



Universidade de Aveiro Departamento de Línguas e Culturas
Ano 2013

JORGE EDUARDO DE OLIVEIRA LESTRE **TRADUÇÃO COMENTADA DE UM CAPÍTULO ABERTO NA ÁREA DA NEUROLOGIA**



Universidade de Aveiro Departamento de Línguas e Culturas
Ano 2013

JORGE EDUARDO DE OLIVEIRA LESTRE **TRADUÇÃO COMENTADA DE UM CAPÍTULO ABERTO NA ÁREA DA NEUROLOGIA**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tradução Especializada, realizada sob a orientação científica do Professor Dr. Reinaldo Francisco da Silva do Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro

Dedico este trabalho aos meus pais e amigos pelo incansável apoio.

o júri

Presidente

Prof. Doutora Maria Teresa Murcho Alegre
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

Prof. Doutora Anabela Valente Simões
Professora Adjunta da Escola Superior de Tecnologia e Gestão de Águeda, Universidade de Aveiro (arguente)

Prof. Doutor Reinaldo Francisco da Silva
Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro (orientador).

agradecimentos

Agradeço a todos os meus amigos cujo apoio foi indispensável para elaboração deste projecto, e à minha família por toda a dedicação e fé que depositaram em mim desde o início da minha formação académica. Agradeço também ao meu orientador pela consideração, acompanhamento, dedicação, disponibilidade e atenção que foram fulcrais para o meu desempenho.

palavras-chave

Tradução Especializada; Tratamentos Complementares; Tratamento da Neurodegeneração; Doença de Alzheimer; Demência; Proteína Beta-Amilóide; Novos Neurofibrilares

resumo

O presente relatório foi realizado no âmbito do Mestrado de Tradução Especializada da Universidade de Aveiro com base numa tradução de um artigo especializado na área da Neurologia, mais concretamente a harmonização da medicina moderna com a medicina tradicional no combate às doenças neurodegenerativas, especificamente a doença de Alzheimer. As línguas em estudo são o inglês e o português e o projeto contém todos os processos tradutológicos envolvidos na sua elaboração, bem como apresenta o uso de ferramentas *online* e *softwares* especializados da área e os problemas aquando da realização. Também inclui um glossário terminológico que reúne todo o vocabulário científico encontrado.

keywords

Specialized Translation; Complementary Treatments; Treatment of Neurodegeneration; Alzheimer's Disease; Dementia; Beta-amyloid protein; Neurofibrillary Tangles

abstract

This report was carried out throughout my second year in the Master's degree program in Specialized Translation at the University of Aveiro. It focuses on the translation of a specialized article in the field of Neurology, more specifically on the harmonization of modern medicine and traditional medicine against neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease. The working languages are English and Portuguese and it contains all the translation processes involved in its conception, as well as all the online tools and specialized softwares utilized for this purpose while outlining the problems that emerged during its elaboration. A terminological glossary, which brings together all the scientific vocabulary encountered, is also included.

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS.....	iii
LISTA DE FIGURAS.....	iv
LISTA DE GRÁFICOS.....	v
CAPÍTULO I – INTRODUÇÃO	
1. Escolha do tema.....	3
2. Objetivos gerais.....	6
3. Organização do relatório.....	7
CAPÍTULO II – ENQUADRAMENTO TEÓRICO	
1. Diferenças entre Medicina Moderna e Medicina Tradicional.....	11
1.2 – Ceticismo e exemplos de plantas medicinais.....	12
1.3 – Doença de Alzheimer (Definição e Situação em Portugal e E.U.A.).....	17
1.4 – Processos desencadeados na doença de Alzheimer.....	19
CAPÍTULO III – PRÉ-TRADUÇÃO	
1. Fatores extratextuais.....	23
1.2 - Autores.....	24
1.3 – Público-Alvo.....	24
1.4 – Objetivos de Comunicação.....	25
2. Fatores intratextuais.....	26
2.1 Layout e elementos não verbais do documento.....	27
2.2 Registo e sintaxe do corpo textual.....	31
2.3 Nível lexical do texto e densidade terminológica.....	36
CAPÍTULO IV – TRADUÇÃO	
1. Ferramentas de apoio à tradução online.....	41
1.2 – Ferramentas de Computador de Apoio à Tradução.....	45
2. Problemas de tradução.....	48
2.1 - Erros no documento original.....	48
2.2 - Problemas com a adaptação da palavra para a LC.....	50
2.3 – Dificuldades durante o processo da tradução.....	51
CAPÍTULO V – PÓS-TRADUÇÃO	
1. Revisão e edição.....	59
2. Elaboração do glossário.....	60

CAPÍTULO VI – REFLEXÃO CRÍTICA.....	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	67
APÊNDICES	
ANEXOS	

Lista de abreviaturas e acrónimos

AChE – Acetylcholinesterase

AD – Alzheimer’s Disease

APOE - Apolipoprotein E

APP – Amyloid Precursor Protein

BuChE/ BCHE – *Butyrylcholinesterase*

CAT – Choline Acetyltransferase

ChEI – Cholinesterase inhibitors

CSWG - Computer Support Working Group

CTM – Chinese Traditional Medicine

DA – Doença de Alzheimer

DSM-IV - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth edition

EMT – Estimulação Magnética Transcraniana

FDA - *Food and Drug Administration*

HUVEC – Human Umbilical Vein Endothelial Cell

MTC – Medicina Tradicional Chinesa

MCI – *Methylchloroisoctiazolinone*

NMDA – N-methyl-D-aspartate

NFTs – Neurofibrillary tangles

SPs – Senile plaques

TMS – Transcranial Magnetic Stimulation

Lista de figuras

Figura 1 – Reação do *site Alzheimer's Association* aos tratamentos complementares

Figura 2 – Produto *Cerebrum*

Figura 3 – *Marinol*

Figura 4 – Neurónio normal e outro com *Alzheimer*

Figura 5 – *Layout* da página inicial do documento original

Figura 6 – Exemplos de subtópicos numerados do texto original

Figura 7 – Imagem Explicativa

Figura 8 – Imagem Representativa da planta *Galanthus woronowii*

Figura 9 – Frase do texto original como exemplo de registo

Figura 10 – Variação de registo

Figura 11 – Texto paralelo em relação ao termo referido

Figura 12 – Pesquisa no *Dicionário Priberam*

Figura 13 – Variedade de línguas na *Infopédia*

Figura 14 – Exemplo de pesquisa na *Infopédia*

Figura 15 – Exemplo de pesquisa no *Linguee*

Figura 16 – Exemplo de pesquisa no *PubMed*

Figura 17 – Exemplo de pesquisa no *The Free Dictionary*

Figura 18 – Utilização da ferramenta *MemoQ*

Figura 19 – *PrintScreen* do tratamento das imagens no *PhotoShop Cs5*

Figura 20 - Elaboração do texto dentro da imagem

Figura 21 – Erro no texto original 1

Figura 22 – Erro no texto original 2

Figura 23 - Stress Oxidativo em português de Portugal sem adaptação da palavra

Figura 24 – Stress Oxidativo em português de Portugal com adaptação da palavra

Figura 25 – Significado de *wandering* segundo a *Infopédia*

Figura 26 – Soluções do *Linguee* para a expressão *signal-to-noise ratio*

Lista de gráficos

GRÁFICO 1 – ÓBITOS POR CAUSA DE MORTE (DOENÇA DE ALZHEIMER) / 2001 – VA

GRÁFICO 2 – GRUPO ETÁRIO DOS DOENTES DE ALZHEIMER (%)

GRÁFICO 3 – GÉNERO DOS DOENTES DE ALZHEIMER (%)

GRÁFICO 4 – VARIÁVEIS DO NÚMERO DE MORTES POR DOENÇAS NOS E.U.A. ENTRE 2000 – 2010

GRÁFICO 5 – GRÁFICO EXPLICATIVO

CAPÍTULO I: INTRODUÇÃO

1. Escolha do tema

Dado que a vertente deste Mestrado incide sobre as Ciências da Vida, o texto escolhido insere-se num tema atual e ainda em estudo, considerando que afeta uma grande parte da população envelhecida. O artigo pertence a uma distribuidora de livros e artigos de Ciências, Tecnologia e Medicina: *InTech* que, desde 2004, tem disponibilizado estes documentos *online* e gratuitamente de forma a auxiliar a comunidade académica e profissionais destas áreas. O texto de partida, em inglês, tem o título “Traditional and Modern Medicine Harmonizing the Two Approaches in the Treatment of Neurodegeneration (Alzheimer’s Disease- AD)”, da autoria de Bowirrat Abdalla, Mustafa Yassin, Menachem Abir, Bishara Bisharat e Zaher Armaly, tendo sido posteriormente traduzido para português (Coelho, 2006). O motivo da escolha deste tema deve-se ao facto de haver uma necessidade de se encontrar uma possível e potencial cura ou formas de tratamento que abrandem os sintomas no combate às doenças neurodegenerativas, em especial, a doença de Alzheimer. O documento refere todos os métodos científicos da medicina convencional que são, atualmente, utilizados para combater a doença de Alzheimer e propõe justificadamente terapias alternativas que têm, sem dúvida, um impacto positivo na saúde das pessoas que padecem desta doença. Este projeto poderá ser utilizado como instrumento de apoio aos profissionais de saúde portugueses, especializados na área, a desenvolverem novos métodos de tratamento, bem como uma forma de divulgação dos tratamentos alternativos aplicados na patologia em questão. Um documento como este é, inquestionavelmente, importante de traduzir, não só pelo facto de a doença de Alzheimer ser uma das doenças que “afeta cerca de 90 mil portugueses” (“Alzheimer afeta 90 mil portugueses Atualidade - CMTV,” s.d.) no século XXI, mas também porque se pode comparar a situação de Portugal com a dos E.U.A., o que pode fornecer novas informações que, até agora, poderiam ser desconhecidas. Há também um outro motivo pela escolha do tema que se insere na harmonização dos dois tipos de medicinas, que sempre estiveram em conflito com os avanços tecnológicos, e o documento proporciona para ambos profissionais dos ramos uma visão mais abrangente e fundamentada que poderá fazê-los repensar os seus métodos e aproveitando outros de ambas as vertentes.

O Portal para Familiares e Cuidadores de Doentes de Alzheimer afirma que o Alzheimer se trata “(...) da patologia neurodegenerativa mais comum na população

idosa, sendo de particular importância a divulgação de informação que possa contribuir para uma melhor qualidade de vida destes doentes.” (“Portal para Familiares e Cuidadores de Doentes de Alzheimer,” s.d.). Esta afirmação vem a reforçar a ideia da constante necessidade de informação, pois, como ainda estão a ser estudadas formas de combater a doença, os doentes necessitam de constante apoio e vigilância por parte dos seus familiares e cuidadores.

Segundo o *site Alzheimer's Association*: “Alzheimer's is the most common form of dementia, a general term for memory loss and other intellectual abilities serious enough to interfere with daily life. Alzheimer's disease accounts for 50 to 80 percent of dementia cases.” (Stone, s.d.) – Esta associação foi fundada em 1979 por Jerome H. Stone nos E.U.A. Utilizando a informação do *site*, uma vez que o documento traduzido incide sobre os casos de manifestação da doença de Alzheimer nesse mesmo país, é possível compreender melhor em que realmente consiste esta doença: a forma mais comum de demência que afeta a memória e as capacidades intelectuais do indivíduo, prejudicando-o nas suas atividades diárias. Gradualmente, a doença vai “corroendo” as capacidades intelectuais dos doentes provocando, para além de perdas de memória, dificuldades na resolução de problemas e na execução de tarefas familiares, perda de noção de tempo e desorientação, dificuldades em perceber imagens e relacioná-las, problemas com a linguagem (não só da forma como se expressam mas também como intervêm nas conversas), trocar o lugar dos objetos, dificuldades em tomadas de decisão, isolamento do trabalho e vida social e alterações imprevisíveis de humor e personalidade. Estes sintomas são os mais característicos da doença numa fase inicial, sendo que todas as doenças neurodegenerativas acabam por agravar-se (“A Doença de Alzheimer › Associação Alzheimer Portugal,” s.d.).

Com base na pesquisa de Camões, Pereira & Gonçalves, “posteriormente aparecerão comportamentos anormais: indiferença afetiva ou pelo contrário, episódios de agressividade, às vezes perturbações percetivas de tipo alucinatório, com frequência responsáveis por ansiedade e incapacidade para atividades domésticas (alimentação, vestir-se, controlo dos esfíncteres)” – (Camões, Pereira, & Gonçalves, s.d.).

Resumidamente, pode-se dizer que a doença de Alzheimer se manifesta de forma imprevisível, agravando-se com o tempo e levando doentes a comportarem-se de forma irracional e, por vezes, agressiva. Mesmo com os estudos da Medicina Moderna que continuam a ser aplicados atualmente, vão sendo descobertas maneiras de poder controlar estes sintomas de explosão (como os distúrbios de humor e a agressividade), como é o caso dos tratamentos complementares ou terapias alternativas. Concluindo, o documento traduzido poderá ser útil para a comunidade científica e de estudo da doença em Portugal, visto que esta doença é uma das mais preocupantes do século XXI, proporcionando novas informações e métodos que podem harmonizar os dois tipos de Medicina em questão, dado que eles, aliados, funcionam muito melhor do que individualmente.

2. Objetivos Gerais

O presente relatório tem como objectivo alargar os conhecimentos terminológicos na área da Neurologia através da tradução e análise das dificuldades de tradução de um artigo. Na elaboração deste documento torna-se extremamente relevante definir o texto de partida, mais concretamente as dificuldades que surgiram aquando da realização da tradução, dando ênfase aos pontos culturais e terminológicos, bem como nas soluções que foram escolhidas.

Todo este projeto visa o aprofundamento das línguas de partida e de chegada, sendo elas o inglês e o português, utilizando recursos próprios da área e aplicando os conhecimentos adquiridos relativamente à área de Tradução. De forma a obter uma tradução com mais qualidade foi escolhida como língua de chegada o português visto ser a língua materna, uma vez que a documentação na área da saúde encontra-se maioritariamente escrita na língua inglesa, tornando-se importante para a comunidade científica e médica de Portugal disponibilizar informação na língua portuguesa. O presente relatório refere igualmente os métodos tecnológicos utilizados na elaboração do mesmo, bem como especifica as dificuldades aquando do processo. Para além disto, contém um glossário ilustrativo da terminologia encontrada.

3. Organização do Relatório

O relatório encontra-se dividido por capítulos de forma a facilitar a leitura e a organizar os conteúdos abordados. A estrutura é a seguinte:

- **CAPÍTULO I: Introdução** - pretende introduzir o tema e as razões da escolha do mesmo e os objetivos que se pretende alcançar aquando da realização do presente relatório.
- **CAPÍTULO II: Enquadramento teórico** – ao longo deste capítulo pretende-se ilustrar um pouco do que ambas as medicinas (tradicional e moderna) propõem para o tratamento da doença de Alzheimer, sendo que serão necessárias as descrições e a aplicabilidade dos produtos farmacêuticos utilizados e que são referidos no texto original de forma a situar o leitor no seu contexto e conteúdo.
- **CAPÍTULO III: Pré-Tradução** – nesta etapa está presente a primeira análise feita ao texto de partida, tendo em conta o público-alvo, elementos gráficos, autores, linguagem, sintaxe e densidade terminológica.
- **CAPÍTULO IV: Tradução** – secção onde estão patentes as dificuldades durante o processo propriamente dito, bem como a utilização de recursos *online* e *softwares* de apoio.
- **CAPÍTULO V: Pós-Tradução** – breve análise dos processos de edição e revisão que compõem uma leitura completa da tradução feita em busca de erros. Também é abordada a criação do glossário e as vantagens de o utilizar.
- **CAPÍTULO VI: Reflexão Crítica** – uma conclusão alargada do que o projeto trouxe a nível de compensação pessoal, aprendizagem na área da Medicina, aplicação de conhecimentos e encerramento de uma etapa da formação académica.

De seguida são colocadas as referências bibliográficas e a bibliografia de apoio para familiarização com o tema. Por fim encontram-se os anexos que incluem a tradução, o documento original e o glossário.

CAPÍTULO II: ENQUADRAMENTO TEÓRICO

Sendo o título do texto traduzido: “Medicina Tradicional e Moderna Aliadas em Duas Abordagens no Tratamento da Neurodegeneração (Doença de Alzheimer – DA)”, é importante fazer uma pesquisa detalhada, não só da maneira como ambos os tipos de medicina abordam as técnicas e métodos de combater a doença de Alzheimer, mas também da própria doença em si. A neurodegeneração consiste na perda progressiva das funções e estruturas neurológicas (“Dicionário Priberam da Língua Portuguesa,” s.d.), o que resulta num vasto conjunto de doenças, das quais se pode salientar a doença de Parkinson, a doença de Huntington e a doença de Alzheimer.

1. Diferenças entre Medicina Moderna e Medicina Tradicional

Entende-se por “medicina moderna”, a medicina que tem mantido esta designação desde os anos 1930s (desde que a penicilina começou a ser utilizada no meio farmacológico até aos tempos de hoje) e que acompanha uma etapa importante no desenvolvimento da Medicina como conceito, pois remonta ao tempo em que os médicos começaram a perceber que umas injeções eram suficientes para controlar situações graves, o que deu origem mais tarde aos antibióticos. Este acontecimento também foi marcado pela descoberta e aplicação de cirurgias que, com bastantes casos fracassados (alguns, inclusive, levaram à morte de algumas pessoas) na fase de experimentação foi, sem dúvida, um dos mais relevantes progressos desta etapa. Depois de muitos anos de evolução, o ser humano desenvolveu e aperfeiçoou a sua arte, socorrido pelos constantes progressos tecnológicos que levaram à construção de instrumentos próprios para cada uma das áreas de especialização dos diversos campos da medicina, assinalando uma era de grandes progressos. Ainda que designada muitas vezes por Medicina Pós-Moderna, este tipo de Medicina abrange um conceito mais lato, que engloba a separação das unidades de saúde por especialidade (por exemplo: cardiologia, radiologia, oftalmologia, etc.) e os avanços tecnológicos que permitiram que este tipo de Medicina prevalecesse até à atualidade. O próprio conceito generalizado, podendo também ser denominado por Medicina Contemporânea, é aquele que engloba tudo o que diz respeito à Medicina que é conhecida no século XXI (Veloso, 1996).

Tudo isto contrasta com o termo “medicina tradicional”, que diz respeito ao tipo de medicina que engloba métodos mais rudimentares por parte de tribos não afetadas pelos

avanços tecnológicos e que foi desenvolvida através de métodos não-convencionais da Medicina. Isto é, tudo o que diz respeito à administração de medicamentos naturais, com base em ervas, partes de animais e minerais e as terapias manuais sem recurso a medicação, como é o caso das terapias de relaxamento (ioga) ou a terapia termal Tai Qi.

