



## ALTERAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS EM PORTADORES DA DOENÇA DE ALZHEIMER E SUA RELAÇÃO COM DISFUNÇÕES NO SISTEMA DOPAMINÉRGICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Luís Augusto Irineu Aguiar Ramos; Angélica Vanessa de Andrade Araújo Lira; Carlúcia Ithamar Fernandes Franco.

*Universidade Federal de Campina Grande, luismedufcg@gmail.com; Universidade Estadual da Paraíba, angelicavanessa14@gmail.com; Universidade Estadual da Paraíba, cithamar@yahoo.com.br.*

**Resumo:** Descrita pela primeira vez em 1906 pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, a doença de Alzheimer (DA) é considerada a forma mais comum de demência em idosos acometendo 35,6 milhões de pessoas no mundo, segundo dados fornecidos pela World Alzheimer Report 2015. De acordo com a projeção da Alzheimer's Disease International (ADI), a previsão é de que o número de acometidos chegue a marca de 65,7 milhões em 2030 e a 115,4 milhões em 2050. Os impactos perpassam o âmbito clínico-individual, englobando também aspectos sociais e econômicos, levando a Organização Mundial de Saúde (OMS) a incluir a doença de Alzheimer entre as prioridades mundiais de saúde. As manifestações clínicas da DA são diversas e ainda não totalmente explicadas, novos estudos buscam fatores que possam elucidar a etiopatogenia da doença e muitos tem se focado no papel do sistema dopaminérgico nas alterações neuropsiquiátricas dos portadores, um conjunto de sintomatologias muito comum e que promove grande perda da qualidade de vida. Foi realizada pesquisa bibliográfica nas bases PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e da Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), levantando dados relativos ao título com abordagem quantitativa e qualitativa. Foram gerados noventa artigos, dos quais treze foram incluídos na análise. Observou-se, ao final, a relação de disfunções no sistema dopaminérgico com alterações neuropsiquiátricas na DA, notando-se que eventuais modificações nesse sistema correlacionam-se com os seguintes quadros presentes em portadores de Alzheimer: apatia, mudanças de humor, déficits de memória, irritabilidade, depressão, disfunção do processamento de recompensas e comprometimento do aprendizado e dificuldades motoras.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, Neuropsiquiatria, Sistema Dopaminérgico.

### Introdução

As doenças neurodegenerativas caracterizam-se pela destruição de forma irreversível de determinados neurônios, ocasionando perda progressiva e geralmente incapacitante de dadas funções do sistema nervoso (NITRINI, 2015). Entre essas patologias, destaca-se em especial a doença de Alzheimer (DA), descrita pela primeira vez em 1906 pelo psiquiatra e neuropatologista alemão Alois Alzheimer, considerada a forma mais comum de demência em idosos acometendo 35,6 milhões de pessoas no mundo, segundo dados fornecidos pela World Alzheimer Report 2015. De acordo com a Alzheimer's Disease International (ADI), a previsão é de que o número de acometidos chegue a



marca de 65,7 milhões em 2030 e a 115,4 milhões em 2050. Os impactos perpassam o âmbito clínico-individual, englobando também aspectos sociais e econômicos, levando a Organização Mundial de Saúde (OMS) a incluir a doença de Alzheimer entre as prioridades mundiais de saúde.

No estágio inicial da DA, o sujeito apresenta graves alterações nas funções cognitivas como déficits de memória, comprometimentos nas funções executivas (volição, planejamento, ação intencional e desempenho afetivo), dismnésia, decréscimo da capacidade de aprendizado, evocação de informações e medidas de função cognitiva. No estágio mais avançado da DA, verifica-se, segundo Oliveira et al. (2005), disfunções comportamentais e de personalidade como perda do reconhecimento do próprio eu, mudanças bruscas e frequentes de humor, redução da iniciativa e do interesse, redução do controle inibitório, labilidade emocional, a apatia entre outras alterações. Observa-se, inicialmente, a perda de memória para eventos recentes, em função da proeminência da redução de acetilcolina, passando a atingir com o agravamento da doença as memórias cristalizadas. Em relação a esta destruição ou redução de formação de circuitos neuronais é necessário frisar, de acordo com Oliveira et al. (2005), que há deterioração, particularmente, da memória episódica (memória que as pessoas tem de episódios de sua vida), memória semântica (memória de significação de palavras) e memória de procedimento (memória de como conduzir ações).

