimer's disease: message in a bottle on red wine and cognition. **Frontiers In Aging Neuroscience**, v. 6, 2014.
- GREENFIELD, J. P. et al. Generation of the amyloid-b peptide n terminus in *Saccharomyces cerevisiae* expressing human Alzheimer's amyloid-b precursor protein. **The Journal Of Biological Chemistry**. Vol. 274, No. 48, Issue of November 26, pp. 33843–33846, 1999.
- GRINBERG, L. T.; HEINSEN, H. Toward a pathological definition of vascular dementia. **Journal Of The Neurological Sciences**, v. 299, n. 1-2, p.136-138, dez. 2010.

HAMDAM A. C. Neuropsychological assessment in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. **Psicol. Argum.** 26(54), 183-192, 2008.

HOYER S, LANNERT H. Long-term effects of corticosterone on behavior, oxidative and energy metabolism of parietotemporal cerebral cortex and hippocampus of rats: comparison to intracerebroventricular streptozotocin. **J Neural Transm**, 115, 2008.

IADECOLA, Costantino. The Pathobiology of Vascular Dementia. **Neuron**, v. 80, n. 4, p.844-866, nov. 2013.

IM, Sun Young; KIM, Young Eun; KIM, Yun Joong. Genetics of Progressive Supranuclear Palsy. **Journal Of Movement Disorders**, v. 8, n. 3, p.122-129, 2015.

IMBIMBO, B. P.; LOMBARD, J.; POMARA, N. Pathophysiology of Alzheimer's Disease. **Neuroimaging Clinics Of North America**, v. 15, n. 4, p.727-753, nov. 2005.

JAHANSHAHI, M.; NICKMAHZAR, E. G.; BABAKORDI F. The effect of Ginkgo biloba extract on scopolamine-induced apoptosis in the hippocampus of rats. **Anat Sci Int**, 2017.

KALARIA, R. N.. Neuropathological diagnosis of vascular cognitive impairment and vascular dementia with implications for Alzheimer's disease. **Acta Neuropathologica**, v. 131, n. 5, p.659-685, 2016.

KAO, A. W. et al. Cognitive and Neuropsychiatric Profile of the Synucleinopathies. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 23, n. 4, p.365-370, 2009.

KAR, S. et al. Interactions between β -amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. **J Psychiatry Neurosci**, 29(6), 2004.

KEENAN, B.; JENKINS, C.; GINESI, L. Preventing and diagnosing dementia. **Nurs Times**. v. 112, n. 26, p. 22-5, jun/jul. 2016

KHAN, M. B. et al. Naringenin ameliorates Alzheimer's disease (AD)-type neurodegeneration with cognitive impairment (AD-TNDCI) caused by the intracerebroventricular-streptozotocin in rat model. **Neurochemistry International**, 61, 1081–1093, 2012.

KITTAZAWA, M.; MEDEIROS, R.; LAFERLA, F. M. Transgenic Mouse Models of Alzheimer Disease: Developing a Better Model as a Tool for Therapeutic Interventions. **Curr Pharm Des**, 18(8): 1131–1147, 2012.

KORCZYN, A. D.; VAKHAPOVA, V.; GRINBERG, L. T. Vascular dementia. **Journal Of The Neurological Sciences**, v. 322, n. 1-2, p.2-10, nov. 2012.

KREMER, B. et al. Sex-Dependent Mechanisms For Expansions and Contractions of the CAG Repeat on Affected Huntington Disease Chromosomes. **Am. J. Hum. Genet.** 57, p.343-350, 1995.

KRUEGER, C. E. et al. Conflict monitoring in early frontotemporal dementia. **Neurology**, v. 73, n. 5, p.349-355, 2009.

KUMAR, A. et al. Colchicines-induced neurotoxicity as an animal model of sporadic dementia of Alzheimer's type. **Pharmacological Reports**, v.59, p.2 274-283, 2007.

KUMAR, A. et al. Huntington's disease: An update of therapeutic strategies. **Gene**, v. 556, n. 2, p.91-97, 2015.

LENT, R. **Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais da neurociência**. São Paulo: Atheneu, 2001.

LENZEN, S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. **Diabetologia**, 51:216–226, 2008.

LINDGREN, Hanna S.; DUNNETT, S. B. Cognitive dysfunction and depression in Parkinson's disease: what can be learned from rodent models? **European Journal Of Neuroscience**, v. 35, n. 12, p.1894-1907, jun. 2012.

LIPTON P. Ischemic cell death in brain neurons. **Physiol Rev**.v.79, p. 1431-1568, 1999.