Para a Organização Mundial de Saúde (OMS) a Medicina Tradicional corresponde a “uma diversidade de práticas de saúde, abordagens, conhecimentos e crenças diversas sobre a saúde, incorporando curas à base de plantas, animais e/ou minerais; terapias espirituais ou energéticas, técnicas manuais e exercícios aplicados isoladamente ou combinados para manter o bem-estar geral, bem como para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças” (Moreira & Gonçalves, 2011). Todas as atividades que são referidas em cima não possuem receita médica, nem são controladas por um especialista da área da medicina contemporânea, o que faz com este método seja encarado com bastante ceticismo e desconfiança. No entanto, esta vertente alheia à medicina convencional tem sido muito procurada na atualidade, precisamente pela abundância de doenças crónicas que ainda não possuem cura e a necessidade de aliviar os sintomas e as dores dos doentes. Por esta razão, é que o negócio cresceu bastante nos últimos anos, especialmente nos países industrializados.

O texto original aborda, em especial, a Medicina Tradicional Chinesa (MTC) que tem como base o conceito da existência de uma estrutura energética associada ao corpo físico (Moreira & Gonçalves, 2011). Há bastante ligação neste tipo de medicina entre o corpo e a mente, o que é vantajoso para os doentes, pois encontram uma maneira de relaxar o corpo, bem como repousar a alma. A MTC abrange uma variedade enorme de vertentes que incluem vários tipos de religiões (budismo, taoísmo e confucionismo), a lei do equilíbrio do *ying-yang* (que é o símbolo mais famoso da China e que segue o pensamento taoísta de que são duas forças cósmicas interdependentes, primordialmente opostas, que se completam e influenciam), a acupuntura, a fitoterapia, a massagem, etc. (Moreira & Gonçalves, 2011). O texto original incide sobre os medicamentos naturais com extratos de plantas medicinais, nativas do país (China) e que, agora, são cultivadas noutros cantos do mundo precisamente para serem comercializadas no mercado.

1.2 – Ceticismo e exemplos de plantas medicinais

Uma vez que a DA afeta maioritariamente os países industrializados, a procura de uma cura tem sido incessante, de forma a estabilizar os resultados preocupantes dos E.U.A.. Por isso, têm-se realizado estudos para procurar maneiras de atenuar os efeitos prolongados da doença, daí que tenham surgido as terapias alternativas com base em medicamentos naturais de plantas. O texto original aborda o tratamento com recurso à medicina tradicional chinesa, alertando os familiares e prestadores de cuidados a pacientes com a doença para a necessidade de antes de iniciarem a administração de medicamentos naturais, entrarem em contacto com o médico responsável como forma de precaução. As plantas *ginkgo biloba* e os extratos retirados da mesma, Huperzina A, *ginseng*, galantamina, canabinóides, curcumina e o alecrim são tidas como referência no texto traduzido, bem como as suas repercussões na doença e a dose que deve ser administrada para que se encontre o efeito desejado no tratamento. O texto refere também algumas curiosidades ligadas a estas plantas, tal como a sua aplicabilidade em séculos anteriores, as suas origens, a dose recomendada para os tratamentos, etc.

As terapias complementares no tratamento de doenças neurodegenerativas têm sido amplamente exploradas com o decorrer dos anos como uma forma de apoio à medicina convencional. Apesar de, atualmente, a doença ter sido revertida pela primeira vez, os cientistas admitem que a técnica utilizada (impulsos elétricos 130 vezes por segundo) é ainda inconclusiva, precisando de mais investigação para começar a ser utilizada numa maior quantidade de doentes ("CiênciaHoje", 2013).

Enquanto a técnica não se tornar conclusiva, os tratamentos alternativos continuam a ter um grande impacto na comunidade dos doentes de Alzheimer, sendo que, cada vez mais, os familiares e prestadores de cuidados aos pacientes procuram diversos métodos que auxiliem o tratamento da doença, já que a medicina moderna não consegue, por enquanto providenciar a cura.

Isto tem dado azo a vários conflitos entre os dois tipos de Medicina que acabam por não se ajudarem mutuamente devido ao ceticismo por parte da medicina convencional em relação aos resultados e experiências dos tratamentos alternativos. Para ilustrar este ceticismo foi retirada um excerto em formato de imagem do *site* "Alzheimer's Association", que em seguida apresentamos:

Concerns about alternative therapies

Although some of these remedies may be valid candidates for treatments, there are legitimate concerns about using these drugs as an alternative or in addition to physician-prescribed therapy:

- **Effectiveness and safety are unknown.** The rigorous scientific research required by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the approval of a prescription drug is not required by law for the marketing of dietary supplements. The maker of a dietary supplement is not required to provide the FDA with the evidence on which it bases its claims for safety and effectiveness.
- **Purity is unknown.** The FDA has no authority over supplement production. It is a manufacturer's responsibility to develop and enforce its own guidelines for ensuring that its products are safe and contain the ingredients listed on the label in the specified amounts.
- **Bad reactions are not routinely monitored.** Manufacturers are not required to report to the FDA any problems that consumers experience after taking their products. The agency does provide voluntary reporting channels for manufacturers, health care professionals, and consumers, and will issue warnings about product when there is cause for concern.
- **Dietary supplements can have serious interactions with prescribed medications.** No one should take a supplement without first consulting a physician.

Figura 1- Reação do site *Alzheimer's Association* aos tratamentos complementares

De uma forma resumida, os profissionais de saúde temem pela saúde dos pacientes no que diz respeito à monitorização dos medicamentos que estas terapias aconselham, bem como a sua dosagem e efeitos secundários que possam causar. É de salientar, no entanto, o último parâmetro que incide sobre um aspeto importante a ter em conta no tratamento de uma doença como a DA, que é a combinação de medicamentos prescritos pelo médico que acompanha o doente com os medicamentos sugeridos pelos profissionais dos tratamentos complementares. De facto, este ceticismo acaba por se tornar num aconselhamento pertinente no que toca à utilização de medicamentos alternativos e das consequências que podem ter em contacto com as substâncias usadas

nos medicamentos prescritos. É preciso ter-se em conta que se está a lidar com uma doença crónica e delicada, sendo que possui repercussões a longo prazo no doente, e a mistura destas substâncias podem pôr em causa a saúde do paciente a outros níveis. Apesar de tudo, o texto traduzido tenta explicitar as vantagens e as desvantagens de ambos os tipos de medicina, salientando os procedimentos que são utilizados atualmente no combate à doença de Alzheimer. Um dos objetivos do mesmo é tentar harmonizar estes dois tipos de medicina e expô-los a profissionais dos mesmos para que se consiga encontrar uma solução viável para o problema.

Abordando um pouco as terapias que são sugeridas pelo texto original, pode-se encontrar a planta *ginkgo biloba*, que tem o seu nome de origem chinesa, descoberta em 1690, mas que só começou a despertar interesse após a 2ª Guerra Mundial quando se descobriu que esta árvore tinha sobrevivido à radiação da bomba atómica de Hiroshima. Ao longo do tempo têm sido estudadas as propriedades desta planta, sendo que atualmente é utilizada em produtos aplicados em situações de perdas de memória e outras faculdades cerebrais, bem como noutros setores de saúde.



Nome do produto:

CEREBRUM + GINKGO BILOBA

Apresentação:

Embalagem com 20 ampolas bebíveis de 10 ml.

Princípios Activos

Ginkgo Biloba, L-Arginina, Ácido L-Aspártico, Cola, Lecitina de Soja, Guaraná, Ginseng, Vitamina E, Vitamina B6, Vitamina B2, Vitamina B1.

Os ingredientes de Cerebrum + Ginkgo Biloba ajudam a estimular os neurónios e a memória. Contribuem para melhorar as faculdades cerebrais e auditivas e é eficaz contra zumbidos e vertigens, especialmente em pessoas a partir dos 40 anos.

A Ginkgo Biloba é conhecida pelas suas propriedades como vasodilatador, antioxidante, neuroprotector e inibidor do factor activador de plaquetas. O extracto de Ginkgo promove o aumento do fluxo sanguíneo às extremidades. O mesmo mecanismo de acção poderia explicar os seus efeitos na memória e faculdades mentais.

A Comissão E Alemã reconheceu os seus benefícios nos casos de: défices de memória, distúrbios na concentração, condição emocional depressiva, tontura, zumbido e dor de cabeça. Nos casos de vertigem e zumbidos no ouvido, de origem vascular.

A Ginkgo Biloba contém naturalmente flavonóides que apresentam elevada actividade antioxidante.

Aqui está um exemplo de um produto com extratos de *ginkgo biloba* e das suas propriedades e benefícios para as faculdades cerebrais (para além das outras, sendo que as cerebrais são as mais relevantes para o tema).

Outra das terapias abordadas no texto original é a terapia com canabinóides. Os canabinóides, derivados da planta *Cannabis Sativa*, têm sido utilizados pelos humanos há milhares de anos primeiramente na confeção de alimentos, fibras para cordas e tecidos. Após a descoberta das suas propriedades terapêuticas, a planta e seus extratos começaram a ser usados em diversos procedimentos na Ásia como o tratamento de dores, convulsões, espasmos musculares, falta de apetite, entre outros, até que as suas propriedades começaram a diminuir quando os dados que se obtinham dos tratamentos eram inconsistentes. Outra consequência foi, sem dúvida, a secagem para fins não convencionais como uma droga que ainda hoje é consumida por jovens de todo o mundo que se confirma ser pouco nociva para a saúde comparativamente com drogas legais como o caso do álcool e o tabaco, sendo que os dados de mortalidade são bastante mais baixos em relação a estas. “Torna-se claro que os agentes de Canabinóides possuem um considerável papel terapêutico no tratamento de sintomatologia associada a doenças prolongadas, incuráveis e progressivas. É evidente o gradual aumento do interesse no consumo de Canabinóides em ambiente clínico, particularmente em doentes que não demonstram melhoria da sintomatologia com tratamento convencional” (Mourinho, 2013). Os canabinóides possuem recetores antagonistas que se aliam no que toca às capacidades antiepiléticas, anti-inflamatórias e propriedades ansiolíticas. Os agentes, nomeadamente o tetrahydrocannabinol e o canabidiol têm funções antagónicas que, juntos, conseguem reduzir as desvantagens um do outro, criando efeitos positivos no alívio dos sintomas dos pacientes com doenças prolongadas e progressivas, como a citação acima indica (Mourinho, 2013).

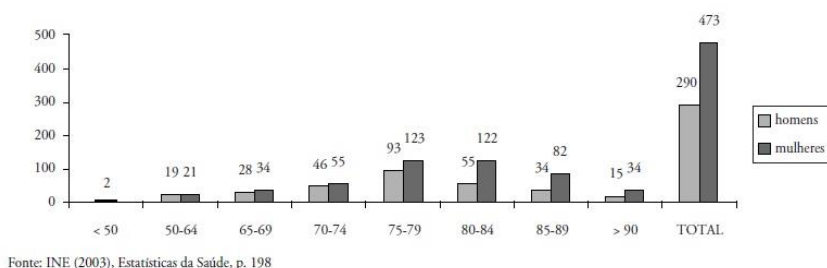


1.3 – Doença de Alzheimer (Definição e Situação em Portugal e nos E.U.A.)

A doença de Alzheimer, sendo ela a doença neurodegenerativa associada ao documento traduzido, é a forma mais comum de demência, afetando entre 50%-70% de doentes que sofrem de doenças neurodegenerativas (“A Doença de Alzheimer › Associação Alzheimer Portugal,” s.d.). A doença manifesta-se maioritariamente na população envelhecida, normalmente na faixa etária dos 60 anos de idade, levando a perdas de memória progressivas, quebras de raciocínio, dificuldades nas tomadas de decisão, na aprendizagem e na execução de atividades diárias podendo inclusive conduzir à morte (Prado, 2010).

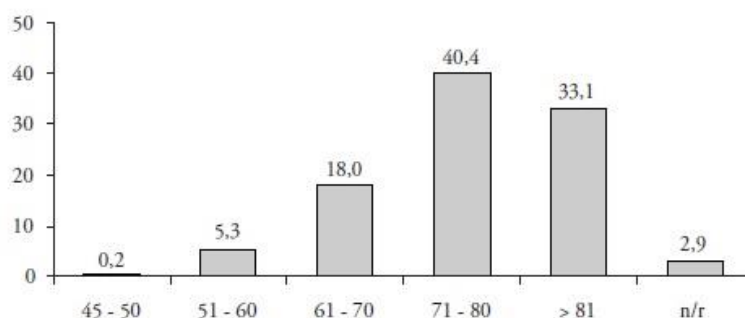
Em 1901, o Dr. Alois Alzheimer teve em mão o primeiro caso de manifestação desta doença: o famoso caso de Auguste D., uma senhora de 51 anos de idade que chegou completamente desorientada e confusa e que apresentava os sinais e sintomas da doença. Apesar de toda a perplexidade, o Dr. Alzheimer só pôde desvendar os resultados quando se realizou uma autópsia ao cérebro após a morte da paciente descobrindo, então, a formação deovelos neurofibrilares no citoplasma dos neurónios que conduziu à morte de Auguste D (Gramary, 2007).

A doença de Alzheimer, na maioria dos casos, não é hereditária, no entanto em 5 a 7% dos casos verifica-se que, de facto, os genes foram transmitidos para os filhos através dos pais: a isto chama-se doença de Alzheimer familiar e “é causada por mutações em determinados genes e transmite-se de pais para filhos” (Carmo-Fonseca, s.d.). Apesar disto, a DA familiar é rara e afeta indivíduos mais jovens, no entanto, o texto traduzido incide sobre os casos não hereditários da doença, embora faça uma breve referência às causas genéticas da doença. Para se ter uma noção mais abrangente das situações de óbito por esta doença foram retirados gráficos ilustrativos de ambos os países, Portugal e E.U.A. (sendo este o país a que o texto traduzido se reporta) de maneira a justificar a necessidade recorrente de se obter cada vez mais informação acerca da patologia.



Em Portugal, a informação estatística está desatualizada, pois os dados encontrados ainda remontam a 2001, sendo que o documento, de onde o gráfico foi retirado, aborda a situação da DA no país até 2005.

Neste gráfico pode verificar-se que a taxa de mortalidade entre os doentes de Alzheimer se reflete mais a partir dos 60 anos de idade, reduzindo a esperança média de vida dos idosos, pois vão perdendo progressivamente as suas capacidades cognitivas, o que conduz posteriormente à debilitação das suas capacidades físicas essenciais para a vida quotidiana.

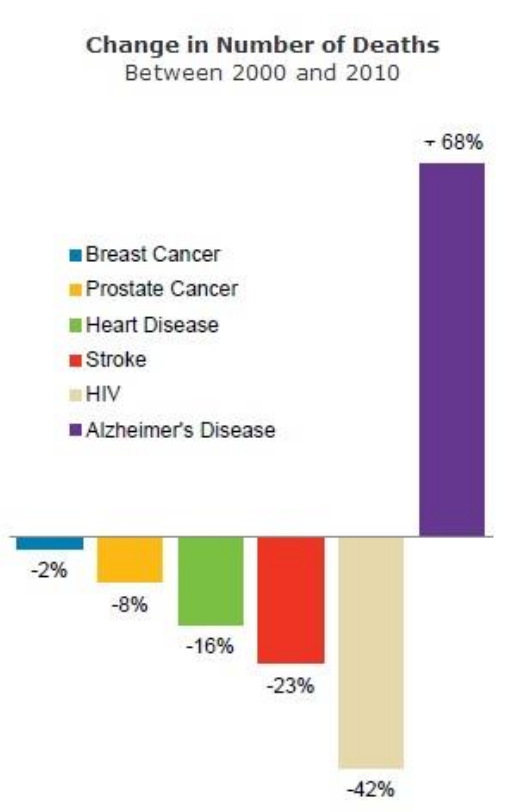


Fonte: ISS, I.P., 2004

Gráfico 1- Grupo Etário dos doentes de Alzheimer (%)

Sendo a taxa de incidência desta doença mais frequente a partir dos 60 anos de idade, é importante salientar que a população portuguesa está mais propícia a novos casos, o que faz com que estes números, embora desatualizados, tenham aumentado consideravelmente com o decorrer dos anos, uma vez que a população envelhecida também aumentou.

Nos E.U.A. o número de indivíduos é bastante maior tendo em conta a dimensão do próprio país, estando estimado que cerca de 5,2 milhões de americanos (de todas as idades) sofram de Alzheimer em 2013, incluindo 5 milhões com idades compreendidas entre os 65-80 anos e aproximadamente 200 mil de pessoas mais jovens com Alzheimer no seu estado inicial. Estima-se que em 2025 a população americana alcance os 7 milhões de doentes de Alzheimer.



Como se pode verificar neste gráfico, a doença de Alzheimer é a doença cuja taxa de mortalidade aumentou mais em relação a outras doenças bastante frequentes na sociedade.

1.4 – Processos desencadeados na doença de Alzheimer

Um termo que surge constantemente associado com esta doença é a “proteína beta-amiloide” e que é muito frequente no texto original. É importante saber o contexto em que se insere esta proteína: ela “desencadeia um processo que degrada as estruturas que os neurónios utilizam para comunicar” (Gerschenfeld, 2013). O texto original

aborda constantemente a temática da influência desta proteína na DA bem como os seus benefícios; esta proteína tem sido recentemente utilizada em diversos estudos para comprovar inúmeras experiências no combate da mesma e também para os cientistas compreenderem melhor os processos desencadeados na própria doença. “A proteína beta-amiloide, naturalmente presente no cérebro, tem tendência para formar aglomerados. Inicialmente pequenos, esses agregados acabam por formar placas ditas amiloides que «asfixiam» os neurónios e são uma das «assinaturas» inequívocas da Alzheimer” (Gerschenfeld, 2013).

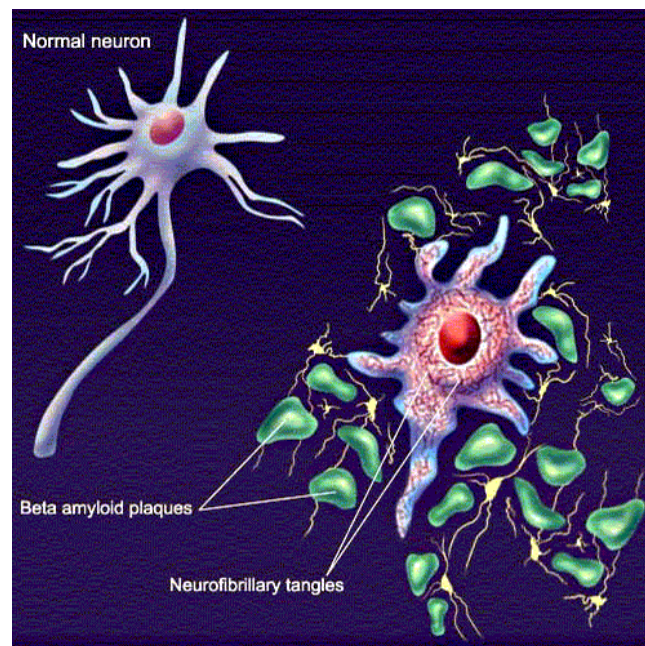


Figura 2- Neurónio normal e outro com Alzheimer

A proteína ao formar estes aglomerados vai destruindo o neurónio, causando a criação de novos neurofibrilares e contribuindo para as perdas de memória e degradação do próprio cérebro. Os cientistas continuam a tentar determinar se estes são os principais agentes causadores da doença mas tudo confirma que sim.