Neste sentido, a doença é caracterizada clinicamente por uma progressiva deterioração cognitiva crônica, sendo frequentemente acompanhada por sintomas psicopatológicos, notadamente, mudanças na personalidade, isolamento social, diminuição da capacidade funcional e perda da qualidade de vida. Sintomas neuropsiquiátricos incluem depressão, apatia e agitação, ocorrendo em mais de 98% dos pacientes com DA (PEREIRA, 2014). Concomitantemente, observa-se: afasia, perda de memória, apraxia, agnosia e dificuldade de aprendizado. Desta forma, a doença de alzheimer acomete progressivamente a capacidade mental em que a memória, o juízo, a reflexão, a concentração e a capacidade de constituição de novos saberes estão reduzidas, podendo também provocar a deterioração da personalidade. (OLIVEIRA et al, 2005)

Sendo assim, a DA provoca alterações no funcionamento mental, afetando a formulação do pensamento e da fala, podendo gerar outros problemas como a desorientação tempo-espacial, mudanças de humor, confusão, irritabilidade e incontinência. Concomitantemente, o sujeito diagnosticado com a DA apresenta graves comprometimentos cognitivos, no que tange a estruturação e a



organização mental, percepção da realidade e atuação no mundo externo, visto que é observável dificuldades no cuidado pessoal, também verifica dificuldades em lidar com as finanças, problemas de adaptação às circunstâncias provindas do ambiente de trabalho, viajar sozinho e no cuidado doméstico. (OLIVEIRA et al. 2005)

Nessa perspectiva, é averiguado a presença de problemas neuropsiquiátricos no portador de alzheimer, levando a uma piora progressiva do quadro clínico, atestando que o sujeito comumente leva a uma não identificação com o mundo, a qual o mesmo aliena-se completamente das atividades sociais. O portador de alzheimer vive um dilema consigo mesmo e com a sociedade, apresentando indagações como: “Quem sou eu? Quem é você? O que eu estou fazendo aqui?” Portanto, é como se o sujeito perdesse a sua constituição identitária em um processo gradual e contínuo, promovendo uma perda do seu eu. Sendo assim, a doença de alzheimer provoca uma desconstrução da personalidade e da base identitária do indivíduo, perdendo, com a progressão da doença, a consciência de quem ele era e o que o outro representava para si.

Analisando fisiopatologicamente, nota-se uma perturbação na comunicação neuronal, no metabolismo regional e um prejuízo no processo de reparação celular. Anatomicamente, a doença de Alzheimer afeta várias estruturas cerebrais, principalmente, o sistema límbico (NITRINI, 2015). Achados macroscópicos incluem graus variáveis de atrofia cortical e acentuado aumento no tamanho dos sulcos cerebrais, sobretudo nos lobos frontais, temporais e parietais (ROBBINS, 2016). Microscopicamente, destaca-se perda celular no hipocampo, degeneração do núcleo basal de Meynert e do Fórnix, atrofia do núcleo entorrinal e a disfunção noradrenérgica do locus coeruleus e do núcleo serotonérgico dorsal da rafe, além de baixa atividade do pré-cúneos e da seção posterior do giro do cíngulo (ROBBINS, 2016)