MACRAE, M. Focal Ischemia Models: Middle Cerebral Artery Occlusion Induced by Electrocoagulation, Occluding Devices, and Endothelin-1. In: DIRNARGL, U. (Ed). *Rodent Models of Stroke*. Humana Press, 2010. pp 41-53.

MALUF, I. Doença de Lyme: diagnóstico e tratamento. **Rev Bras Med Fam e Com**, v.3, n° 10, jul /set 2007.

MAYO, M.; BORDELON, Y. Dementia with Lewy Bodies. **Seminars In Neurology**, v. 34, n. 02, p.182-188, 2014.

MCKEITH, I. G. et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. **Neurology**, v. 65, n. 12, p.1863-1872, 2005.

MELO, L. M. et al. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: clinical characteristics and treatment. **Rev. Psiqu. Clín** 34(4); 176-183, 2007.

MIYAMOTO, M. Characteristics of Age-Related Behavioral Changes in Senescence-Accelerated Mouse SAMP8 and SAMP10. **Exp Gerontol**, 32 (1-2), 139-148. Jan-Apr 1997.

MOHANDAS, E.; RAJMOHAN, V; RAGHUNATH, B. Neurobiology of Alzheimer's disease. **Indian Journal Of Psychiatry**, v. 51, n. 1, p.55, 2009.

MONTE, S. M. de la. Insulin resistance and Alzheimer's disease. **BMB Rep**, 42(8): 475–481, 2009.

MORE, S. et al. Toxin-Induced Experimental Models of Learning and Memory Impairment. **International Journal Of Molecular Sciences**, v. 17, n. 9, p.1447, 1 set. 2016.

MORENO-TREVINO, M. G. et al. Moving Away from Amyloid Beta to Move on in Alzheimer Research. **Frontiers In Aging Neuroscience**, v. 7, p.1-1, 2015.

MORLEY, J. E. et al. The senescence accelerated mouse (SAMP8) as a model for oxidative stress and Alzheimer's disease. **Biochimica Et Biophysica Acta (bba) - Molecular Basis Of Disease**, v. 1822, n. 5, p.650-656, 2012.

NEHA et al. Animal models of dementia and cognitive dysfunction. **Life Sciences**, v. 109, n. 2, p.73-86, 2014.

NERI, V. C. Paralisia supranuclear progressiva (síndrome de Steele-Richardson-Olszewski) associada a crises generalizadas: relato de caso. **Revista Científica da FMC**. Vol. 6, nº 1, 2011

OLIVEIRA, F. V. L. MUNARI, D. B.; PELZER, M. T. Bases para o cuidado de idosos portadores de Paralisia Supra-Nuclear Progressiva. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 12, n. 2, 30 jun. 2010.

OLIVEIRA, L. et al. Whipple's disease. **GE-J Port Gastreenterol**, 17, p. 69-77, 2010.
ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Dementia**. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>>. Acesso em: Nov., 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Dementia: a public health priority**. Washington, D.C: 2013.

OTERO.R.M; GUIMARAES, A. G.; COELHO, P.M.; FREITAS, G. R. Terapia celular no acidente vascular cerebral. **Rev. Bras. Hematol.Hemoter.**, v. 31, p. 99-103, 2009.

PAPALEO NETTO, M. **Tratado de gerontologia**. São Paulo: Atheneu, 2007.

PARENTE, M. A. M. P. **Cognição e Envelhecimento**. Porto Alegre: Artmed, 2007.

PARIKH, V. et al. Interactions between A β oligomers and presynaptic cholinergic signaling: Age-dependent effects on attentional capacities. **Behavioural Brain Research**, v. 274, p.30-42, 2014.

PARK, S. J. et al. Neuroprotective effects of INM-176 against lipopolysaccharide-induced neuronal injury. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, 101, 427-433, 2012.

PARSONS, C. Memantine: a NMDA receptor antagonist that improves memory by restoration of homeostasis in the glutamatergic system - too little activation is bad, too much is even worse. **Neuropharmacology**, v. 53, n. 6, p.699-723, 2007.

PINHO, L. F. **Demência**: A marcha diagnóstica no âmbito dos cuidados de saúde primários. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade da Beira Interior, 2008.

PISTOLLATO F. et al. Alzheimer disease research in the 21 century: past and current failures, new perspectives and funding priorities. **Oncotarget**, Vol. 7, No. 26, 2016.

PRADO, Denise; CARDOSO, Inês. Apolipoproteína E e Doença de Alzheimer. **Revista Neurociências**, v. 21, p.118-125, 2013.