Concluindo esta contextualização teórica, a doença de Alzheimer com os avanços tecnológicos, com as explicações que os cientistas vão descobrindo sobre os processos desencadeados no que toca à progressão da doença, é uma doença cuja necessidade de uma cura é urgente e que vão sendo aplicados métodos que, muitas vezes, surgem em recurso no que toca ao apaziguamento dos doentes em relação aos sintomas da doença, sendo igualmente importante a necessidade de encontrar conforto junto das terapias alternativas.

CAPÍTULO III: PRÉ-TRADUÇÃO

Com base nos conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado e da Licenciatura em Tradução, fui sempre confrontado com os termos pré-tradução, tradução e pós-tradução. Estas três etapas são fulcrais na elaboração de uma boa tradução, sendo que a pré-tradução remete-nos para as questões que dizem respeito a uma primeira análise do texto que será traduzido, o que implica fazer um levantamento dos aspetos mais importantes que o texto fornece numa primeira leitura: público-alvo, densidade terminológica, construção frásica, registo, linguagem etc. É aqui que o tradutor tem que se focar no tema do texto original para que possa iniciar uma pesquisa aprofundada para se familiarizar com o conteúdo do texto, utilizando sempre fontes de referência como apoio.

Segundo a autora Christiane Nord (2005), na sua obra *Text Analysis in Translation*, na fase de pré-tradução, é essencial abordar a questão dos fatores intratextuais e extratextuais.

1. Fatores Extratextuais

“Extratextual factors are analyzed by enquiring the author or sender of the text (who?), the sender’s intention (what for?), the audience the text is directed at (to whom?), the medium or channel the text is communicated by (by which medium?), the place (where?) and time (when?) of text production and text reception, and the motive (why?) for communication. The sum total of information obtained about these seven extratextual factors may provide an answer to the last question, which concerns the function the text can achieve (with what function?).”

(Nord, 2005)

Para Nord é importante responder às questões da intenção dos autores para com o público e aquilo que se pretende transmitir. É sempre importante saber correlacionar o emissor e a sua intenção comunicativa, como referido anteriormente. A resposta mais óbvia para esta pergunta é transpor a ideia principal do texto original para o texto traduzido com os mesmos objetivos: os autores pretendem claramente uma aproximação, quase que de forma a aliar os profissionais das diferentes áreas. Resumidamente, os fatores extratextuais funcionam como um veículo condutor para dar

a conhecer ao tradutor o texto na sua íntegra, quem o escreveu, o ano de publicação, os objetivos do mesmo numa primeira leitura.

Exposto *online* num capítulo aberto fornecido pela *InTech*, em 2012, do livro *Complementary Therapies for the Contemporary Healthcare* editado por Marcelo Saad e Roberta de Medeiros, o texto transmite ao tradutor as informações de que o documento é recente e que está disponível na *Internet* de maneira a permitir que um maior número de profissionais tenha acesso a este.

1.2 - Autores

Os autores deste documento são o Dr. Abdalla Bowirrat, Mestre em Medicina na Universidade “La Sapienza” em Roma, Itália, com um diploma em Neurologia obtido pela Universidade de Londres na especialização, e ainda um doutoramento em Epidemiologia da Doença de Alzheimer na População Árabe pela Faculdade de Medicina da Universidade de Tel-Aviv (CV em anexo). Os restantes não possuem informação *online* disponível de maneira a se poder abordar um pouco a sua biografia. No entanto, no final do documento aparece uma pequena nota, “Detalhes do Autor”, assinalando que todos eles pertencem à EMMS (Edinburgh Medical Missionary Society) do Hospital da Nazaré, Israel (“Nazareth Hospital EMMS - The Nazareth Trust,” s.d.).

1.3 - Público-Alvo

Na análise textual há que ter em conta essencialmente o tipo de texto: se é do foro literário, científico, publicitário, etc., bem como o público a que se destina e a intenção que tem para com o leitor. Com estes fatores, o tradutor consegue iniciar o processo da transposição de conceitos de uma língua para a outra, procurando sempre informação adicional e de referência que o auxiliem na realização da tradução. Sendo que os autores do texto original são especialistas na área em questão, o texto possui uma grande densidade terminológica que exige obrigatoriamente a criação de um glossário para facilitar a compreensão. Devido à quantidade exacerbada de procedimentos médicos e de linguagem específica, pode-se concluir que o texto se destina a peritos da área da medicina, em especial a da neurologia, que se dedica às doenças neurodegenerativas; no entanto, numa segunda fase, o texto aborda as questões dos

tratamentos complementares que acabam por também englobar os profissionais de terapêuticas alternativas como público.

O facto desta “divisória” de públicos-alvo estar patente neste texto tem o propósito de incentivar ambos a compararem os seus métodos e com a finalidade de transmitir conhecimentos mutuamente e ajudar na harmonização que se pretende com ambas as medicinas no combate à DA. Um público-alvo que não possua estudos mais específicos na área da medicina contemporânea não conseguiria entender o objetivo primordial do texto, logo, pressupõe-se que apenas peritos entenderiam a sua finalidade. Não é aconselhável, portanto, que a população em geral siga o documento pois este fornece informações sobre medicamentos utilizados no tratamento desta doença cujas propriedades podem ser prejudiciais noutros setores de saúde. A nível de sintaxe, é de salientar frases longas com forte carga terminológica, muitas vezes utilizadas na descrição de elementos da doença, como o seguinte exemplo retirado do texto original: “NFTs are found in several other neurodegenerative disorders, including progressive supranuclear palsy and dementia pugilistica (chronic traumatic encephalopathy).” Ou seja, resumidamente estamos perante um registo mais formal em contexto médico; embora haja uma modificação a certo ponto quando são descritas as terapias alternativas: “The Spanish began to call the plant Romero because they believed that another Mediterranean native took refuge beneath a large rosemary bush to shelter herself and her young son as they fled to Egypt to escape Herod.”, em que as descrições das plantas parecem abranger um público mais vasto; originando uma quebra na densidade terminológica específica, usando a história e a linguagem mais descritiva de forma a cativar a leitura e conhecimento das plantas em questão.

Isto é importante na medida em que o tradutor terá que se adaptar às mudanças de registo do texto, para que a tradução se possa equiparar aos dois tipos de medicina e, nisto, falo de um processo de adaptação ao objetivo principal do texto: manter o tipo de linguagem apropriado em ambos os tipos de medicina para que os profissionais da área entendam a mensagem pretendida.

1.4 - Objetivos de Comunicação

A intencionalidade comunicativa dos autores do documento reside sobretudo na premissa de transmitir a ambas as parcelas da medicina conhecimentos das suas áreas, para que em conjunto consigam obter melhores resultados no combate à doença de

Alzheimer. Logo, é extremamente importante que o tradutor consiga transmitir os conceitos e as noções mais relevantes do texto original de forma a incentivar o contacto entre os especialistas. Apesar de não haver, para além do título do documento original, nenhuma expressão ou tentativa de persuasão para os tipos de medicina se aliarem, está patente de forma subjetiva através do paralelismo que é feito entre os métodos que cada tipo de medicina propõe no tratamento da DA. Outro fator importante é o detalhe com que os autores se inserem no tema. Nada é deixado ao acaso, e todos os processos/sintomas/ tratamentos/ medicamentos utilizados/ vantagens e desvantagens/referências históricas, etc. que foram encontrados até agora sobre a doença são descritos de forma a aconselhar outros especialistas das áreas. Os autores são detalhados na maneira como explicam tudo sobre a doença, uma característica importante que transmite ao tradutor que se trata de um documento cuja informação tem um elevado grau de relevância.

2 – Fatores Intratextuais

Nord também refere os fatores intratextuais que representam todo o conjunto que envolve a representação do texto, desde o tema, até à estrutura física do documento. Abordando as questões apresentadas pela autora, é necessário ter em conta tudo o que engloba o conteúdo textual, do léxico à sintaxe, do tema às referências bibliográficas que são usadas para justificar as opções dos autores.

“Intratextual factors are analyzed by enquiring about the subject matter the text deals with (on what subject matter?), the information or content present in the text (what?), the knowledge presuppositions made by the author (what not?), the composition or construction of the text (in what order?), the non-linguistic or paralinguistic elements accompanying the text (using which non-verbal elements?), the lexical characteristics (in which words?) and syntactic structures (in what kind of sentences?) found in the text, and the suprasegmental features of intonation and prosody (in which tone?).”

(Nord, 2005)

Resumidamente, em questões de estrutura gráfica podemos ver que o texto está inserido num capítulo particular do livro *Complementary Therapies for Contemporary Healthcare* editado por Marcelo Saad e Roberta de Medeiros, ISBN 978-953-51-0801-

6, InTech, 10 de outubro de 2012, que nos é apresentado na primeira página do documento original.

2.1 – *Layout* e elementos não-verbais do documento

Chapter 10

Traditional and Modern Medicine Harmonizing the Two Approaches in the Treatment of Neurodegeneration (Alzheimer’s Disease – AD)

Bowirrat Abdalla, Mustafa Yassin, Menachem Abir,
Bishara Bisharat and Zaher Armaly

Additional information is available at the end of the chapter

<http://dx.doi.org/10.5772/48558>

1. Introduction

Neurodegenerative disorders, Primarily, are multifactorial diseases characterized by chronic and progressive loss of neurons in discrete areas of the brain, causing debilitating symptoms and globally decreasing cognitive function such as dementia, loss of memory, loss of sensory or motor capability, decreased overall quality of life and well-being, disability, and eventually, premature death. For most neurodegenerative diseases, there is little or no treatment; at best, treatments are symptomatic in nature and do not prevent or slow the progression of disease. Clearly, an understanding of pathological progression can help to identify points of intervention and lead to promising therapeutic approaches. A fundamental approach for reducing the burden of neurodegenerative diseases is thus to slow or halt progression, and ultimately, to prevent the onset of the disease process. Strategies for neurorescue, neurorepair, neuroprotection or treatment are being actively pursued by the basic, translational, and clinical research communities. As our population ages, the already enormous impact of neurodegeneration on society will become even larger without better prevention and treatment.

“Dementia” is an umbrella term describing a variety of diseases and conditions that develop when nerve cells in the brain die or no longer function normally. The death or malfunction of these nerve cells, called neurons, causes changes in one’s memory, behavior and Ability to think clearly. In Alzheimer’s disease (AD), these brain changes eventually impair an individual’s Ability to carry out such basic bodily functions as walking and swallowing. As

No canto superior direito da imagem temos a referência “Chapter 10”, o que transmite ao tradutor que este texto pertence a uma obra completa e que incide

sobretudo num tema específico da obra, cujo título é anunciado um pouco mais em baixo. Uma vez que o documento é extenso (cerca de 32 páginas), os itens abordados estão divididos em tópicos numerados principais: os aspetos mais importantes, de uma forma generalizada, acerca do tema; e subtópicos que visam detalhar e desenvolver os tópicos referidos.

speculated to disrupt the Golgi apparatus, in turn inducing abnormal protein processing and increasing production of A β . In addition, this destabilization may decrease axoplasmic flow, generating dystrophic neurites and contributing to synaptic loss.

4.1. Granulovacuolar degeneration and neuropil threats

Granulovacuolar degeneration occurs almost exclusively in the hippocampus. Neuropil threads are an array of dystrophic neurites diffusely distributed in the cortical neuropil, more or less independently of plaques and tangles. This lesion suggests neuropil alterations beyond those merely due to NFTs and SPs and indicates an even more widespread insult to the cortical circuitry than that visualized by studying only plaques and tangles.

4.2. Cholinergic neurotransmission and Alzheimer disease

The cholinergic system is involved in memory function, and cholinergic deficiency has been implicated in the cognitive decline and behavioral changes of AD. Activity of the synthetic enzyme choline acetyltransferase (CAT) and the catabolic enzyme acetylcholinesterase are significantly reduced in the cerebral cortex, hippocampus, and amygdala in patients with AD.

The nucleus basalis of Meynert and diagonal band of Broca provide the main cholinergic input to the hippocampus, amygdala, and neocortex, which are lost in patients with AD. Loss of cortical CAT and decline in acetylcholine synthesis in biopsy specimens have been found to correlate with cognitive impairment and reaction-time performance. Because cholinergic dysfunction may contribute to the symptoms of patients with AD, enhancing cholinergic neurotransmission constitutes a rational basis for symptomatic treatment.

4.3. Oxidative stress and damage

Oxidative damage occurs in AD. Studies have demonstrated that an increase in oxidative damage selectively occurs within the brain regions involved in regulating cognitive performance (14).

Oxidative damage potentially serves as an early event that then initiates the development of cognitive disturbances and pathological features observed in AD. A decline in protein

Figura 3- Exemplos de subtópicos numerados do texto original

Em todas as páginas do corpo do documento são referidos o livro e o capítulo, acompanhados de numeração que indica ao tradutor a página em que se inserem os tópicos e subtópicos na obra completa. Ou seja, a nível estrutural, o documento utiliza sempre a mesma disposição dos itens, o que o torna de fácil consulta para o leitor, distribuindo por tópicos e subtópicos os aspetos mais importantes do tema para abranger o máximo de informação possível e possibilitando ao leitor uma forma de se conseguir situar no próprio texto. Exemplificando, os subtópicos ajudam o leitor a não se perder dentro do texto caso pretenda descobrir um aspeto específico da obra.

Também se pode ver pela imagem acima que lidamos com um documento científico com bastante densidade lexical, pelo que os termos médicos encontram-se em grande abundância, muitas vezes interligados sob a forma de compostos nominais, sendo esta uma característica típica do género textual em questão. Os autores optam também por utilizar abreviaturas para não tornar cansativo e repetitivo o uso das palavras que, inevitavelmente, surgem em quase todas as frases como por exemplo a sigla “AD” que corresponde a “Alzheimer’s disease” (sendo em português o correspondente “DA”). A utilização de acrónimos facilita também o trabalho dos autores na medida em que conseguem progredir na elaboração do texto sem que necessitem de escrever por extenso a palavra completa como na imagem está representado por “choline acetyltransferase (CAT)” que é utilizada no parágrafo seguinte por CAT. Os autores acabam por elucidar o leitor ao colocar o acrónimo após a palavra ou expressão que ele representa, uma vez que sem o seu significado iria prejudicar a compreensão total do texto.

O texto original também possui imagens que auxiliam as explicações dos autores, bem como meras representações (no caso das plantas utilizadas nas terapias alternativas). De certa forma, para um tradutor, é importante que se traduza o conteúdo que se encontra nas imagens explicativas de forma a proporcionar uma visão geral do que é abordado na componente descritiva textual (ver Figura 7).

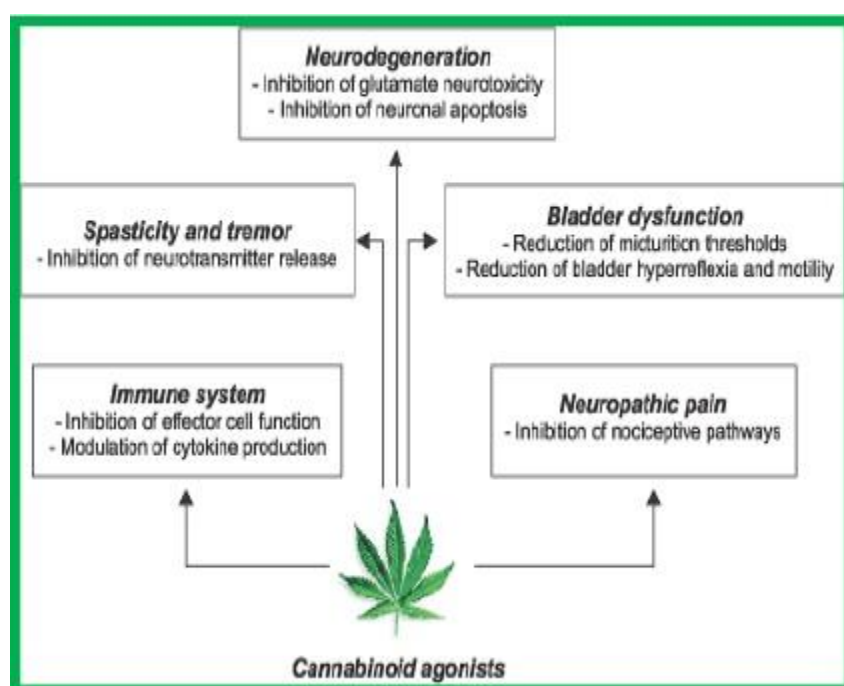


Figura 4 – Imagem explicativa

Como por exemplo, na imagem acima, é importante que o leitor tenha acesso à informação na sua língua de chegada, uma vez que a imagem se insere num contexto em que pretende ilustrar a descrição feita anteriormente acerca do tema. Para o tradutor, é importante ter conhecimentos na área da informática para poder fazer uma tradução mais correta do texto apresentado dentro da imagem, sem alterar o *layout* da mesma, aproximando-se o mais possível do documento original.

Genetic alterations in AD and effects on APP metabolism

Chromosome	Gene product	Age of onset	Effect
21	APP mutations	Early	Overproduction of A β
Trisomy C21	APP overproductions	Early	Overproduction of A β
14	Presenilin 1 mutations	Early	Increased production of A β (1-42)
1	Presenilin 2 mutations	early	Increased production of A β (1-42)
19	Apolipoprotein epsilon 4 allele (polymorphism)	late	Increased deposit of A β plaques and vascular deposits; earlier onset of AD

Gráfico 2 – Gráfico explicativo

Outro aspeto importante são os gráficos apresentados no texto original, mesmo que em pouca quantidade, trata-se de um gráfico ilustrativo de um subtópico abordado pelo texto original o que torna, também, essencial que o tradutor consiga transmitir para a língua de chegada o seu conteúdo de forma a poder transmitir à comunidade médica portuguesa os dados que foram obtidos aquando de um estudo feito sobre as alterações genéticas da doença. Em suma, os componentes não-verbais do documento, como referido por Nord, são fatores intratextuais de grande relevância para a consistência da tradução. Se um tradutor elabora a sua tradução sem ter em conta as imagens, neste caso, explicativas de processos ou descrições feitas em forma de texto, a tradução acaba por perder credibilidade e consistência. Todos os elementos de um texto devem ser transpostos para o texto de chegada de forma coerente e precisa, uma vez que no género científico é importante ter em conta que as imagens que contêm informação, ainda que

esta esteja patente no corpo do texto, devem ser também traduzidas pois trata-se de uma espécie de prova que a informação foi, de facto, confirmada/ tratada pelos autores.