Nos últimos anos, observa-se o fortalecimento da hipótese amilóide, que aponta diretamente o aparecimento do Alzheimer ao acúmulo de fragmentos protéicos denominados  $\beta$ -amilóides no espaço extracelular e de proteína Tau no espaço intracelular, o que resultaria em uma desregulação da comunicação entre os neurônios e na ativação das células imunes que, por sua vez, desencadeariam um processo inflamatório local, levando a atrofia neuronal (NITRINI, 2015)

Em estudos recentes, foi encontrado uma correlação entre o neurotransmissor dopamina e as deficiências na plasticidade sináptica CA1, dando a entender que a progressão da morte celular do sistema dopaminérgico (DAérgica), comum em portadores de Alzheimer, seja a causa para os déficits de memória e a redução



da formação de circuitos neuronais. As modificações Daergica são comumente relatadas na doença de Alzheimer, sendo associada a fatores cognitivos e não cognitivos. (NOBELI et al, 2017) De acordo com Cerqueira et al. (2008), a dopamina apresenta uma influência importante na constituição da apatia verificada em portadores de alzheimer, comumente associada ao sistema anatômico responsável por gerar ações voluntárias. Neste sentido, a redução da dopamina estaria relacionado ao déficit na tomada de decisão, que levaria neste caso a dificuldade de interesse pelo outro, promovendo, então, a indiferença. Segundo Nobeli et al. (2017), a dopamina também tem o papel importante na elaboração do prazer e recompensa, gravemente comprometido no portador de alzheimer.

No âmbito dos estudos que visam elucidar os fatores envolvidos no seu surgimento, recentemente as pesquisas tem explorado a dopamina como um fator conjunto, considerando a diminuição em sua produção, problemas nos transportadores e nos seus receptores como possíveis condutores ou potencializadores para o quadro da doença de Alzheimer, levando principalmente ao surgimento de apatia, sintomas psicóticos e extrapiramidais como movimentos involuntários. Dada a relevância dessa patologia para o cenário mundial de saúde e a carência de revisões bibliográficas com foco no sistema dopaminérgico no quadro do Alzheimer ligado a alterações neuropsiquiátricos, justifica-se a necessidade deste presente estudo. Tendo este trabalho como objetivo geral: realizar uma revisão de literatura sobre a influência de alterações nos diversos mecanismos que envolvem a dopamina e seu peso para o desenvolvimento de sintomas neuropsiquiátricos na doença de Alzheimer. Deste modo, este estudo pode ser uma fonte importante para novas pesquisas como forma de elucidar e formular novas intervenções farmacológicas e terapêuticas a serem aplicadas a esta demência.

### **Metodologia**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica, sendo levantados dados em relação ao título com abordagem quantitativa e qualitativa nas seguintes bases de dados: PubMed, Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e da Scientific Eletronic Library Online (SCIELO). A coleta de dados foi realizada no período compreendido entre Março e Abril de 2017, sendo a amostra de dados composta por artigos publicados entre 1998 e 2017. Os descritores utilizados foram: dopamine alzheimer e dopamine in alzheimer disease.

Os critérios de elegibilidade de estudos foram: estudos com receptores de dopamina e depleção de neurotransmissores, modelos



experimentais, avaliação de características neurocognitivas e psiquiátricas. Foram analisados modelos experimentais em ratos, ensaios clínicos e revisões de literatura. Houve restrição de idioma para somente estudos em: português, inglês e espanhol.

Foram encontrados inicialmente 90 artigos, sendo então aplicados os filtros: doença de Alzheimer, dopamina, neurotransmissores, psiquiatria e psicologia. Após a filtragem, restaram 30 trabalhos que passaram por um processo de triagem sendo excluídos aqueles que não focaram diretamente na doença de Alzheimer e na análise da dopamina como fator etiológico ou potencializador. Ao final, foram considerados para a presente revisão 13 estudos.