PULSINELLI, William A.; BRIERLEY, James B.; PLUM, Fred. Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. **Annals Of Neurology**, v. 11, n. 5, p.491-498, maio 1982. Wiley-Blackwell.

PUZZO, D. et al. Rodent models for Alzheimer's disease drug discovery. **Expert Opinion On Drug Discovery**, v. 10, n. 7, p.703-711, 30 abr. 2015.

PYPE, S. et al. Characterization of amyloid β peptides from brain extracts of transgenic mice overexpressing the London mutant of human amyloid precursor protein. **Journal Of Neurochemistry**, v. 84, n. 3, p.602-609, 2003.

QIN, Liya et al. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. **Glia** v. 55, n. 5, p.453-462, 2007.

RAMPELLO, L. et al. Progressive supranuclear palsy: A systematic review. **Neurobiology Of Disease**, v. 20, n. 2, p.179-186, 2005.

REITZ, C.; MAYEUX, R. Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochemical Pharmacology**, v. 88, n. 4, p.640-651, 2014.

REZAYOF, Ameneh et al. Ethanol state-dependent memory: Involvement of dorsal hippocampal muscarinic and nicotinic receptors. **Neurobiology Of Learning And Memory**, v. 89, n. 4, p.441-447, 2008.

RIDLEY, N. J., DRAPER, B., WITHALL, A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. **Alzheimer's Research & Therapy**, 5:3, 2013.

RIEDEL, G. et al. Scopolamine-induced deficits in social memory in mice: Reversal by donepezil. **Behavioural Brain Research**, v. 204, n. 1, p.217-225, dez. 2009.

ROCKWOOD, K. Vascular cognitive impairment and vascular dementia. **Journal of the Neurological Sciences**, 203, 23–27, 2002.

ROSELL, A. Modelos in vivo e in vitro de isquemia cerebral. In: VILLALONGA, J. M. *Fisiopatología de la isquemia cerebral*. Marge Books, 2008. pp 30.

ROSENBLATT, A. Neuropsychiatry of Huntington's disease. **Dialogues Clin Neurosci**, 9(2), p. 191-7, 2007.

SACHDEVA, A. Alcohol-Related Dementia and Neurocognitive Impairment: A Review Study. **Int J High Risk Behav Addict**. 5(3). 2016.

SAINI, N.; SINGH, D.; SANDHIR, R. Neuroprotective Effects of Bacopa monnieri in Experimental Model of Dementia. **Neurochemical Research**, v. 37, n. 9, p.1928-1937, 2012.

SALKOVIC-PETRISIC, Melita et al. Long-term oral galactose treatment prevents cognitive deficits in male Wistar rats treated intracerebroventricularly with streptozotocin. **Neuropharmacology**, v. 77, p.68-80, fev. 2014.

SALMON, D. P.; BONDI, M. W. Neuropsychological assessment of dementia. **Annual Review Of Psychology**, v. 60, n. 1, p.257-282, 2009.

SCHLINDWEIN-ZANINI, R. Demência no idoso: aspectos neuropsicológicos. **Rev Neurociencia**. 18 (2):220-226, 2010.

SCHRÖDER, N., et al. Memory deficits in adult rats following postnatal iron administration. **Behav. Brain Res**, 124: 77–85, 2001.

SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, 2008.

SINZ, H. et al. Impact of ambiguity and risk on decision making in mild Alzheimer's disease. **Neuropsychologia**, v. 46, n. 7, p.2043-2055, 2008.

SICARD, Kenneth M; FISHER, Marc. Animal models of focal brain ischemia. **Experimental & Translational Stroke Medicine**, v. 1, n. 1, p.7, 2009. Springer Nature.

SMID J. et al., Avaliação retrospectiva de uma amostra de pacientes ambulatoriais. **Arq Neuropsiquiatr**, 59(2-B):390-393, 2001.

SOMMER, Clemens J.. Ischemic stroke: experimental models and reality. **Acta Neuropathologica**, [s.l.], v. 133, n. 2, p.245-261, 7 jan. 2017. Springer Nature.

SOREGHAN, B.; KOSMOSKI, J.; GLABE, C. Surfactant properties of Alzheimer's A beta peptides and the mechanism of amyloid aggregation. **J Biol Chem**, 269(46), 1994.

SPINETTA, Michael J. et al. Alcohol-induced retrograde memory impairment in rats: prevention by caffeine. **Psychopharmacology**, v. 201, n. 3, p.361-371, 29 ago. 2008.