Anteriormente foram referidas também imagens representativas, que surgem para ilustrar, no caso particular deste documento, a fisionomia das plantas que foram utilizadas nos tratamentos complementares sugeridos.



Figura 5- Imagem representativa da planta *Galanthus woronowii*

Estas imagens são utilizadas precisamente para mostrar ao leitor a fisionomia da planta de que se fala no texto; sendo que é importante para os autores explicitar visualmente a planta que é descrita. O tradutor, neste caso, não necessita de deixar nota ou referência, pois a legenda confirma a intenção dos autores e não possui elementos que sejam relevantes para a tradução propriamente dita.

2.2 – Registo e sintaxe do corpo textual

Numa primeira leitura, o tradutor tem necessariamente de avaliar a construção frásica do texto, de forma a tentar, aquando da elaboração da tradução, saber os potenciais problemas que poderá encontrar na mesma. Ou seja, também são importantes, segundo Nord, os elementos que correspondem ao nível lexical e sintático. O documento original possui um registo próprio de um documento científico, ou seja, aborda o tema com recurso a terminologia apropriada e objetiva, bem como uma estrutura frásica típica deste tipo de texto.

Na pré-tradução, o tradutor, ao fazer uma primeira leitura, deve ter em conta o registo que é apresentado pelo texto: por norma, um texto científico apresenta um

registo formal, rigoroso, objetivo e direto (não há ambiguidades no tipo de linguagem), que pode ser visto numa primeira parte do texto:

Cultured cortical and hippocampal neurons treated with A β protein exhibit changes characteristic of apoptosis (self-regulated cell destruction), including nuclear chromatin condensation, plasma membrane blebbing, and internucleosomal DNA fragmentation. The fibrillar form of A β has also been shown to alter the phosphorylation state of tau protein.

Figura 6- Frase retirada do texto original como exemplo de registo

Como se pode ver no exemplo acima, o documento possui frases bastante longas e com uma carga terminológica densa. Para o tradutor é essencial que, ao transmitir a mensagem dada pela frase, haja uma pesquisa aprofundada do léxico e habilidade de elaborar uma frase coerente e coesa, sem alterar informação nem encurtá-la. Nesta parte do texto original, a frase representada pela imagem, surge como um modelo geral do que pode ser encontrado aquando da leitura. Ao avançar no texto, o tradutor depara-se com uma mudança de registo, não muito drástica, que se reflete quando se passa de um subtema para o outro. A frase foi retirada de uma parte em que é abordada a intervenção da medicina contemporânea no tratamento da DA; no entanto, quando o tradutor segue para as terapias alternativas, há menos densidade terminológica e a construção frásica torna-se mais simplista.

Aromatherapy uses essential oils from plants, either applied in a lotion and absorbed by the skin or inhaled and absorbed into the lungs and nasal passages, to improve physical and mental health. Aromatic oils from plants have been used for over 5,000 years: To protect against stroke and other neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Lou Gehrig's disease.

Figura 7- Variação de registo

O registo não passa de formal para informal, mas o tipo de linguagem torna-se mais acessível para o leitor. Em suma, o texto ao abordar as plantas utilizadas em métodos não-convencionais da medicina moderna, obriga o registo a passar para uma linguagem mais simplista e de fácil entendimento. Uma das conclusões retiradas deste aspeto é que os autores pretendem transmitir de forma clara e simples aos profissionais de saúde moderna que a biologia destas plantas pode ajudar no tratamento convencional da doença e, para isso, optaram por simplificar a linguagem utilizada, recorrendo às ideologias da sociedade, crenças, e aplicações diárias para sustentar a informação científica das plantas em questão. É aqui que temos uma clara evidência da intenção primordial do texto, tal como o título o enuncia, a “harmonização” dos dois tipos de

medicina: aplicar os conhecimentos das terapias alternativas para auxiliar a medicina contemporânea a combater a neurodegeneração; o registo proporciona ao tradutor uma maior liberdade de pesquisa, sendo que a estrutura frásica pode eventualmente ser alterada de forma a transmitir o conhecimento pretendido: a linguagem torna-se “maleável” para o tradutor.

Para sintetizar o problema da sintaxe e do registo, o tradutor deve manter a sua posição ao procurar um equilíbrio entre o registo formal e objetivo encontrado na primeira parte do documento que aborda a medicina contemporânea, e o registo mais popular que é transmitido através dos conhecimentos das propriedades das plantas, tal como a sua aplicabilidade em situações sem acompanhamento clínico. O mesmo acontece com a sintaxe que, com frases longas e com grande densidade terminológica, que o tradutor não tem liberdade suficiente para poder modificar devido à densidade da terminologia, tendo que ser direto e objetivo e não trocar a ordem dos termos pois pode implicar problemas acrescidos na transmissão correta dos procedimentos/ elementos da medicina moderna; enquanto que, na descrição das plantas, obtemos frases mais simples e com uma linguagem mais “maleável” e que nos permite moldar a frase sem alterar o seu significado.

É também importante saber que a língua inglesa apresenta uma variedade de tempos verbais que foram utilizados pelos autores na elaboração do corpo do texto. A enunciação dos mesmos permite ao tradutor saber como adaptar e adequar as noções temporais ao texto de chegada, uma vez que a sintaxe é um dos aspetos mais importantes na transmissão das ideias pretendidas.

- Present Simple:

“For most neurodegenerative diseases, there is little or no treatment; at best, treatments are symptomatic in nature and do not prevent or slow the progression of disease.”
(Abdalla, Yassin, Abir, Bisharat, & Armaly, 2012)

- Present Perfect:

“One of the most important advances in recent decades has been the chemical characterization of this amyloid protein, the sequencing of its amino acid chain, (...)”
(Abdalla et al., 2012)

- Modal Verbs:

“As antimuscarinic drugs are used for the treatment of incontinence, logically, ChEIs might exacerbate incontinence.” (Abdalla et al., 2012)

- Conditional Simple

“Nonetheless, no published data are available to help clinicians know when it would be helpful to switch to another ChEI.” (Abdalla et al., 2012)

- Past Perfect

“Scientists had previously learned that AchE inhibitors such as tacrine and donepezil worked by sliding into the AChE molecule to “jam up” its molecular machinery and impair its ability to degrade acetylcholine (69, 70).” (Abdalla et al., 2012)

A voz passiva é usada para tornar o texto impessoal, de forma a afastar os autores das afirmações que são descritas. Este aspeto sintático reforça a ideia de que os autores procuraram justificar-se usando outras fontes como comprovação dos seus factos.

- Voz Passiva:

“Considerable attention has been devoted to elucidating the composition of SPs and NFTs to find clues about the molecular pathogenesis and biochemistry of AD.” (Abdalla et al., 2012)

A presença de conectores interfrásicos revela que estes elementos tornam o texto coeso. Isto é, mantêm a interdependência semântica como são apresentados nos exemplos que se seguem:

- Conectores de oposição

“However, genome-wide association studies have identified the following additional susceptibility loci (26).” (Abdalla et al., 2012)

- Conectores de concessão

“Although the usefulness of ChEIs was originally expected to be limited to the early and intermediate stages of AD (...), they are also helpful in advanced disease (31).” (Abdalla et al., 2012)

- Conectores de adição

“Moreover, protective actions against cerebral ischemia, beneficial effects on the cardiovascular system, and haemostatic, antioxidante, hypolipidemic, hepatoprotective, renoprotective, and estrogen-like activities.” (Abdalla et al., 2012)

- Conectores de conclusão

“Thus, curcumin may support the immune system to clear amyloid protein (61, 62).” (Abdalla et al., 2012)

- Conectores de particularização

“This makes it a promising agent for treating various forms of dementia including AD (71-73).” (Abdalla et al., 2012)

- Conectores de causa

“Because cholinergic dysfunction may contribute to the symptoms of patients with AD, enhancing cholinergic neurotransmission constitutes a rational basis for symptomatic treatment.” (Abdalla et al., 2012)

Foi encontrada uma expressão que surge como uma espécie de remate dos autores e que é a única vez que se utiliza a primeira pessoa do plural. No contexto do documento, é aqui que o leitor se apercebe que a informação seguinte pertence ao estudo feito pelos autores.

“Here, we will try to shed lights on the important available pharmacological treatments and complementary therapies such as Herbal medicine utilized on the treatment of AD.” (Abdalla et al., 2012)

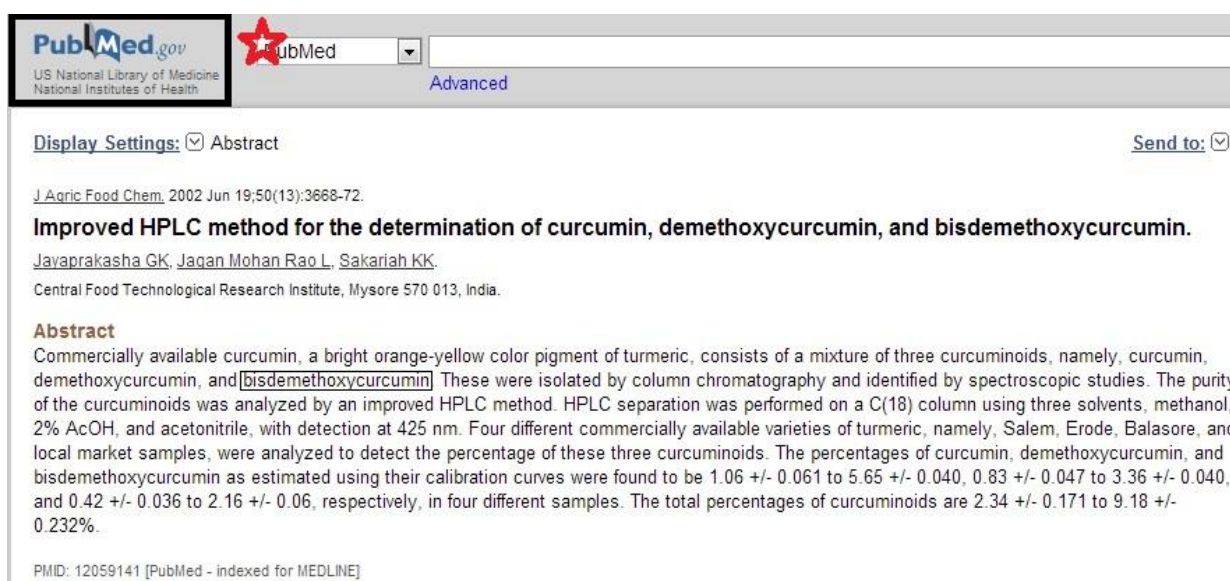
O nível sintático é importante na medida em que, antes de se iniciar o processo da tradução, o tradutor deve ter em especial atenção as etapas temporais apresentadas no documento. O recurso a diversas formas verbais leva a que seja essencial para os autores distinguirem os diferentes intervalos de tempo em que decorre o objeto do seu estudo. Neste caso, pode-se comprovar no documento original que a divisória de tema através da enunciação da história da patologia e dos processos já conseguidos promove a divulgação e distribuição do documento, bem como os resultados já existentes e os que ainda estão em fase de estudo.

2.3 – Nível lexical do texto e densidade terminológica

O vocabulário utilizado neste género textual é de uma variedade imensa. Ao ler o texto, o tradutor depara-se com nomes científicos de plantas, nomes de proteínas, de elementos e processos que surgem no cérebro de uma pessoa que padece de Alzheimer, medicamentos e respetivos constituintes e ainda agentes patogénicos. O grande desafio dos tradutores reside na fase de pesquisa que é primordial na transmissão correta dos termos da língua de partida para a língua de chegada. São necessários textos de referência em ambas as línguas, dicionários e bases de dados da área, para que não haja má interpretação da terminologia, nem falhas na coerência do produto final.

No texto original encontramos termos como, por exemplo: *bisdemethoxycurcumin*.

Ao analisar o termo na sua íntegra vemos que ele pertence ao domínio científico, logo para encontrar o equivalente na língua de chegada, é necessário encontrar uma fonte na língua de partida para reforçar que este termo se encontra, de facto, no domínio pretendido.



The screenshot shows the PubMed interface. At the top left is the PubMed logo with the text 'US National Library of Medicine National Institutes of Health'. To its right is a search bar with a red star icon and the text 'PubMed'. Below the search bar is a dropdown menu set to 'Advanced'. The main content area shows the following information:

Display Settings: Abstract **Send to:**

[J Agric Food Chem](#), 2002 Jun 19;50(13):3668-72.

Improved HPLC method for the determination of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin.

[Jayaprakasha GK](#), [Jaagan Mohan Rao L](#), [Sakarajah KK](#).

Central Food Technological Research Institute, Mysore 570 013, India.

Abstract

Commercially available curcumin, a bright orange-yellow color pigment of turmeric, consists of a mixture of three curcuminoids, namely, curcumin, demethoxycurcumin, and **bisdemethoxycurcumin**. These were isolated by column chromatography and identified by spectroscopic studies. The purity of the curcuminoids was analyzed by an improved HPLC method. HPLC separation was performed on a C(18) column using three solvents, methanol, 2% AcOH, and acetonitrile, with detection at 425 nm. Four different commercially available varieties of turmeric, namely, Salem, Erode, Balasore, and local market samples, were analyzed to detect the percentage of these three curcuminoids. The percentages of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin as estimated using their calibration curves were found to be 1.06 +/- 0.061 to 5.65 +/- 0.040, 0.83 +/- 0.047 to 3.36 +/- 0.040, and 0.42 +/- 0.036 to 2.16 +/- 0.06, respectively, in four different samples. The total percentages of curcuminoids are 2.34 +/- 0.171 to 9.18 +/- 0.232%.

PMID: 12059141 [PubMed - indexed for MEDLINE]

O que a figura em cima comprova é que o termo existe de facto no domínio médico e no contexto em que surge no documento original. Foi colocada uma estrela no nome do local onde foi retirado, que, como se pode ver, se trata de uma base de dados online da *US National Library of Medicine National Institutes of Health*, que permite ao tradutor poder fazer uma pesquisa correta do respetivo equivalente na língua de

chegada. Isto é importante na medida em que alguns termos podem ser associados a outros ramos da medicina e o tradutor precisa de selecionar, à medida que vai pesquisando, as fontes de onde junta a sua informação.

Para que o tradutor se possa orientar ao elaborar a sua tradução ele deve, portanto, fazer um levantamento de termos científicos e adicioná-los a um glossário. Este permite armazenar os dados encontrados e que podem voltar a surgir ao longo do texto.

Aplicando as sugestões de Nord quanto aos fatores extratextuais e intratextuais, o tradutor consegue, portanto, dar início à tradução sabendo já tudo o que vai encontrar aquando da elaboração. Todos eles são fulcrais na elaboração do produto final; assim que o tradutor faça a análise aos elementos do texto de partida, pode começar o processo da tradução.

CAPÍTULO IV: TRADUÇÃO

No que diz respeito ao processo de tradução é importante salientar os textos que auxiliam no processo em si, bem como dicionários *online* e ferramentas CAT que proporcionam ao tradutor orientar-se à medida que vai traduzindo. É sempre importante encontrar textos de referência paralelos da língua de partida, bem como para a língua de chegada. É aqui que o tradutor procura integrar os termos que encontra no contexto do documento original e aplicá-los corretamente na tradução que está a desenvolver.

1 – Ferramentas de apoio à tradução *online*

Pode-se dizer, por conseguinte, que os dicionários *online* são uma fonte de ajuda imprescindível para encontrar a forte densidade terminológica científica que acompanha a primeira parte do documento.

- a) Dicionário da Língua Portuguesa Priberam (<http://www.priberam.pt/>)

alzheimer

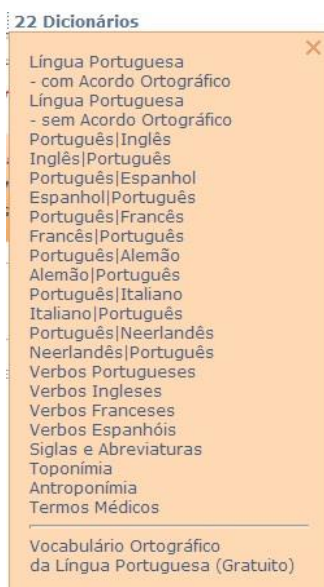
([Alois] Alzheimer, antropónimo [neurologista alemão])

substantivo masculino

[Medicina] Enfermidade degenerativa cerebral que afecta as capacidades mentais, a memória e a orientação, podendo atingir a demência. = DOENÇA DE ALZHEIMER

Este dicionário, aquando da pesquisa de um termo específico, transmite as seguintes informações: a origem da palavra bem como o género e categoria (neste caso substantivo), o domínio em que se insere com uma breve explicação/ definição.

- b) Infopédia – Enciclopédia e Dicionários Porto Editora



Na imagem ao lado esquerdo temos uma perceção da quantidade de línguas que a *Infopédia* possui. Consoante a língua de partida e de chegada, o tradutor pode usufruir de um dicionário bastante vasto e de informação consistente. Já que foi utilizada a palavra “Alzheimer” como referência, foi usada a opção Inglês/Português para descobrir o que este dicionário nos fornece acerca da palavra.