Todas as informações obtidas nos artigos foram ordenadas em fichas de leitura individuais para cada estudo compostas por título, autor, ano de publicação, método de análise e resultados. Em sequência, os resultados foram analisados e interpretados criteriosamente sendo agrupados em semelhanças e diferenças no âmbito do conteúdo obtido. Após uma seleção crítica-analítica visando selecionar os principais pontos dos autores, o texto foi construído.

### **Resultados**

No estudo de Albin et al. (2015), 27 pacientes com comprometimento cognitivo leve, idade mínima de 40 anos e sintomas cognitivos leves, foram recrutados para uma análise periódica por meio de PET-scan com o intuito de determinar a evolução do quadro. Concomitantemente, foi feito acompanhamento e avaliação neuropsicológica, psiquiátrica e baterias de exames de imagem complementares como ressonância magnética.. Nos pacientes com maiores reduções de DOPA (3 de 27), a análise neuropsicológica e psiquiátrica encontrou sintomatologia cognitiva e psiquiátrica mais exacerbada no comparativo com os demais portadores (ALBIN et al., 2015).

O estudo de Craig et al. (2004) envolveu análise genética do polimorfismo de receptores de dopamina, com foco no DRD3, e sua associação com sintomas psicóticos em pacientes portadores de DA. 446 pacientes portadores de Alzheimer, que apresentavam sintomas psicóticos por no mínimo 3 vezes por semana durante o tempo de 3 anos e idade média de 78 anos, foram submetidos a exame de DNA extraído de leucócitos do sangue periférico para verificar presença de polimorfismos nos receptores de DOPA. Ao fim da análise, foi constatada frequência de 10% dos pacientes com variações polimórficas de DRD3 (único receptor significativamente analisado pela pesquisa). Os autores sugerem que frente aos dados finais pode haver ligação entre polimorfismo



genético dos receptores de DOPA e possível aumento na frequência de sintomas psiquiátricos nos portadores de DA (CRAIG et al, 2004).

Na análise experimental com ratos de Melief et al. (2015), almejou-se determinar os efeitos da dopamina estriatal na patogenia do Alzheimer. Para isso, foi elaborado um modelo experimental com ratos sendo aplicadas injeções no estriato da neurotoxina 6-hidroxi-dopamina (6OHDA), substância capaz de destruir os neurônios dopaminérgicos e noradrenérgicos. Foi também realizado um teste para avaliar os efeitos protetores da neurotransmissão dopaminérgica contra a toxicidade do amiloide  $\beta$ -42, o comprimento dos dendritos e dos ramos neuronais foram quantificados em culturas primárias de neurônio espinhoso médio (MSN) com doses crescentes de agonistas dos receptores DI e DII antes da exposição ao amiloide. O estudo aponta que uma lesão parcial no sistema dopaminérgico nigroestriatal aumentaria a penetrância dos déficits cognitivos na DA, isso seria causado por um mecanismo de perda de proteção mediada pela DOPA da toxicidade do amiloide  $\beta$ -42 no estriato. Os resultados mostraram que a degeneração dopaminérgica está associada com aparecimento mais cedo de perda cognitiva (MELIEF et al, 2015).

A análise de Sweet et al. (1998) se focou na possibilidade de que o polimorfismo dos genes de receptores de DOPA DRD1, DRD2, DRD3 e DRD4 estarem associados com a presença de sintomas psicóticos ou comportamento agressivo na DA. Para a averiguação da hipótese levantada, foi realizado um estudo coorte com 275 pacientes idosos diagnosticados com Alzheimer, submetidos à genotipagem por PCR e com avaliação longitudinal para sintomas comportamentais e classificados quanto à presença de sinais psicóticos e agressão física. A pesquisa encontrou sintomas psicóticos mais prevalentes naqueles com polimorfismo de DRD1 e DRD3, a sintomatologia de comportamento agressivo somente nos polimórficos para DRD1 e não foram encontradas relações com DRD2 e DRD4 (SWEET et al., 1998)