SPIRES, T. L.; HYMAN, B. T. Transgenic Models of Alzheimer's Disease: Learning from Animals. **The American Society for Experimental NeuroTherapeutics**, Vol. 2, 423–437, 2005.

STERN, R. A., ANDERSEN, S., & GAVETT, B. E. Executive functioning. In A. E. Budson & N. W. Kowall, **Handbook of Alzheimer's disease and other dementias**. New York: WileyBlackwell, 2011.

TATSCH, M. F.; NITRINI, R.; LOUZA, M. R. Dementia with Lewy bodies: a distinct entity with specific treatment. **Rev Bras Psiquiatr** 24(3), 2002.

TAVARES, A.; AZEREDO, C. Demência com corpos de Lewy: uma revisão para o psiquiatra. **Rev. Psiq. Clín.** 30 (1), p. 29-34, 2003.

THOMPSON, J. C. Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. **Journal Of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. 7, p.920-927, 2005.

TORRES, K. C. L. et al. 2012. Biomarkers in Alzheimer disease. **Geriatrics, Gerontology and Aging**. Vol.6 Issue 3, 2012.

TRIPATHI, M.; VINHA, D. Reversible Dementias. **Indian J Psychiatry**, 51(Suppl1): S52–S55, 2009.

TURNER, R. C. et al. The science of cerebral ischemia and the quest for neuroprotection: navigating past failure to future success. **Journal Of Neurosurgery**, v. 118, n. 5, p.1072-1085, maio 2013.

ULLAH, R. et al. Quantification and antibacterial activity of flavonoids in coffee samples. **African Journal Of Traditional, Complementary And Alternative Medicines**, v. 12, n. 4, p.84, 2015.

VENKAT, P.; CHOPP, M.; CHEN, J. Models and mechanisms of vascular dementia. **Experimental Neurology**, v. 272, p.97-108, 2015.

VIEIRA, R. T. et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. **Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health**, 9, p. 88-95, 2013.

VISKONTAS, I. V.; MILLER, B. L. Frontotemporal dementia. In: MILLER, B. L.; BOEVE, B. F. **The Behavioral Neurology of Dementia**, Cambridge University Press, 2009.

VONSATTEL, J. P. et al. Neuropathological classification of Huntington's disease. **J Neuropathol Exp Neurol**. 44(6):559-77, 1985.

VONSATTEL, J. P. G.; DIFLIGIA, M. Huntington Disease. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, American Association of Neuropathologists, 1998.

WALKER, Z. et al. Lewy body dementias. **The Lancet**, v. 386, n. 10004, p.1683-1697, 2015.

WARBY, S. C. GRAHAM, R. K.; HAYDEN, M. B. Huntington Disease. In: PAGON R. A., ADAM M. P., ARDINGER H. H., et al. **GeneReviews**. Seattle, 2014.

WESTERGREN, S. et al. Effects of prenatal alcohol exposure on activity and learning in sprague-dawley rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, Vol. 55, No. 4, pp. 515-520, 1996.

WITTE, O. W. Photochemical and Endothelin Models of Focal Brain Ischemia. In: DIRNARGL, U. (Ed). *Rodent Models of Stroke*. Humana Press, 2010. pp 71.

WHITE, A. M.; MATTHEWS, D. B.; BEST, P. J. Ethanol, memory, and hippocampal function: A review of recent findings. **Hippocampus**, v. 10, n. 1, p.88-93, 2000.

WONG-GUERRA, M. Mitochondrial involvement in memory impairment induced by scopolamine in rats, **Neurological Research**, 39:7, 649-659, 2017.

XIMENES, B. A. A.; TEIXEIRA, E. H. Huntington's disease: diagnostic aspects and ethical implications. **Rev. Ciênc. Méd., Campinas**, 18(5/6):287-291, 2009.

YAMADA, K.; NABESHIMA, T. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. **Pharmacology & Therapeutics**, 88, 93-113, 2000.

YANG, Hui et al. One-Step Generation of Mice Carrying Reporter and Conditional Alleles by CRISPR/Cas-Mediated Genome Engineering. **Cell**, v. 154, n. 6, p.1370-1379, 2013.

YU, Shu Yan et al. Curcumin ameliorates ethanol-induced memory deficits and enhanced brain nitric oxide synthase activity in mice. **Progress In Neuro-psychopharmacology And Biological Psychiatry**, v. 44, p.210-216, 2013.

ZHANG, Z. et al. Asiaticoside ameliorates β -amyloid-induced learning and memory deficits in rats by inhibiting mitochondrial apoptosis and reducing inflammatory factors. **Experimental And Therapeutic Medicine**, 13: 413-420, 2017.