Alzheimer's ['ältshaImEz]

nome

MEDICINA (doença de) Alzheimer;

Alzheimer's disease doença de Alzheimer;

Alzheimer's patient doente com Alzheimer

Figura 8- Exemplo de pesquisa na *Infopédia*

A *Infopédia* apresenta o termo com a respetiva fonética, categoria, domínio e acrescenta dois exemplos onde a palavra surge com mais frequência.

c) *Linguee*

O *Linguee* é uma excelente ferramenta de apoio para os tradutores, na medida em que consegue tornar-se numa espécie de “motor de busca” de contextos, ou seja, fornece ao tradutor um vasto leque de possíveis contextos em que um determinado termo é inserido. Após a seleção das línguas de partida e chegada, o *Linguee* fornece a seguinte informação:

The screenshot shows the Linguee website interface. At the top, there is a search bar with 'Inglês' selected as the source language and 'Português' as the target language. The search term 'alzheimer' is entered in the search box. Below the search bar, the website displays 'Dicionário Redacional' with the message 'Nenhum resultado exato.' and 'Exemplos:' followed by 'alzheimer's disease substantivo, singular' and 'doença de Alzheimer f'. A 'Sugerir tradução' button is visible. The main content area is titled 'Exemplos de tradução de outras fontes para 'Alzheimer'' and is divided into two columns: 'Inglês' and 'Português'. The first example shows the English sentence: 'Generic Aricept is used for treating dementia (eg, impairment of memory, judgment, and abstract thinking; changes in personality) in patients with Alzheimer disease.' and the Portuguese translation: 'Aricept Genérico é utilizado para tratamento de demência (por exemplo, perturbações da memória, bom senso e raciocínio abstracto; mudanças na personalidade) em pacientes com doença de Alzheimer.' The second example shows: 'Identify an adquate diagnosis in the treatment of degenerative patients in pathologies like diabetes, cardio and brain vascular diseases, Alzheimer, arteresclerosis.' and 'Identificar um diagnóstico adequado no tratamento de doentes degenerativos em patologias como diabetes, doenças cardio e cerebrovasculares, Alzheimer, artereosclerose.' The third example shows: 'Alzheimer may affect people with Down syndrome earlier', points out the geneticist.' and 'O Alzheimer pode se manifestar mais prematuramente em pessoas com síndrome de Down', ressalta o geneticista.' The fourth example shows: 'Those who participate in the workshops can pass their knowledge on to others who take care of those suffering from Alzheimer's disease, named after the German psychiatrist Aloysius "Alois" Alzheimer (1864-1915) who discovered it.' and 'Os participantes das oficinas transmitem seu conhecimento para outras pessoas que cuidam dos pacientes do mal de Alzheimer, nome dado à doença em homenagem ao seu descobridor, o psiquiatra Aloysius "Alois" Alzheimer (1864-1915).'

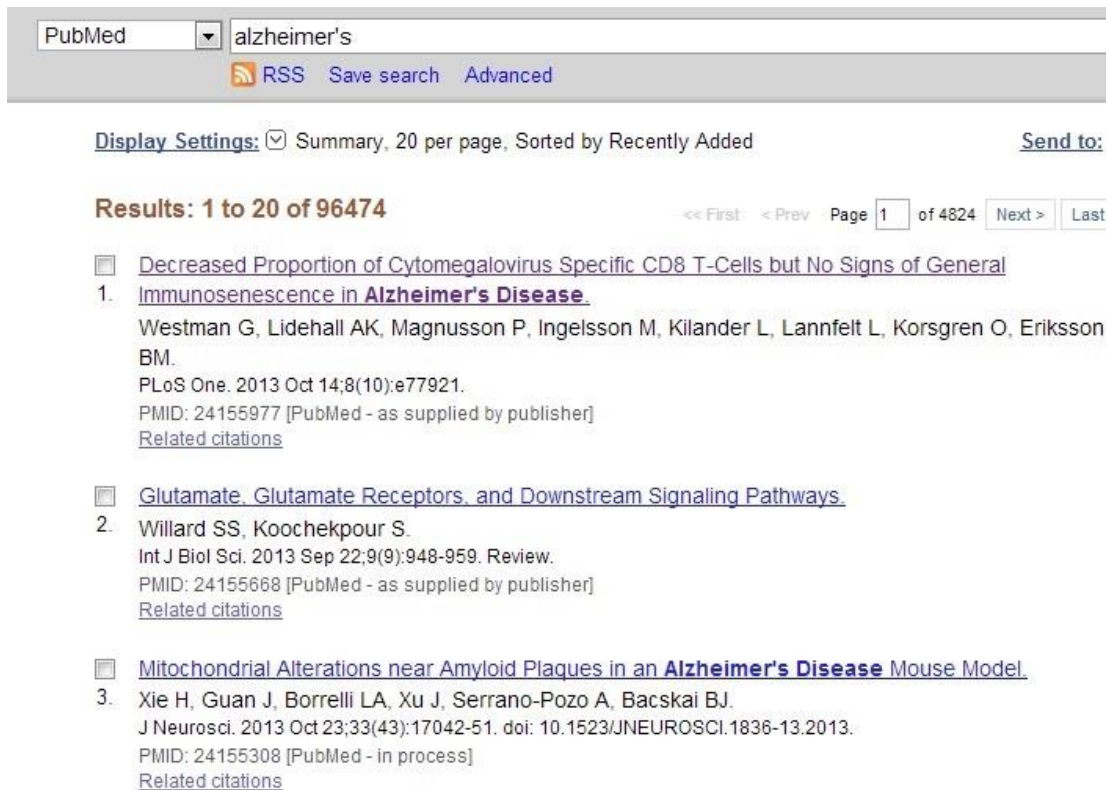
O *Linguee* possui na coluna à esquerda uma breve enunciação do termo, e no lado direito apresenta a palavra em contexto sempre selecionada a amarelo na língua de partida, a contrastar com a tradução na língua de chegada. Embora seja uma excelente

ferramenta de apoio, o *Linguee* tem as suas falhas e, selecionadas pelos quadrados, temos as fontes de onde se encontram os excertos de tradução retirados e, nisto, o tradutor tem de ter um especial cuidado ao verificar se a fonte é fidedigna e, em especial, as diferenças entre o português de Portugal e o português do Brasil, uma vez que a ferramenta não faz a distinção por si própria das vertentes da língua.

Estes são alguns exemplos de dicionários que auxiliam os tradutores na busca de termos específicos de uma determinada área e que se revelam, de facto, úteis na elaboração da tradução e posteriormente do glossário. No entanto convém que o tradutor tenha também um suporte na língua de partida para poder comparar as situações em que os termos e expressões são utilizados pois torna-se importante ter uma base da língua de partida, uma vez que o tradutor está a lidar com uma área em que não tem formação académica.

d) PubMed.gov US National Library of Medicine National Institutes of Health

O *PubMed* funciona, tal como o *Linguee*, como um motor de busca de termos (essencialmente de cariz médico) em contexto, e em documentos de referência da área.



The screenshot shows a search interface for PubMed. The search term 'alzheimer's' is entered in the search box. Below the search box are links for 'RSS', 'Save search', and 'Advanced'. The 'Display Settings' are set to 'Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added'. The search results show 1 to 20 of 96474 results. The first three results are listed below:

Results: 1 to 20 of 96474 << First < Prev Page 1 of 4824 Next > Last

- [Decreased Proportion of Cytomegalovirus Specific CD8 T-Cells but No Signs of General Immunosenescence in Alzheimer's Disease.](#)
1. Westman G, Lidehall AK, Magnusson P, Ingelsson M, Kilander L, Lannfelt L, Korsgren O, Eriksson BM.
PLoS One. 2013 Oct 14;8(10):e77921.
PMID: 24155977 [PubMed - as supplied by publisher]
[Related citations](#)
- [Glutamate, Glutamate Receptors, and Downstream Signaling Pathways.](#)
2. Willard SS, Koochekpour S.
Int J Biol Sci. 2013 Sep 22;9(9):948-959. Review.
PMID: 24155668 [PubMed - as supplied by publisher]
[Related citations](#)
- [Mitochondrial Alterations near Amyloid Plaques in an Alzheimer's Disease Mouse Model.](#)
3. Xie H, Guan J, Borrelli LA, Xu J, Serrano-Pozo A, Bacskai BJ.
J Neurosci. 2013 Oct 23;33(43):17042-51. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1836-13.2013.
PMID: 24155308 [PubMed - in process]
[Related citations](#)

A ferramenta do *PubMed* proporciona ao tradutor uma variedade de contextos, em diferentes estudos, do termo procurado. Isto é importante na medida em que os termos pesquisados podem estar associados a vários processos médicos e compete ao tradutor descobrir o significado deles no contexto do documento que está a traduzir.

e) The Free Dictionary



The screenshot shows the website 'THE FREE DICTIONARY BY FARLEX'. At the top, there is a search bar with 'Alzheimer' entered and a 'Search' button. Below the search bar, there are radio buttons for 'TheFreeDictionary', 'Google', and 'Bing'. Underneath, there are radio buttons for 'Word / Article', 'Starts with', 'Ends with', and 'Text'. A navigation bar contains various categories: Dictionary/thesaurus, Medical dictionary, Legal dictionary, Financial dictionary, Acronyms, Idioms, Encyclopedia, and Wikipedia encyclopedia. The main content area is titled 'Alzheimers' and includes a definition: 'Noun 1. Alzheimers - a progressive form of presenile dementia that is similar to senile dementia except that it usually starts in the 40s or 50s: first symptoms are impaired memory which is followed by impaired thought and speech and finally complete helplessness'. It also lists synonyms: 'Alzheimer's, Alzheimer's disease' and 'presenile dementia - dementia with onset before the age of 65'. There is a small photo of an elderly woman. The page also features social media sharing options and a 'This page' section.

Este “dicionário” é um tipo de ferramenta que tem muito mais uso do que um simples dicionário *online*. A ferramenta de pesquisa contém vários separadores de algumas áreas de profissão (área médica, jurídica, finanças), bem como pode ser utilizada na procura de acrónimos, expressões idiomáticas e ainda com recurso a uma enciclopédia.

Na imagem acima temos uma visão geral do que podemos encontrar quando procuramos um termo no *The Free Dictionary*. A ferramenta é bastante detalhada proporcionando ao tradutor, não só uma definição da doença, como também sinónimos, palavras relacionadas e antónimos, o que pode ser muito útil. Conseguimos ver também a divisão de categorias que a página apresenta, com a particularidade de estarem assinaladas com uma cor, para que seja mais fácil para a pessoa que está a pesquisar seleccionar a secção que pretende.

Nos textos de referência, foram encontrados também outros tipos de texto que auxiliaram a tradução do documento original, como teses de mestrado de alunos especializados nas áreas da neurologia e da psicologia de tratamento da doença de Alzheimer que são referidos na bibliografia do presente relatório e que se encontram no

fim. O motor de busca *Google* (Páginas de Portugal) foi, claramente, imprescindível na procura e busca de informação para a tradução realizada, sendo que, até com a opção *Google Images* pude usufruir do aspeto visual de algumas plantas, medicamentos e processos para facilitar a compreensão.

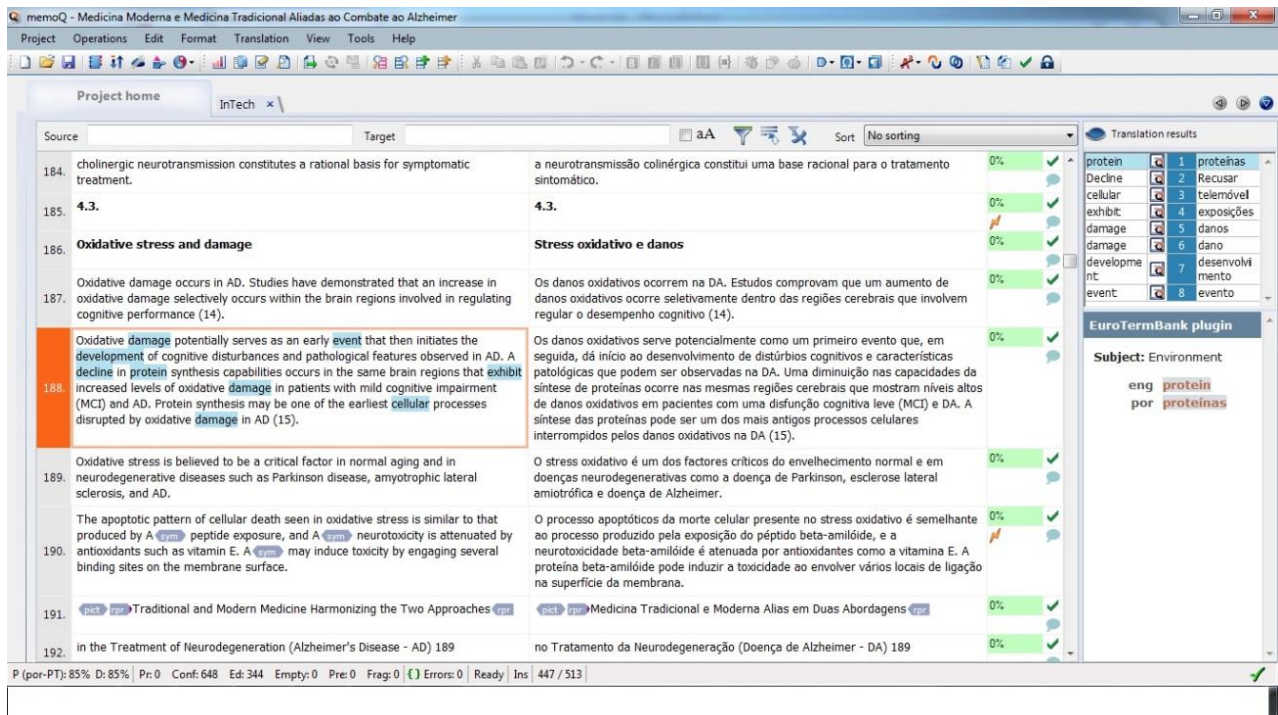
1.2 - Ferramentas de Computador de Apoio à Tradução

Para a elaboração de uma tradução especializada é necessário recorrer a ferramentas CAT (*Computer Aided Tools*), sendo que os conhecimentos acerca destas foram abordados em disciplinas do Mestrado e de Licenciatura em Tradução e que permite que o produto final seja traduzido com maior facilidade e rigor. Para esta tradução, em específico, foi utilizado o programa *MemoQ*, uma ferramenta proporcionada pela empresa KilGray Translation Technologies que permite armazenar os segmentos de tradução numa base de dados de uma nova tradução, bem como de traduções feitas anteriormente acerca do tema. A importância deste tipo de ferramentas é abordada por Fernando Brum no seu *Guia Prático - As Novas Tecnologias e o Trabalho do Tradutor*:

“De um modo geral, todos os instrumentos informáticos no trabalho do tradutor são o reflexo da nova era digital da tradução, que se caracteriza por uma facilitação do processo de tradução e por um acesso mais fácil à informação.” (Brum, 2008)

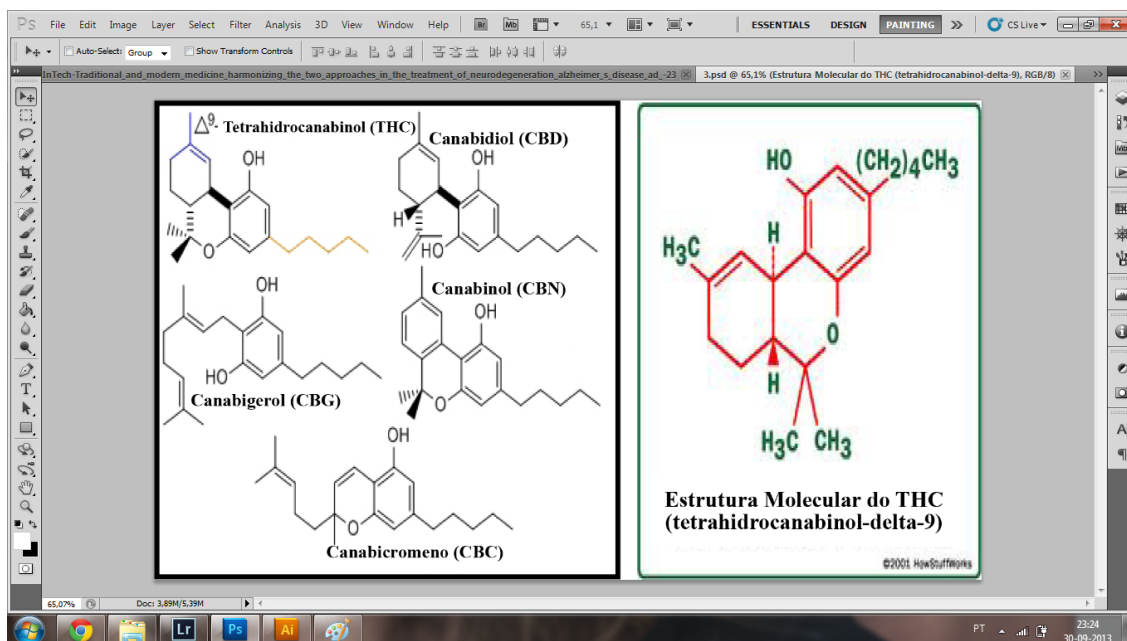
Nisto é também importante salientar que a partilha em rede das memórias de tradução e a constante atualização pelos tradutores tem a finalidade de poupar recursos e evitar repetições nas traduções. Para além do facto da evolução das tecnologias ser algo de bastante positivo para a área da tradução, é também essencial referir que, muitas vezes estas ferramentas são confundidas com “tradução automática”, um tipo de tradução direta que a ferramenta cria consoante o seu *software*, e o que realmente se pretende com este tipo de ferramentas é precisamente o contrário: assistir o tradutor na realização do seu trabalho; logo estamos perante uma “tradução assistida por computador” que visa, precisamente, “assistir” o tradutor. (Brum, 2008)

É aqui que a ferramenta *MemoQ* vem a justificar o que Brum afirma acerca destas tecnologias.



Aqui temos uma visualização de como o programa *MemoQ* permite ao tradutor elaborar a tradução ao dividi-la em segmentos frásicos, o que facilita o trabalho da leitura, permitindo ao tradutor a pesquisa de termos que possam surgir na frase ao mesmo tempo que, quando os coloca, os vai armazenando na memória de tradução que se cria ao iniciar um projeto de raiz na ferramenta. Na figura podemos ver que existem as chamadas *tags* ou etiquetas que selecionam as formatações do texto original e que as transpõem obrigatoriamente para o texto traduzido, tornando a tradução o mais fiel possível a nível visual. Sendo ela uma ferramenta com uma imensidão de aplicações e opções, deixo apenas um exemplo de como surge o texto no programa. O *MemoQ* é igualmente útil quando há termos que se repetem ao longo do texto (uma característica do género do texto científico), ele assume a potencial repetição e sugere o termo que foi outrora traduzido.

Outro programa muito útil na elaboração da tradução foi o *Adobe Photoshop Cs5*, que me permitiu alterar as imagens do documento original, podendo assim traduzir o texto que se encontrava dentro das imagens, sem alterar a formatação e visual originais. A ferramenta permite tratar imagens (dependendo da intenção do utilizador) tornando-as o mais fiel possível à imagem original.



Dado que o documento original recorre a imagens como uma forma de apoio à explicação textual, é necessário traduzi-las para que o produto final seja consistente e coerente. Torna-se extremamente importante que a imagem acompanhe e comprove as descrições escritas feitas anteriormente pelos autores do documento original, logo, para um tradutor é quase que uma obrigação manter este aspeto para o texto traduzido ser credível.