O estudo coorte de Pritchard et al (2008) investigou alterações no transportador de DOPA DAT VNTR e o espectro de sintomas psicóticos e comportamentais (BPSD) na doença de Alzheimer. Para isso, 395 pacientes portadores da patologia foram submetidos a testes genéticos por PCR e acompanhados psiquiatricamente e psicologicamente durante um período de 166 semanas ( cada um foi avaliado até 12 vezes com base nos sintomas BPSD). Ao fim, o estudo concluiu que existe relação entre mutações genéticas, presentes nos genes 9 e 10 que codificam o transportador, com sintomas de irritabilidade e comportamento motor aberrante. Sugere que o transportador mutado poderia desempenhar um papel na suscetibilidade do indivíduo a irritabilidade e



comportamento motor aberrante (PRITCHARD et al., 2008).

A análise de Proitsi et al. (2012) foca-se na investigação de polimorfismos nos receptores de DOPA e transportadores com a ocorrência de fenótipos comportamentais: psicose, alteração de humor, agitação e descontrole comportamental. 1008 pacientes do Reino Unido foram recrutados e submetidos à genotipagem por discriminação alélica e avaliação da história clínica atual ou recente ( 6 meses anteriores). Foi encontrada relação entre repetições de variados números no gene que codifica o transportador da dopamina com agitação, alterações no receptor DRD4 e mudanças de humor, associações diretas entre polimorfismo de DRD3 e depressão, mudanças estruturais em DRD1 em conjunto com gene aberrante que codifica o transportador de dopamina relacionados a movimentos motores aberrantes (PROITSI et al., 2012).

A revisão bibliográfica de Xu et al. ( 2012) revisou a literatura médica sobre o papel dos neurotransmissores na doença de Alzheimer, embora não tenha citado metodologia explícita de inclusão de fontes. Em seu apanhado, ressaltou a ligação entre os receptores dopaminérgicos com processos neurológicos como motivação, cognição e aprendizado. Sustenta que a disponibilidade do receptor DRD2 reduzida no hipocampo de alguns pacientes com DA conlui para diminuição significativa na performance da memória verbal e que a alteração desses receptores está relacionada diretamente com o quadro de alterações comportamentais. Em análise geral, a pesquisa considera que a redução de receptores dopaminérgicos está relacionada com a severidade da deterioração cognitiva em pacientes com DA ( XU et al, 2012).

O estudo empírico de Alesky (2006) realizou experimentos com ratos selvagens e ratos transgênicos tg2576 após o nascimento com idades semelhantes, baseados em técnicas de Biologia Molecular e clonagem, com o intuito de estabelecer uma conexão entre a destruição de neurônios e a perda de neurotransmissores. Para isso, foi utilizado a imunocoloração TH para identificar os neurônios dos dois modelos de ratos e, logo após, efetuou a contagem de células estereológicas no VTA e no SNpc do mesencéfalo. Os pesquisadores detectaram-se uma perda significativa de neurônios do sistema dopaminérgico em ratos tg2576, começando aos três meses de idade. Como o foco desta revisão é a dopamina, decidimos trazer os resultados pertinentes a este neurotransmissor, atestando que a redução da dopamina associadas com os demais neurotransmissores abordados nesta pesquisa (serotonina, acetilcolina, norepinefrina e ácido gaba aminobutírico) possivelmente podem reproduzir a DA. (ALESKY, 2006) O autor aponta a



necessidade de novos estudos referentes a esta temática, afirmando que a partir deste achado científico possa permitir a produção de novos fármacos eficazes para impedir a degeneração de neurônios presente na DA.