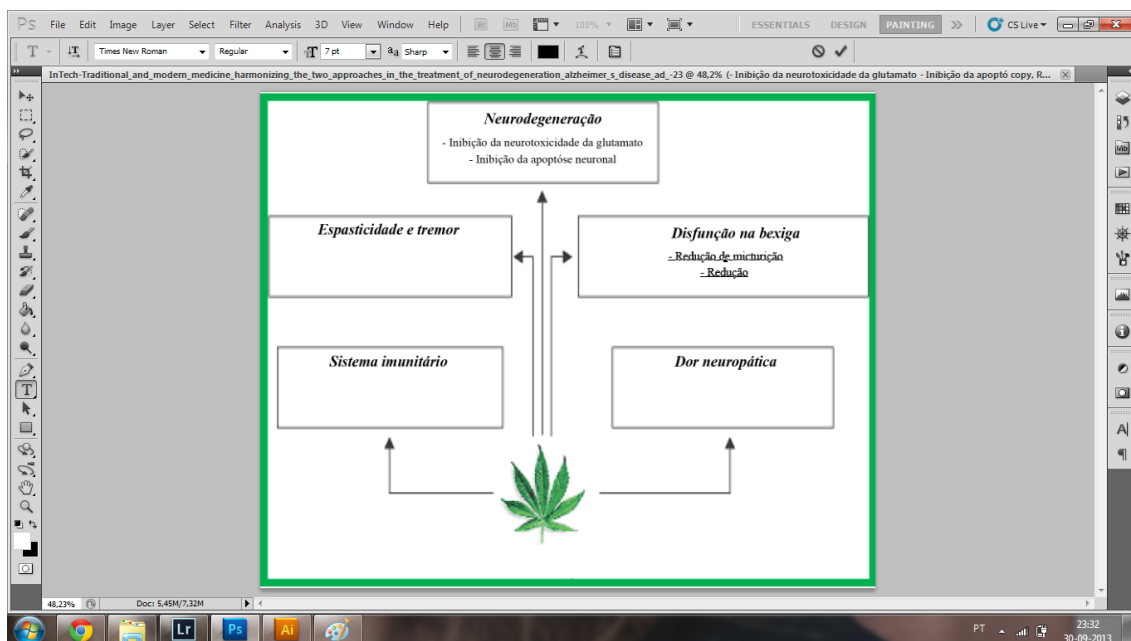


Figura 9 - Elaboração do texto dentro da imagem

Neste exemplo ilustrativo podemos ver que é necessário descobrir o tipo de letra, tamanho e formatações (itálico, sublinhado, negrito) em que a imagem original se encontra para tornar a imagem o mais aproximadamente possível. Um tradutor necessita de ter conhecimentos para além do manuseamento de ferramentas de apoio à tradução como por exemplo este programa de tratamento de imagem, como nos foi ensinado durante a Licenciatura.

O *PhotoShop* é uma ferramenta muito útil para aproximar o produto final do produto original pois um tradutor deve preocupar-se não só com o conteúdo escrito de um documento, mas ter em conta também a estética do mesmo. Este procedimento torna o trabalho ainda mais profissional e faz com que o produto final seja o mais fiel possível ao documento original.

2 - Problemas de Tradução

Ao longo do processo da tradução fui-me deparando com alguns problemas que suscitaram algumas dificuldades, o que me obrigou a recorrer a estratégias e a pedir apoio ao orientador como forma de aperfeiçoar e melhorar as soluções escolhidas. Há dois fatores importantes, antes da enumeração dos problemas de tradução, que foram tidos em conta à medida com que fui traduzindo.

2.1 – Erros no documento original

Apesar de o texto científico ser o género com menos margem possível de erro, foram encontrados dois erros no documento original, sendo um deles a nível de escrita e outro de contexto:

8. Treatment of Alzheimer's disease – From medical chemistry to plants

The worldwide population and especially the **wesearn** and U.S. population is getting older, and as it ages, AD is becoming an increasingly bigger concern. Within the next 50 years, the incidence of Alzheimer's is expected to quadruple, affecting one in 45 Americans.

Figura 10 – Erro no texto original 1

No tópico 8 do texto original deparo-me com a palavra “wesearn”, que claramente reflete um erro tipográfico que é bastante comum. Embora o erro não afete em nada o sentido do texto, nem a mensagem que transmite, pode-se entender que os autores pretendiam dizer “western” e, de certa forma ao escrever acabou por escapar certamente na revisão.

4.1. Granulovacuolar degeneration and neuropil **threats**

Granulovacuolar degeneration occurs almost exclusively in the hippocampus. Neuropil **threads** are an array of dystrophic neurites diffusely distributed in the cortical neuropil, more or less independently of plaques and tangles. This lesion suggests neuropil alterations beyond those merely due to NFTs and SPs and indicates an even more widespread insult to the cortical circuitry than that visualized by studying only plaques and tangles.

Figura 11- Erro no texto original 2

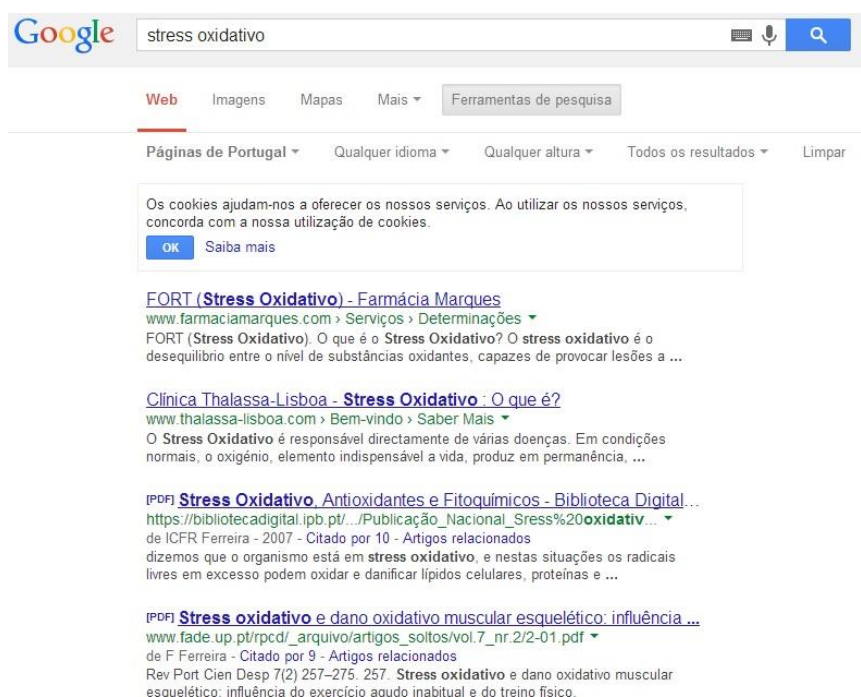
Aqui, o erro acaba por ser mais grave, ainda que, mesmo assim, não interfira com a compreensão do texto original. Ao ler a descrição que o subtítulo enuncia não há referência a “threats”, sendo a tradução “ameaças” no restante corpo do texto, presumindo que os autores se referem a “threads” (“filamentos”). Esta conclusão é importante na medida em que a palavra “threads” está, ao longo de todo o documento, associada a palavra “neuropil”, o que nos diz que ocorreu um erro na contextualização da palavra. Pode também ter sido um erro tipográfico já que o corretor automático do Microsoft Word poderá ter tido influência na alteração da palavra pretendida.

É importante referir os erros do documento original que, embora sejam raros, especialmente em documentos médicos de referência, não deixam de existir e mesmo que estes não interfiram em nenhum aspeto quer da compreensão do leitor, quer na alteração da informação escrita, é um aspeto importante pois erros neste género textual

podem conduzir a graves conclusões podendo deturpar o verdadeiro significado terminológico.

2.2 – Problemas com a adaptação da palavra para a LC

Outra questão bastante importante e que, de certa forma, pode ter influência no futuro uma vez que já se encontra em vigor o Novo Acordo Ortográfico é o uso da palavra “stress”. A palavra “stress” foi já adotada para a Língua Portuguesa como “stresse” devido à adaptação do estrangeirismo que é usado no dia a dia das pessoas como uma manifestação de cansaço e fadiga. No entanto, a palavra “stress” encontra-se com bastante abundância no documento original uma vez que o stress oxidativo e o stress nitrosativo são duas consequências da doença de Alzheimer. A informação disponível *online* sobre estes dois tipos de stress não se encontra atualizada quanto à adaptação da própria palavra, sendo importante referir que a documentação científica em português de Portugal surge como a figura em baixo explica.



Como se pode confirmar, a documentação encontrada através da pesquisa de “stress oxidativo” sem a adaptação da palavra encontra-se em fontes fidedignas e

relativas à área pretendida. Quando se coloca “stress oxidativo”, já com a respetiva atualização da palavra, os resultados correspondem aos anteriores com a seguinte particularidade.

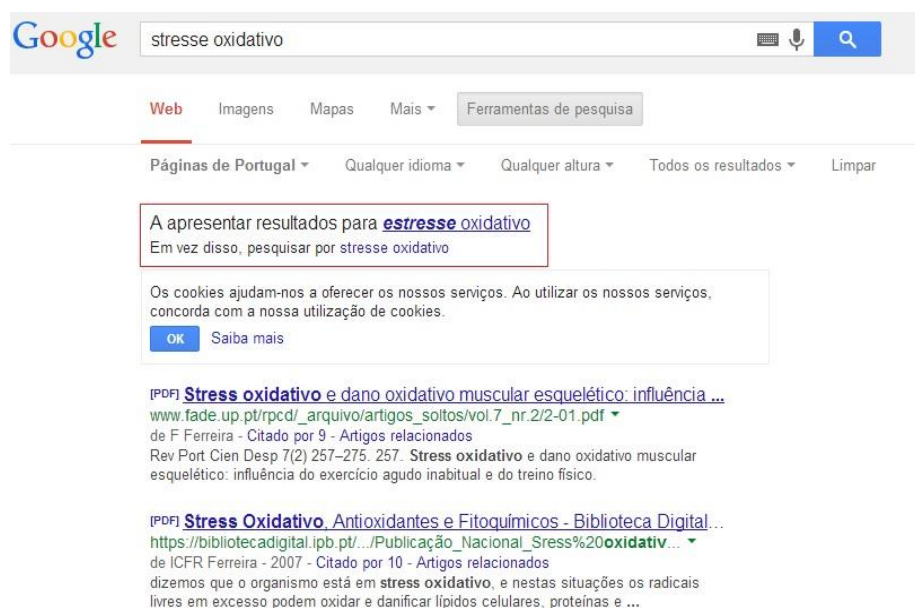


Figura 12- Stress Oxidativo em português de Portugal com a adaptação da palavra

A imagem ilustra, de facto, que as fontes permanecem as mesmas mas a adaptação da palavra “stress” não está incluída, no entanto o motor de busca assume que a expressão pretendida é “estresse oxidativo” que corresponde ao português do Brasil. Se a palavra fosse utilizada como o português do Brasil implicaria a mudança de todo o texto traduzido, sendo que o texto iria perder consistência e coerência semântica.

Estes dois parâmetros dos erros do documento original e desta questão da palavra “stress” foram colocados nos problemas de tradução pois estão inteiramente ligados com a elaboração da mesma, podendo ter repercussões acrescidas no que diz respeito à realização de uma melhor tradução.

2.3 – Dificuldades durante o processo da tradução

Ao longo do processo tradutológico, deparei-me com algumas questões que suscitaram alguma perplexidade, como é o caso da terminologia que é referida por várias fontes, todas elas de referência, de diferentes formas.

Termo: *neurofibrillary tangles*

Opções:

- Novelos neurofibrilares; (Cardoso, 2006)
- Tranças neurofibrilares; (Pereira, 2008)
- Emaranhados neurofibrilares; (Santos, 2011)

O facto de haver várias formas de enunciar o termo coloca o tradutor numa posição difícil de escolha, uma vez que todas as fontes de onde as propostas são provenientes, pertencem a dissertações de Mestrado das áreas de estudo da doença de Alzheimer. Como tradutor, optei por usar “novelos neurofibrilares” devido ao facto que a palavra “novelos” acaba por englobar as duas outras palavras “tranças” e “emaranhados”, no seu conceito. O facto de o tradutor tomar uma decisão como esta implica que no restante documento se mantenha consistente com a opção que escolheu pois trata-se de um termo específico da área e se utilizar outras formas pode pôr em causa a compreensão do leitor, uma vez que na área científica convém ser-se objetivo e não utilizar sinónimos.

Outra questão importante é a adaptação das siglas que vão surgindo no texto original e que poderão ter ou não equivalentes na língua de chegada. Este documento é rico em abreviaturas, quer de proteínas, quer de tipos de medicina. Um exemplo prático é a “Chinese Tradicional Medicine”, cuja sigla CTM possui um equivalente em português MTC.

A questão das siglas/ abreviaturas/ acrónimos é uma questão muito delicada na medida em que quando se se tratar de instituições ou organizações fidelizadas num país diferente de Portugal não há uma tradução equivalente. No documento original é apresentada a FDA – Food and Drug Administration que, em documentos portugueses surge igualmente como FDA, mantendo a ordem e o significado original. No entanto há também a questão da abreviação das proteínas e de elementos que dizem respeito aos processos envolventes na doença de Alzheimer como por exemplo: NFTs (novelos neurofibrilares), SPs (placas senis), AChE (acetilcolinesterase), entre outros, que surgem como uma estratégia dos autores para poupar tempo ao escrever as palavras por extenso e que acabam por ser uma designação abreviada não sendo, portanto, traduzível.

No entanto, em dois casos em particular existe uma adaptação para a língua de chegada, neste caso, o português, sendo eles:

a) Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

Cuja tradução é: Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

b) Traditional Chinese Medicine (TCM)

Cuja tradução é: Medicina Tradicional Chinesa (MTC)

Estes dois exemplos cujos equivalentes existem na língua de chegada, em especial a sua sigla, são casos excepcionais ao longo do texto. A sociedade portuguesa, com o decorrer do tempo, foi adotando os termos para a sua própria cultura, uma vez que a linguagem médica começou a ser traduzida para a área (no caso da estimulação magnética transcraniana) e as terapias alternativas começaram a expandir-se para ocidente (no caso da medicina tradicional chinesa). Durante o processo, fui confrontado com duas expressões que não possuem um equivalente direto na língua de chegada, pelo que tive de recorrer a uma diferente estratégia para contornar o problema.

“The ChEIs may also alleviate the noncognitive manifestations of AD, such as agitation, wandering, and socially inappropriate behavior (30).” (Abdalla et al., 2012) – Este é um exemplo retirado do texto original e que possui um problema no significado da palavra “wandering”.

Ao fazer uma pesquisa, cujos resultados não se adequavam ao contexto em questão como, por exemplo na *Infopédia*:

wandering ['wàndErIN]

adjetivo

1. vagabundo, errante
2. nómada^{AO};
wandering tribes tribos nómadas^A
3. ambulante, itinerante
4. movediço, móvel
5. distraído, inconstante
6. devaneador, divagante
7. delirante; incoerente

nome

1. vagabundagem
2. peregrinação
3. vida nómada^{AO}
4. devaneio; divagação do espírito
5. delírio
6. desvio;

Ao traduzir a frase em questão, pude ver que a *Infopédia* oferece uma grande variedade de sugestões para a palavra “wandering”, mas nenhuma delas parece enquadrar-se na perfeição no contexto. O mais provável de utilizar seria “devaneio” mas, se tivermos em conta o historial de uma pessoa com Alzheimer, vemos que devaneios é um termo demasiado leve para aplicar na frase, daí que tenha optado por traduzir como “desorientação”, pois é um substantivo que acompanha intrinsecamente a patologia.

Outro grande problema da procura de um significado adequado a um termo que surge relacionado com um processo de um dos tratamentos da patologia é:

“The partial *N* -methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist memantine (Namenda, Namenda XR) is believed to work by improving the signal-to-noise ratio of glutamatergic transmission at the NMDA recetor.”

The screenshot shows the Linguee website interface. At the top, there is a search bar with the text 'signal-to-noise-ratio' and a 'Buscar' button. Below the search bar, there is a section titled 'Dicionário Redacional:' which includes the entry for 'signal-to-noise ratio' as a 'substantivo, singular' with the translation 'relação sinal-ruído'. To the right, there is a section titled 'Exemplos de tradução de outras fontes para 'signal-to-noise-ratio'' which contains a table with two columns: 'Inglês' and 'Português'. The table lists several examples of the term in context, such as 'Three times the signal to noise ratio can be used as decision limit.' and 'Pode usar-se como limite de decisão três vezes a razão sinal/ruído.' The examples are sourced from 'eur-lex.europa.eu', 'itn.pt', and 'suffassociation.org'.

Inglês	Português
Three times the signal to noise ratio can be used as decision limit. <small>↳ eur-lex.europa.eu</small>	Pode usar-se como limite de decisão três vezes a razão sinal/ruído . <small>↳ eur-lex.europa.eu</small>
or by analysing at least 20 blank materials per matrix to be able to calculate the signal to noise ratio at the time window in which the analyte is expected. <small>↳ eur-lex.europa.eu</small>	quer analisando pelo menos 20 materiais em branco por matriz de modo a poder calcular a razão sinal/ruído no intervalo de tempo em que se espera obter a substância a analisar. <small>↳ eur-lex.europa.eu</small>
To improve the signal-to-noise ratio at the EPA facility a cryostat is being designed for the installation of a 20 cm long Be filter in the neutron beam line. <small>↳ itn.pt</small>	Para o aperfeiçoamento do sinal e taxa de ruído da instalação do EPA, está a ser desenhado um crióstato, para a instalação de um filtro de Be com cerca de 20 cm [...]. <small>↳ itn.pt</small>
In physics jargon, this is called getting a higher signal-to-noise ratio (S/N) . <small>↳ suffassociation.org</small>	No jargão físico isso é chamado de atingir um nível maior de proporção de sinal-para-barulho (S/B) . <small>↳ suffassociation.org</small>
[...] can be connected to a rear adaptor, and having a specification of the signal to noise ratio of 55dB or more at normal gain; either in one piece with the camera head [...]. <small>↳ eur-lex.europa.eu</small>	[...] ligados a um adaptador na parte posterior, e com uma especificação de relação sinal/ruído de 55 dB ou mais, com um ganho normal; numa peça única, com a cabeça de [...]. <small>↳ eur-lex.europa.eu</small>

O facto de surgir no *Linguee* algo que aparentemente parece descontextualizado com o resto da frase, fez-me reforçar a pesquisa para encontrar um equivalente. Não é fácil para um tradutor muitas vezes encontrar um correspondente na língua de chegada mesmo recorrendo a ferramentas de apoio. Após uma primeira tentativa, por meio de contexto, optei por traduzir por “sintomas”. O que ocorreu foi que, numa posterior revisão, continuava a não estar satisfeito com a escolha o que me levou novamente a iniciar uma pesquisa intensiva, até que, finalmente surgiu um documento que associa o

significado da expressão ao tema e ao enquadramento na frase. “Para combater esta característica, usa-se a memantina que melhora a relação sinal-ruído da transmissão glutamatérgica e protege os neurónios corticais dos efeitos tóxicos da sobre-exposição crónica ao glutamato [32].” (Pinheiro, 2011)

Este problema veio comprovar que, mesmo com uma pesquisa aprofundada, é necessário ter cuidado com a informação que se traduz porque se trata de um documento científico e é preciso ser-se minucioso na procura dos termos e da tradução já existente dos mesmos. Só após conseguir relacionar o termo “relação sinal-ruído” num contexto de ressonância magnética é que foi possível a associação com a transmissão glutamatérgica, sendo que estes dois itens aparecem ligados um com o outro.

Para terminar a parte dos problemas de tradução, surge um problema que foi muitas vezes discutido nas disciplinas de Licenciatura que são os provérbios ou ditados populares e a tradução dos mesmos. Cada língua, cada cultura, possuem os seus próprios ditados populares e, apesar do significado estar interligado, muitas vezes a expressão não possui a mesma estrutura, muito menos “dita pelas mesmas palavras”, ou seja, há que encontrar um ditado que explique o que aparece no documento original no momento da explicação da história e do papel do alecrim como planta medicinal no tratamento da doença de Alzheimer: “where rosemary flourished, the woman ruled,”. Segundo duas fontes as traduções do ditado são as seguintes: “onde floresce alecrim, a mulher governa” (“Ervas Aromáticas Frescas - Alecrim - Catálogo de Produtos - FIEL - Importação e Exportação de Frutas e Legumes,” s.d.) e “se um arbusto de alecrim cresce vigorosamente no jardim, a mulher é a cabeça da casa” (Aromáticas, s.d.). Uma vez que as fontes de onde foram retiradas as duas soluções não são suficientemente fidedignas para afirmar como escolha uma delas, juntamente como as correções do orientador, consegui juntar um pouco das duas propostas e assim ficou: «onde cresce o alecrim, manda a mulher». Penso que o primeiro exemplo se adequa mais, pois trata-se de um texto sério e rigoroso, removendo assim, o segundo exemplo que é mais corriqueiro.

CAPÍTULO V: PÓS-TRADUÇÃO

Segundo o Oxford Learning Institute da Universidade de Oxford, os processos de revisão e edição são os estados finais cruciais do processo da escrita. A edição diz respeito à primeira tarefa que envolve a verificação do conteúdo do texto para nos certificarmos de que as ideias foram expressas corretamente e, logicamente, contribuindo para um conjunto textual coerente e coeso.

1 – Revisão e edição

A revisão envolve fazer uma inspeção ainda mais detalhada após a edição, ou seja, procurar por erros ortográficos, de pontuação, gramática e formatação. Para uma boa edição de texto é necessário que o tradutor se foque essencialmente no conteúdo do texto, verificando se as ideias estão logicamente encadeadas, se a linguagem é coerente e consistente, se a informação foi apropriadamente aplicada na língua de chegada após a pesquisa, se o tom é o adequado do gênero textual e se o propósito preenche os requisitos do documento original.

Na revisão é essencial que o tradutor esteja inteiramente concentrado, não no conteúdo textual, mas sim na linguagem e no *layout*. Os erros são esquivos, muitas vezes, impercetíveis quase que indetetáveis, por isso há que ler palavra a palavra para se certificar que nada escapa: ortografia, tipografia, gramática, acentuação, pontuação, estilo e formatação, etc. Normalmente, uma vez que o próprio tradutor dispõe do seu tempo e dedicação por completo na tradução, é preferível que quem faça a revisão seja uma pessoa externa, neste caso, o orientador do projeto (Oxford, s.d.).

Através das correções do orientador, pude aperfeiçoar a tradução, utilizar vocabulário adequado, corrigir erros tipográficos e ortográficos que foram encontrados ao longo do texto, sendo que algumas opções foram discutidas até se alcançar um consenso mútuo. No entanto, existem pequenos elementos que escaparam e que foram revistos aquando da elaboração do relatório, uma vez que foi necessário recorrer ao texto traduzido para utilizar exemplos práticos no mesmo.

2- Criação do glossário

O glossário terminológico, que acompanhou imprescindivelmente a tradução feita, foi colocado em anexo de forma a poder ser consultado sempre que necessário. Criar um glossário de uma tradução é uma excelente ferramenta pessoal que ajuda o tradutor a procurar vocabulário já traduzido e a contextualizar a sua pesquisa. O glossário, sendo o apoio pessoal de um tradutor, acaba por incluir os aspetos que ele considera mais importantes acerca do termo, ou seja, a sua elaboração e critérios ficam sempre a cargo do tradutor decidir. Na minha perspetiva, um glossário é fundamental no acompanhamento de uma tradução, pois acaba por ser a ferramenta mais preciosa e útil: o armazenamento dos termos científicos, uma vez que se encontram em grande abundância, permite não só ao tradutor orientar-se no seu trabalho e adicionando novos conhecimentos, como permite ao leitor da tradução poder adquirir conhecimentos da área e enriquecer o seu léxico.

No glossário em anexo, os termos estão dispostos da seguinte forma:

Termo Original: neurodegenerative disorders

Tradução: doenças neurodegenerativas

Contexto: “ (...)as doenças neurodegenerativas são condições debilitantes e incuráveis, que resultam na degeneração progressiva e/ou na morte das células nervosas.”

Fonte: Santa Casa da Misericórdia de Lisboa:

http://alzheimerportugal.org/pt/news_text-77-8-11-santa-casa-da-misericordia-de-lisboa-lanca-premios-neurociencias

Tomei a decisão de colocar nesta disposição os itens importantes no glossário, pois é essencial saber, após a pesquisa o contexto em que o termo ou expressão se encontra, bem como referir a fonte de onde foi retirado este contexto para torná-lo credível. O facto de existir o item “contexto” no corpus do glossário deve-se ao facto de permitir contrastar com a frase onde o mesmo termo se insere, uma vez que a informação associada ao termo é, de igual forma, importante para a compreensão da frase.

CAPÍTULO VI: REFLEXÃO CRÍTICA

Ao elaborar esta tradução, rica em terminologia científica e médica, consegui alargar o meu conhecimento geral da Medicina, em especial na área da Neurologia. Isto permitiu-me conhecer o tema da doença de Alzheimer e acompanhar os processos e o sofrimento que esta doença traz aos indivíduos que sofrem dela. Este texto tornou-se quase que uma fonte de inspiração para ver a forma como autores especializados procuram a todo o custo uma solução para esta doença que, infelizmente tem visto os seus números a aumentar de uma forma alarmante.

Conseguir proporcionar uma tradução o mais fiel possível torna-se uma missão para o tradutor na medida em que poderá ajudar futuramente os especialistas de Portugal a adotarem e compararem a situação do país com os EUA para alargarem os seus horizontes e promoverem a multiculturalidade ao incentivar eventuais debates e reuniões entre eles. Traduzir torna o tradutor mais culto, logo, para mim, foi uma experiência enriquecedora para aumentar os conhecimentos dentro da área, bem como conseguir perceber as vantagens das terapias alternativas ou tratamentos complementares que podem contribuir, de igual forma, para o tratamento da DA. O facto de o documento abordar duas vertentes da medicina e procurar estabelecer um equilíbrio para que não suscite discrepâncias entre ambas, torna a tradução num desafio ainda maior. A tentativa dos autores de harmonizar a medicina contemporânea com a complementar pode vir a tornar-se uma questão importante num futuro próximo, quebrando tabus e ceticismos que até agora estiveram presentes e que levaram a conflitos entre os métodos usados por cada uma das mesmas.

É uma recompensa pessoal para o tradutor inserir-se e contribuir para esta harmonização e que o seu contributo possa incluir tudo aquilo que se aprendeu ao longo da formação académica que teve. Aplicar a metodologia, utilizar ferramentas de apoio, criar um documento aproximado o mais possível do original e procurar superar todos os obstáculos que surgem durante a criação de uma boa tradução é uma caminhada arduosa mas recompensadora, não só a nível pessoal como profissional. Criar projetos e dissertações com base em todo o nosso percurso académico e profissional permite-nos, tradutores ainda inexperientes, aproximarmo-nos dos requisitos do mundo do trabalho que revelam, sem dúvida uma exigência e rigor característicos deste tipo de profissão. Mesmo em aspetos mais particulares da elaboração deste projeto, como a criação do glossário temático da área, pode ajudar outros tradutores contribuindo para que possam partilhar e divulgar a informação, evitando que eles tenham que fazer pesquisa após pesquisa para encontrarem resultados.

O balanço geral foi, sem dúvida, positivo. A tradução foi acompanhada de forma a alcançar os objetivos pretendidos do texto de partida, correspondendo às necessidades do público-alvo, ainda que exigisse um grau de pesquisa muito elevado.

O facto de ser um documento de cariz especializado levou-me a “pensar” e a entrar na pele de um perito das duas áreas de especialização abordadas pelo texto, procurando traduzir de uma forma mais profissional.

O uso de ferramentas, recursos *online* e softwares que apoiaram a elaboração do meu trabalho foram imprescindíveis na qualidade do produto final e melhoraram, inquestionavelmente, os resultados obtidos. Contudo, a utilização destes softwares de apoio causou alguns problemas como, por exemplo, na conversão do artigo em .pdf para .docx, a formatação do texto sofreu alterações, daí que a tradução não tenha ficado exatamente igual ao documento original.

Tudo tem as suas desvantagens e é inevitável acontecerem percalços ao longo da elaboração de um projeto como este e isto torna-se importante pois estarei preparado caso surjam problemas desta natureza futuramente.

Estou satisfeito, de uma forma geral, com o produto final. Penso ter conseguido alcançar os objetivos que eram pretendidos e ultrapassar todos os obstáculos que foram surgindo de forma a enriquecer-me como tradutor.

A importância de dissertações como estas revela que um tradutor necessita de se adaptar às exigências e rigores das mesmas, pois no mundo laboral seremos confrontados com situações semelhantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A Doença de Alzheimer › Associação Alzheimer Portugal. (s.d.) - Disponível em: (<http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-30-14-a-doenca-de-alzheimer>) [acedido a 23 de setembro]

Aromáticas, Cantinho das. (s.d.). *Alecrim - Rosmarinus officinalis* - Disponível em: (<http://www.cantinhodasaromaticas.pt/loja/plantas-em-vaso-bio/alecrim-rosmarinus-officinalis2/>).[acedido a 20 de outubro]

Brum, Fernando. (2008). *As Novas Tecnologias e o Trabalho do Tradutor - Guia Prático*, Repositório na Universidade Aberta - Disponível em: (<https://repositorioaberto.uab.pt/bitstream/10400.2/1224/1/Fernando%20Brum%20-%20Mestrado%20em%20Estudos%20de%20Tradu%C3%A7%C3%A3o.pdf>) [acedido a 24 de setembro]

Camões, Cristina, Pereira, Fernanda Marie, & Gonçalves, Andréa. (s.d.). *Reabilitação na Doença de Alzheimer* - Disponível em: (<http://www.psicologia.pt/artigos/textos/A0244.pdf>) [acedido a 13 de outubro]

Carmo-Fonseca, Maria. (s.d.). Médicos de Portugal. *Irei sofrer da Doença de Alzheimer?* - Disponível em: (http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/doencas_neurologicas/irei_sofrer_da_doenca_de_alzheimer_1) [acedido a 24 de setembro]

CiênciaHoje. (2013). *Doença de Alzheimer revertida pela primeira vez* - Disponível em: (<http://www.cienciahoje.pt/index.php?oid=58047&op=all>) [acedido a 23 de setembro].

CMTV. *Alzheimer afeta 90 mil portugueses*. (2013) - Disponível em: (<http://cmtv.sapo.pt/atualidade/detalhe/alzheimer-afeta90-mil-portugueses.html>) [acedido a 23 de setembro]

Coelho, Paula. (2006). *Assimetria Manual na Antecipação-Coincidência - Efeitos da Idade e da Complexidade da Tarefa* - Disponível em: (<http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/14103/2/4206.pdf>) [acedido a 10 de outubro]

Dicionário Priberam da Língua Portuguesa. (s.d.) - Disponível em: (<http://www.priberam.pt/dlpo/neurodegenera%C3%A7%C3%A3o>) [acedido a 23 de setembro]

FIEL - Importação e Exportação de Frutas e Legumes. *Ervas Aromáticas Frescas - Alecrim - Catálogo de Produtos* - (s.d.) - Disponível em: (http://www.fiel.pt/pt/catalogo/ervas-aromaticas-frescas/alecrim/?tab=1&#v_tab_1).[acedido a 21 de outubro]

Gerschenfeld, Ana. (2013). *Cientistas descobriram como uma proteína implicada na doença de Alzheimer destrói ligações nervosas* - Jornal Público - Disponível em: (<http://www.publico.pt/ciencias/jornal/cientistas-descobriram-como-uma-proteina-implicada-na-doenca-de-alzheimer-destroi-ligacoes-nervosas27119312>) [acedido a 20 de setembro].

- Gil, Ana., Mendes, Ângela., & I.P., Instituto da Segurança Social (2005). *Situação Social dos Doentes de Alzheimer - Um estudo exploratório* - Disponível em: (http://www4.seg-social.pt/documents/10152/13331/situacao_social_doentes_alzheimer) [acedido a 11 de outubro].
- Gramary, Adrian. (2007). *Um novo contributo para a Historiografia Psiquiátrica* - Disponível em: (http://www.saude-mental.net/pdf/vol9_rev4_leituras1.pdf) [acedido a 11 de outubro].
- Moreira, Marta., & Gonçalves, Rita. (2011). *Medicina Tradicional, Complementar e Alternativa no Mundo - O processo de regulamentação em Portugal - o caso da Acupuntura* - Disponível em (http://www.ipnaturologia.com/sites/default/files/A_MTCA_no_Mundo_O_proc_reg_Port_a_acupuntura.pdf) [acedido a 15 de outubro].
- Mourinho, Mónica. (2013). *Cannabis e Canabinóides : Uma terapia complementar no controlo sintomático de doentes , em cuidados paliativos* - Disponível em: (http://www.chbargarvio.min-saude.pt/NR/rdonlyres/B85D81E0-0C79-426E-9930-6CED2DFD0F7E/25351/Artigo_Cannabis_Canabinoides.pdf) [acedido a 16 de outubro]
- Nazareth Hospital EMMS - The Nazareth Trust. (s.d.) - Disponível em: (<http://www.nazarethtrust.org/nazareth-hospital>). [acedido a 26 de setembro]
- Nord, Christiane. (2005). *Text Analysis in Translation. Theory, Methodology, and Didactic Application of a Model for Translation-Oriented Text Analysis*. 2nd ed. Amsterdam: Rodopi
- Oxford, University of. Oxford Learning Institute (s.d.). *Guide to Editing and Proofreading* - Disponível em: (http://www.learning.ox.ac.uk/media/global/wwwadminoxacuk/localsites/oxfordlearninginstitute/documents/pdg/managingyourself/1_guide-to-editing-and-proofreading.pdf) [acedido a 23 de outubro].
- Pinheiro, Sofia. (2011). *Desenvolvimento de métodos para estudo de inibidores da acetilcolinesterase (Tratamento sintomático da doença de Alzheimer)* - Disponível em (http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/8896/1/ulfc104253_tm_Sofia_Pinheiro.pdf) [acedido a 20 de setembro].
- Portal para Familiares e Cuidadores de Doentes de Alzheimer. (s.d.) - Disponível em: (<http://cuidadores-alzheimer.web.ua.pt/familiares.html>). [acedido a 23 de setembro]
- Prado, Denise. (2010). *Fatores Genéticos envolvidos na Doença de Alzheimer* - Disponível em: (http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2489/1/TM_18429.pdf) [acedido a 25 de setembro].

Stone, Jerome. H. (s.d.). *Alzheimer's Association* - Disponível em: (http://www.alz.org/alzheimers_disease_1973.asp) [acedido a 22 de setembro].

Veloso, Barros. (1996). *A Medicina pós-moderna* - Disponível em: (<http://repositorio.chlc.min-saude.pt/bitstream/10400.17/511/1/RSPMI%201996%20259.pdf>) [acedido a 12 de outubro].

BIBLIOGRAFIA DE CONSULTA

Esta bibliografia foi utilizada como recurso para a familiarização com o tema, bem como foi consultada para dúvidas acerca de processos desencadeados durante os tratamentos atuais para a doença de Alzheimer.

Andrade, Maria João Andrade & Gonçalves, Sofia. (2007). *Lesão Medular Traumática: Recuperação Neurológica e Funcional* - Disponível em: (<http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/351/1/LES%C3%83O%20MEDULAR%20TRAUM%C3%81TICA.pdf>) [acedido a 29 de setembro]

Barbosa, Ana Catarina Sousa. (2011). *Abordagens terapêuticas em doenças hereditárias do metabolismo dos esfingolípidos* - Disponível em: (http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2439/4/TM_14642.pdf) [acedido a 15 de outubro]

Cardoso, Ana Margarida. (2013). *Estimulação Magnética Transcraniana: Um Instrumento Neuropsiquiátrico de Grande Utilidade nos Tempos Atuais* - Disponível em: (http://www.anacom.pt/streaming/AnaRibeiroCardoso_CongressoURSI2012.pdf?contentId=1148343&field=ATTACHED_FILE) [acedido a 13 de outubro]

Cardoso, Sónia. (2006). *Projeto Tutorial - Doença de Alzheimer* - Disponível em: (<http://ciencias.iscsn.cespu.pt/.../doc.../43-monografia-doenca-de-alzheimer.htm>) [acedido a 11 de outubro]

Cristóvão, Joana Margarida Lopes da Silva. (2012). *A agregação proteica em processos neurodegenerativos: Mecanismos de agregação da SOD1 no contexto da Esclerose Lateral Amiotrófica* - Disponível em: (http://run.unl.pt/bitstream/10362/8136/1/Cristovao_2012.pdf) [acedido a 5 de Outubro]

Domingues, António Miguel de Jesus. (2005). *Recetores N-metil-D-aspartato e toxicidade do peptídeo β -amiloide* - Disponível em: (<http://ria.ua.pt/bitstream/10773/808/1/2009000675.pdf>) [acedido a 11 de outubro]

Mendes, Marina Raquel Henriques. (2012). *Expressão diferencial dos recetores A1 e A2A da adenosina no hipocampo de doentes com epilepsia mesial temporal (MTLE)* - Disponível em (sigarra.up.pt/fcup/pt/pubs_pesquisa.show_publ_file?pct_gdoc_id) [acedido a 12 de outubro]

Pereira, Andreia. (2008). *Imagem de Tensor de Difusão em Alzheimer* - Disponível em: (http://run.unl.pt/bitstream/10362/1809/1/Pereira_2008.pdf) [acedido a 20 de outubro].