No estudo de Colloby et al. (2012), foram selecionados 12 casos de doença de Parkinson, 4 de doença de Alzheimer e 7 de demência de Lewy, submetendo os indivíduos a exames dopaminérgicos ante-mortem e avaliações post-mortem (com intervalo médio de 3,7 anos), com a finalidade de investigar a perda do transportador dopaminérgico in vivo, fazendo o uso como ferramenta de apuração empírica, o componente químico 123I-N-fluoropropiril-2b-carbometoxe-3b-(4-iodofenil). O foco deste estudo foi a ligação estriatal (caudado, putamen anterior e posterior), avaliando quantitativamente a-sinucléica, proteína Tau e  $\beta$ -amilóide. Os autores sugerem pelos resultados auferidos que não está claro se a base patológica para as alterações observadas refletem a perda de transportador dopaminérgico que levaria a expressão da morte neuronal devido a uma patologia neurodegenerativa nigral e/ou estriatal (COLLOBY et al. 2012)

A revisão bibliográfica de Martorana et al. (2014) acoplou os estudos dirigidos a respeito da relação da dopamina com a doença de Alzheimer, destacando em sua análise os experimentos com drogas dopaminérgicas e estudos neuropatológicos recentes. Os autores apontaram uma significativa redução da dopamina no portador de Alzheimer, destacando como principais sintomas desta disfunção a apatia e EPS. Em termos de análise, os autores consideraram que estes sintomas podem estar associados a uma patologia pré-existente do tronco encefálico. Estes sintomas podem variar em relação a idade do indivíduo, visto que continua sendo o fator de risco mais importante associado a doença de Alzheimer. (MARTORANA et al., 2014)

De acordo com o estudo de Nobeli et al. (2017), foi apurado alterações do sistema dântrico do mesencéfalo no modelo de rato tg2576 para a DA, sobre-expressando uma proteína precursora amilóide humana mutada (APP<sup>swE</sup>). Neste análise científica, foi encontrado uma perda dependente da idade nos neurônios do sistema dopaminérgico (DAérgica) na área tegmental ventral (VTA) na pré-placa. Os autores propõem que a progressão da morte celular DAérgica correlaciona-se com as deficiências na plasticidade sináptica CA1, desempenho da memória e processamento de recompensas alimentares. Neste sentido, o resultado auferido atesta a degeneração de neurônios na DA, baseado no experimento realizado no rato tg2576, também verificando que os estágios pré-placa contribuem para os déficits de memória e disfunção





do processamento de recompensas. Portanto, as alterações do sistema dopaminérgica são comumente presentes na DA, sendo associadas a sintomas cognitivos e sintomáticos nesta demência. (NOBELI et al., 2017)

Segundo a revisão bibliográfica de Pritchard et al. (2009), a partir do escrutínio dos polimorfismos dentro da dopamina: DRD1, DRD2, DRD3 e DRD4, atestou a influência significativa para a variante VNTR de DRD4 no desenvolvimento de depressão em pacientes com DA. (PRITCHARD et al., 2009)

Conforme a revisão da literatura científica dos estudos de Cerqueira et al. (2008), destacou-se que a dopamina exerce um papel proeminente na apatia observada nos portadores de Alzheimer. Os autores ressaltaram que a DOPA como atua na tomada de decisão tem um efeito importante nesta disfunção, visto que é verificado que a redução da DOPA intensifica a apatia presente na DA. Reitera-se que esta disfunção seja provavelmente associada ao sistema anatômico responsável por gerar ações voluntárias, portanto, a redução da dopamina estaria relacionada a indiferença e o não interesse pelo outro, característica da apatia. (CERQUEIRA et al., 2008).

### **Discussão**

Os estudos analisados nesta revisão bibliográfica mostram como se encontra o atual conhecimento científico na discussão sobre o papel da dopamina na etiologia da doença de Alzheimer. As alterações neuropsiquiátricas são comumente observadas no portador de Alzheimer e estudos tem revelado a associação com o sistema dopaminérgico (DAérgica), apresentando como o efeito da redução DAérgica: a apatia (CERQUEIRA et al. 2008), déficits de memória, disfunção do processamento de recompensas (NOBELI et al. 2017), depressão (PRITCHARD et al. 2009), irritabilidade, (PRITCHARD et al. 2008), mudanças de humor (PROITSI et al. 2012), déficits de aprendizado, perda da motivação, graves alterações comportamentais e déficits de memória verbal (XU et al. 2012) Portanto, a diminuição da dopamina intensifica o agravamento cognitivo da DA. (MELIEF et al. 2015)

Uma atividade gravemente comprometida na DA, envolvendo a cognição é o desempenho da memória e processamento de recompensas. (NOBELI et al. 2017) Com base nisso, o portador sofre perdas de formação de circuitos neuronais durante todo o período sintomatológico da doença, afetando abruptamente a memória verbal, memória semântica e memória de procedimento. (OLIVEIRA et al. 2005)

No estágio inicial do Alzheimer, a mudança neuropsicológica mais intensa e frequente é o déficit de memória para eventos e problemas no



desempenho de aprendizado, em função da acetilcolina. (OLIVEIRA et al. 2005). Em estágios mais avançados da DA, é averiguado a deterioração da personalidade, verificando mudanças frequentes de humor, problemas correlacionados com a desconstrução identitária do sujeito, labilidade emocional. Verificando-se alterações comportamentais muito abruptas como a redução do controle inibitório, irritabilidade, a apatia e perda da consciência ética e moral. (OLIVEIRA et al. 2005)

Averiguou-se também a influência da redução da dopamina no agravamento cognitivo na DA. Desta forma, percebemos o papel fundamental que o sistema dopaminérgico exerce na configuração do quadro clínico desta demência, atuando notadamente, nas disfunções cognitivas presentes no portador de Alzheimer, conforme revelam os estudos de Martorana et al. (2014). Sweet et al. (1998). verificou que sintomas psicóticos são mais comuns em homozigotos para DRD1 alelo B2 e também em homozigose para o alelo DRD3. Porém, a sintomatologia de comportamento agressivo ocorre somente em homozigose DRD1, não sendo encontrado relações entre DRD2 e DRD4 na DA. Já Craig et al. (2004), divergiu dessa conclusão não encontrando nenhuma relação concreta entre o polimorfismo do gene DRD3 e sintomas psicóticos, atestando a necessidade de novos estudos. No estudo de Proitsi et al (2012), atestou-se a presença de quadros psicóticos da DA relacionados com a atuação da DOPA com as mudanças de humor, depressão e alterações motoras nesta demência. Verifica-se também por meio do estudo de Nobeli et al (2017), a participação da dopamina nas deficiências de plasticidade sináptica do portador de alzheimer, o que sugere a contribuição da DOPA para os déficits de memória. Melief et al. (2015) sustenta que a DOPA também atua como protetora neuronal contra a deposição e toxicidade amilóide no estriato.

### **Conclusões**

O foco desta revisão bibliográfica foi fazer um apanhado geral de estudos dirigidos a respeito da relação do sistema dopaminérgico com alterações neuropsiquiátricas na DA, estabelecendo pontos de conexão entre os achados científicos com o que já foi investigado até então, elaborando uma pauta teórica e empírica entre os artigos analisados, no que tange pontos de concordâncias e divergências.

Em consonância, são necessárias investigações complementares para elucidar plenamente a participação da dopamina no quadro clínico da DA, com a finalidade de promover futuras novas formas terapêuticas e farmacológicas no tratamento desta demência, que até então não tem cura, mas que por meio de novos estudos referentes ao sistema dopaminérgico encontre-se um meio para a



amenização dos seus efeitos no Alzheimer, visto que por meio desta revisão bibliográfica foi verificado a atuação de alterações no sistema dopaminérgico no agravamento cognitivo e sintomático neuropsiquiátrico no portador de Alzheimer, o que ressalta a importância de novos estudos para agregar e fundar novas perspectivas de melhoria do prognóstico.

### Referências bibliográficas

1. ALBIN, R. L. et al. Assessing Mild Cognitive Impairment with Amyloid and Dopamine Terminal Molecular Imaging. **Journal Of Nuclear Medicine**, [s.l.], v. 54, n. 6, p.887-893, 9 abr. 2013. Society of Nuclear Medicine. <http://dx.doi.org/10.2967/jnumed.112.112599>.
2. ALISKY, Joseph Martin. Neurotransmitter depletion may be a cause of dementia pathology rather than an effect. **Medical Hypotheses**, [s.l.], v. 67, n. 3, p.556-560, jan. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.043>.
3. COLLOBY, S. J. et al. Neuropathological correlates of dopaminergic imaging in Alzheimer's disease and Lewy body dementias. **Brain**, [s.l.], v. 135, n. 9, p.2798-2808, 1 set. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/brain/aws211>.
4. CRAIG, David et al. Psychotic symptoms in Alzheimer's disease are not influenced by polymorphic variation at the dopamine receptor DRD3 gene. **Neuroscience Letters**, [s.l.], v. 368, n. 1, p.33-36, set. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2004.06.052>.
5. MARTORANA, Alessandro; KOCH, Giacomo. Is dopamine involved in Alzheimer's disease?. **Frontiers In Aging Neuroscience**, [s.l.], v. 6, p.14-28, 25 set. 2014. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2014.00252>.
6. MELIEF, Erica J. et al. Partial depletion of striatal dopamine enhances penetrance of cognitive deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. **Journal Of Neuroscience Research**, [s.l.], v. 93, n. 9, p.1413-1422, 30 mar. 2015. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.23592>.
7. NOBILI, Annalisa et al. Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. **Nature Communications**, [s.l.], v. 8, p.14727-14735, 3 abr. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms14727>.
8. SWEET, Robert A. et al. Dopamine Receptor Genetic Variation, Psychosis, and Aggression in Alzheimer Disease. **Archives Of Neurology**, [s.l.], v. 55, n. 10, p.1335-



- 1340, 1 out. 1998. American Medical Association (AMA).  
<http://dx.doi.org/10.1001/archneur.55.10.1335>.
9. PRITCHARD, Antonia L. et al. Investigation of the Role of the Dopamine Transporter in Susceptibility to Behavioural and Psychological Symptoms of Patients with Probable Alzheimer's Disease. **Dementia And Geriatric Cognitive Disorders**, [s.l.], v. 26, n. 3, p.257-260, 2008. S. Karger AG.  
<http://dx.doi.org/10.1159/000160958>.
10. PRITCHARD, Antonia L. et al. Investigation of dopamine receptors in susceptibility to behavioural and psychological symptoms in Alzheimer's disease. **International Journal Of Geriatric Psychiatry**, [s.l.], v. 24, n. 9, p.1020-1025, set. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.2214>.
11. PROITSI, Petroula et al. Association of serotonin and dopamine gene pathways with behavioral subphenotypes in dementia. **Neurobiology Of Aging**, [s.l.], v. 33, n. 4, p.791-803, abr. 2012. Elsevier BV.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.06.011>.
12. GUIMARÃES, Henrique Cerqueira et al. Neurobiology of apathy in Alzheimer's disease. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, [s.l.], v. 66, n. 2, p.436-443, jun. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-282x2008000300035>.
13. XU, Yunqi et al. Neurotransmitter receptors and cognitive dysfunction in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. **Progress In Neurobiology**, [s.l.], v. 97, n. 1, p.1-13, abr. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2012.02.002>.
14. ROBBINS. **Patologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
15. NITRINI. **A neurologia que todo médico deve saber**. São Paulo: Atheneu, 2015.
16. OLIVEIRA, Maria de Fátima et al. **Doença de Alzheimer - Perfil neuropsicológico e tratamento**. 2005. Disponível em: <www.psicologia.com.pt>. Acesso em: 27 abr. 2017.