- Pinto, Lucília Goreti Ribeiro. (2010). *Efeitos do stress na distribuição dos NMDAR.28 no córtex pré-Frontal* - Disponível em: (ria.ua.pt/bitstream/10773/8779/1/6182A.pdf) [acedido a 12 de outubro]
- Reis, Filipe. (s.d.). *Terapia do Comportamento: terapia sintomática?* - Disponível em: (http://repositorio.ispa.pt/bitstream/10400.12/1943/1/1978_2_65.pdf) [acedido a 15 de outubro]
- Santos, Filipe. (2011). *A doença de Alzheimer – importância dos metais na neuropatologia da doença* - Disponível em: (<http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2271/4/1%20%20%20%20documento.pdf>) [acedido a 14 de outubro].
- Santos, Susana Isabel Pólvora. (2009). *Estudos de Atividade Inibidora de Acetilcolinesterase e Atividade Antioxidante por Derivados de Colina de Ácido Cafeico, Cinâmico e Rosmarínico. Metabolismo in vitro destes Compostos.* - Disponível em: (http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/3530/1/ulfc055722_tm_Susana_Santos.pdf) [acedido a 30 de setembro]
- Torres, Lia de Sousa. (2011). *Fundamentos da Medicina Tradicional Chinesa - Elementos para uma comparação com as Bases Filosóficas da Medicina da Antiguidade Clássica* - Disponível em: (<http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload../0/995/teseliatorrespdfpdf.pdf>) [acedido a 14 de outubro]

APÊNDICES

GLOSSÁRIO

Termo Original: neurodegenerative disorders

Tradução: doenças neurodegenerativas

Contexto: “ (...)as doenças neurodegenerativas são condições debilitantes e incuráveis, que resultam na degeneração progressiva e/ou na morte das células nervosas.”

Fonte: Santa Casa da Misericórdia de Lisboa:

http://www.scml.pt/premios_santa_casa_neurociencias/doencas_neurodegenerativas/informacao_geral/

Termo Original: multifactorial diseases

Tradução: doenças multifatoriais

Contexto: “(...)um requisito para identificar fatores de risco com pequeno ou médio impacto que se suspeitam estar subjacentes a doenças multifatoriais e poligénicas.”

Fonte: Instituto Nacional de Saúde, Dr. Ricardo Jorge:

http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/PublicacoesRepositorio/Documents/observa%C3%A7%C3%B5es42013_noticias.pdf

Termo Original: Neurorescue

Tradução: Reabilitação neurológica

Contexto: “A reabilitação neurológica destina-se a pessoas com **disfunções ou lesões associadas ao sistema nervoso.**”

Fonte: Hospital do Mar: Espírito Santo Saúde

<http://www.hrmr.pt/index.aspx?showArtigoId=508&Descricao=1>

Termo Original: Neurorepair

Tradução: recuperação neurológica

Contexto: “Avaliar a recuperação neurológica e funcional dos doentes com Traumatismo Vertebro-Medular (TVM).”

Fonte: Maria João Andrade, Sofia Gonçalves: Serviço de Fisiatria, Hospital Geral de Santo António, Porto

<http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/351/1/LES%C3%83O%20MEDULAR%20TRAUM%C3%81TICA.pdf>

Termo: Neuroprotection

Tradução: Neuroproteção

Contexto: “A neuroproteção permite contrariar a cascata de eventos que conduz à morte celular, facilitando o resgate e proteção da zona de penumbra isquémica.”

Fonte: Centro Hospitalar do Barlavento Algarvio, EPE: Portimão, Lagos

http://www.chbalarvio.min-saude.pt/NR/rdonlyres/B85D81E0-0C79-426E-9930-6CED2DFD0F7E/22428/AVC_isquemico_Fase_aguda_final.pdf

Termo: translational research

Tradução: investigação translacional

Contexto: “A investigação translacional procura responder ao desafio que envolve a passagem do conhecimento básico para as suas aplicações clínicas e para a comunidade em geral, aspeto enfatizado pela Organização Mundial de Saúde.”

Fonte: Universidade de Coimbra: Investigação Translacional em Ciências do Comportamento
Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação

<http://www.uc.pt/fpce/investigacao/GruposInvestigacao/ITCC>

Termo Original: Symptomatic therapies

Tradução: tratamentos sintomáticos

Contexto: “Os tratamentos sintomáticos, receitados como primeira opção pelo médico assistente, têm como objetivo diminuir a intensidade dos sintomas e combater a inflamação causada pela alergia.”

Fonte: Grupo Stallergenes

<http://www.stallergenes.pt/tudo-sobre-a-alergia/os-tratamentos.html>

Termo Original: Standard treatment

Tradução: tratamentos padrão

Contexto: “O tratamento padrão, que também é por vezes chamado de "tratamento convencional", inclui coisas como a quimioterapia, radiação e certos fármacos.”

Fonte: Saúde e Dieta

<http://www.saude-dieta.info/pt/saude/201307/115863.html>

Termo Original: cholinesterase inhibitors

Tradução: Inibidores de colinesterase

Contexto: “Os inibidores da colinesterase promovem um alívio dos sintomas da Doença de Alzheimer em algumas pessoas, durante um período limitado de tempo.”

Fonte: Associação Portuguesa de Familiares e Amigos dos Doentes de Alzheimer

<http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-35-27-inibidores-da-colinesterase>

Termo Original: N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist

Tradução: antagonista do recetor NMDA

Contexto: “Estão aqui representados por duas classes: os anticolinesterásicos e os antagonistas dos recetores de N-metil-D-aspartato (NMDA).”

Fonte: Dia Mundial da Pessoa com Doença de Alzheimer - Apifarma

<http://www.apifarma.pt/publicacoes/factsheetsAD/Documents/Ficha%20Dia%20Mundial%20Alzheimer.pdf>

Termo Original: Amyloid plaques

Tradução: Placas amiloides

Contexto: “A AD é caracterizada por dois tipos de agregados proteicos: depósitos extracelulares esféricos, compactos (placas amiloides), compostos por uma pequena proteína designada péptido β - amiloide ($A\beta$).”

Fonte: Dissertação de Mestrado de Susana Isabel Pólvora Santos: Mestrado em Bioquímica (Área de Especialização: Bioquímica Médica)

ESTUDOS DE ATIVIDADE INIBIDORA DE ACETILCOLINESTERASE E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE POR DERIVADOS DE COLINA DE ÁCIDOS CAFEICO, CINÂMICO E ROSMARÍNICO. METABOLISMO IN VITRO DESTES COMPOSTOS.

http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/3530/1/ulfc055722_tm_Susana_Santos.pdf

Termo Original: Neurofibrillary tangles

Tradução: Novelos neurofibrilares

Contexto: “A base histopatológica da DA foi descrita pela primeira vez pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer (Figura 1) em 1906, que verificou a existência de novelos neurofibrilares (...).”

Fonte: Projeto tutorial “Doença de Alzheimer” por Sónia Cláudia Leal Cardoso, 1º ano da Licenciatura em Bioquímica 2005/2006 – Instituto Superior de Ciência da Saúde

ciencias.iscsn.cespu.pt/.../doc.../43-monografia-doenca-de-alzheimer.htm

Termo Original: Presenile dementia

Tradução: Demência pré-senil

Contexto: “Tanto a doença de Alzheimer, ou demência pré-senil, como a demência senil são perturbações mentais graves, de origem semelhante, que implicam uma decadência global e progressiva das funções intelectuais.”

Fonte: Saúde & Família

<http://www.saudefamilia.com/doenca-de-alzheimer-e-demencia-senil/>

Termo Original: Tau protein

Tradução: Proteína tau

Contexto: “Um grupo de investigadores da Universidade de Washington, em St. Louis, EUA, centrou o estudo na proteína *tau*, através da qual conseguiu demarcar as mudanças nos recetores que aparecem na superfície das células.”

Fonte: <http://visao.sapo.pt/marcadores-geneticos-podem-prever-risco-de-alzheimer=f722779>

Termo Original: Perikarya of neurons

Tradução: Pericário de neurónios

Contexto:

“O corpo celular, também designado de pericário ou soma, corresponde à zona de maior volume.”

Fonte: [http://www.infopedia.pt/\\$dendrite-\(histologia\)](http://www.infopedia.pt/$dendrite-(histologia))

Termo Original: Pyramidal neurons

Tradução: Neurónios piramidais

Contexto: “Assim, o presente estudo procurou avaliar o impacto do stresse crónico sobre a morfologia e plasticidade sinápticas dos neurónios piramidais do núcleo basolateral da amígdala.”

Fonte: Universidade da Beira Interior-Ciências da Saúde

Dissertação de Mestrado de Catarina Raposo de Oliveira Lima “**Efeitos do stresse crónico sobre a estrutura dos neurónios piramidais da amígdala basolateral**”

<https://ubithesis.ubi.pt/bitstream/10400.6/1064/1/Tese%20de%20Mestrado%20Medicina%20-%20Catarina%20Lima.pdf>

Termo Original: Frontotemporal dementia

Tradução: Demência frontotemporal

Contexto: “A Demência Frontotemporal (DFT) embora menos frequente que a Doença de Alzheimer, representa uma percentagem significativa das demências degenerativas (8-17% dos doentes que morrem com demência antes dos 70 anos).”

Fonte: Artigo de Revisão, Ata Med Port 2006; 19: 319-324

Joana Guimarães, Rosália Fonseca, Carolina Garrett-Serviço de Neurologia, Hospital de São João. Porto

www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/.../636

Termo Original: Reative glia

Tradução: Glia reativa

Contexto: “Para além do possível efeito nas vias de sinalização de morte, a adenosina através da ativação do seu recetor A2A participa ainda noutros processos, como por exemplo, na formação de células da glia reativas (Brambilla *et al.*, 2003).”

Fonte: Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências, Departamento de Química e Bioquímica

Dissertação de Mestrado de André Jerónimo Santos “**Influência dos recetores A2A da adenosina no efeito neuroprotector do BDNF na morte neuronal induzida**”, 2009
repositorio.ul.pt/bitstream/10451/.../ulfc055678_tm_Andre_Santos.pdf

Termo Original: Granulovacuolar degeneration

Tradução: Degeneração granulovacuolar

Contexto: “Outras lesões microscópicas incluem alterações pouco percebidas como a degeneração granulovacuolar e os corpos de Hirano [14].”

Fonte: Universidade da Beira Interior-Ciências da Saúde

Dissertação de Mestrado de Pedro Miguel Cabral de Melo Pereira, “**Doença de Alzheimer - Perspetivas de tratamento**”
www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/0/1067/a20055_4985pdf.pdf

Termo Original: Neuropil threads

Tradução: Filamentos do neuropilo

Contexto: “Estas apresentam-se como emaranhados neurofibrilares no corpo celular dos neurónios ou nas dendrites apicais, como filamentos do neuropilo nas dendrites distais, e associadas a placas de A β nos neuritos distróficos.”

Fonte: Universidade da Beira Interior-Ciências da Saúde

Dissertação de Mestrado de Pedro Miguel Cabral de Melo Pereira, “**Doença de Alzheimer- Perspetivas de tratamento**”

www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/0/1067/a20055_4985pdf.pdf

Termo Original: Synaptic degeneration

Tradução: Degeneração sináptica

Contexto: “A degeneração sináptica já é detetável em doentes com DCL, considerado um estado prodrómico da DA,15 e progride durante a evolução da doença.”

Fonte: Universidade da Beira Interior-Ciências da Saúde

Dissertação de Mestrado de Alexandra Oscarina Pereira Couto, “**O papel da cafeína na prevenção das demências -Bases neurofisiológicas, evidências atuais e perspetivas futuras**” maio, 2013

www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/0/1064/a21220_5001pdf.pdf

Termo Original: Medial aspect

Tradução: Face medial

Contexto: “É visualizada no corte sagital mediano. Apresenta estruturas que podem ser didaticamente divididas em 3 grandes grupos: a. corpo caloso, fórnix e septo pelúcido; b. lobo occipital; c. lobos frontal e parital”

Fonte: Anatomia Macroscópica do Telencéfalo

http://estudmed.com.sapo.pt/neuroanatomia/anat_macro_telencefalo.htm

Termo Original: Entorrhinal cortex

Tradução: Córtex entorrinal

Contexto: “As marcas neuropatológicas da DA incluem: i) perda seletiva de sinapses e neurónios em diversas áreas cerebrais, com maior relevância no hipocampo, córtex

entorrinal, amígdala e córtex cerebral; ii) placas senis compostas por péptido amiloide; iii) novelos neurofibrilares, compostos de proteína tau hiperfosforilada.”

Fonte: Universidade da Beira Interior-Ciências da Saúde

Dissertação de Mestrado de Alexandra Oscarina Pereira Couto, “**O papel da cafeína na prevenção das demências -Bases neurofisiológicas, evidências atuais e perspectivas futuras**”

Maio, 2013

www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/0/1064/a21220_5001pdf.pdf

Termo Original: Tauopathy

Tradução: Tauopatia

Contexto: “A chamada demência fronto-temporal com parkinsonismo, ligada ao cromossoma 17 (FTDP-17) inclui um vasto número de mutações, que podem resultar numa variedade familiar de demências, atualmente denominadas como tauopatias (Ghetti, 2000).

Fonte: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Dissertação de Mestrado de Ana Alexandra Briga Cerqueira “**Estratégias farmacológicas para as alterações precoces do comportamento na doença de Alzheimer**”, março 2009

Termo Original: Lower brainstem

Tradução: Tronco encefálico baixo

Contexto: “Vários fatores, como a falta de oxigénio, valores anormalmente baixos de açúcar no sangue ou substâncias tóxicas, podem produzir uma disfunção cerebral em questão de segundos. Felizmente, o cérebro tem mecanismos de defesa que, de modo geral, são capazes de evitar tais problemas. As três componentes principais do cérebro (ou encéfalo) são: o cérebro propriamente dito, o tronco encefálico e o cerebelo.”

Fonte: Manual Merck

<http://www.manualmerck.net/imprime.asp?id=85&cn=22>

Termo Original: Transentorrhinal region

Tradução: Região transentorrinal

Contexto: “(...)tr, região transentorrinal (mesocórtex); vm, núcleo ventromedial do hipotálamo; zi, zona incerta.”

Fonte: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Trabalho de 6ºano de Inês Gil MIM,2010, “**Sintomas não-motores da Doença de Parkinson**”

Termo Original: Corticocortical connections

Tradução: Ligações cortico-corticais

Contexto: “ A diferença major entre as patologias que explica este facto é que embora de certa forma anatomicamente sobrepostas, a DFT envolve primariamente o neocórtex frontal e aferentes cortico-corticais enquanto a DH atinge o estriado e as suas ligações cortico-subcorticais.”

Fonte: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Dissertação de Mestrado de Rui Duarte Ramalho Barreto, “**Características da Disfunção Cognitiva na Doença de Huntington**”

Termo Original: Pathognomonic

Tradução: Patognomónicos

Contexto: “Dado a maioria das DHM afetar o Sistema Nervoso Central, a Ressonância Magnética (RM) tem um papel relevante na orientação diagnóstica de casos suspeitos, apresentando, por vezes, padrões patognomónicos ou fortemente característicos.”

Fonte: Ata Médica Port.2009

“CONTRIBUTO DA NEURORRADIOLOGIA Para o Diagnóstico das Doenças Hereditárias do Metabolismo”

Carlos CASIMIRO, Paula GARCIA, Isabel FINEZA, Pedro Melo FREITAS, Luísa DIOGO

C.C., P.M.F.: Neurorradiologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

P.G., I.F., L.D.: Centro de Desenvolvimento da Criança Luís Borges. Hospital Pediátrico de Coimbra. Coimbra

<http://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/545/1/CONTRIBUTO%20DA%20NEURORRADIOLOGIA.pdf>

Termo Original: Progressive supranuclear palsy

Tradução: Paralisia supranuclear progressiva

Contexto: “A paralisia supranuclear progressiva é uma perturbação menos frequente do que a doença de Parkinson que causa rigidez muscular, impossibilidade de mover os olhos e debilidade da musculatura da garganta.”

Fonte: Manual Merck

<http://www.manualmerck.net/?id=93&cn=879>

Termo Original: Dementia pugilistica

Tradução: Demência pugilística

Contexto: “**Traumatismo crânio-encefálico** (hematoma subdural crónico, demência pugilística)”

Fonte: Universidade da Beira Interior- Faculdade de Ciências da Saúde

Dissertação de Mestrado de Liliana Flores de Pinho, “**Demência:** A marcha diagnóstica no âmbito dos Cuidados de Saúde Primários”, junho de 2008

<http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/118/750/demnciaamarchadiagns.pdf>

Termo Original: Histopathologic criteria

Tradução: Critérios histopatológicos

Contexto: “Doença de Alzheimer Definitiva * Critérios clínicos para Doença de Alzheimer Provável e* Critérios histopatológicos da doença.”

Fonte: Artigo de Revisão, ATA MEDICA PORTUGUESA 1995; 8: 567-572

“ASPETOS NEUROQUÍMICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

RITA ALMEIDA, MANUEL GONCALVES

Serviço de Neurologia. Hospital de Santo António dos Capuchos. Lisboa

www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/.../2138

Termo Original: Perirhinal cortices

Tradução: Córtex perirrinal

Contexto: “Os cientistas sabem que são três as regiões do cérebro que parecem ter funções específicas no processo de memória: o córtex perirrinal, chave para a capacidade de reconhecer se algo em particular nos é novo ou familiar, o hipocampo, importante para reconhecer lugares e orientação e o córtex pré-frontal medial, associado com as funções cerebrais superiores.”

Fonte: Ordem dos Médicos, Secção Regional do Norte

<http://www.nortemedico.pt/?opc=dest&dest=271867>

Termo Original: Media temporal lobe

Tradução: Lobo temporal mesial

Contexto: “Num número considerável de doentes com epilepsia refractária do lobo temporal mesial, a ressecção temporal anterior *en bloc*, poderá ser efetuada com base na clínica e em imagiologia não invasiva (EEG e RM) caso os dados sejam convergentes.”

Fonte: Universidade do Porto-Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Artigo de Revisão Bibliográfica -Mestrado Integrado em Medicina de Juvenal José Ferreira Gonçalves Dias de Moraes, “**Sinais e sintomas clínicos de localização e lateralização de uma área epiletogénica numa perspetiva de orientação cirúrgica**”
<http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53384/2/Tese%20mestrado%20Juvenal%20Morais%20Final.pdf>

Termo Original: Apoptosis

Tradução: Apoptose

Contexto: “A apoptose, um mecanismo fisiológico de morte celular suscetível de regulação, assume uma importância fundamental na homeostasia da generalidade dos tecidos orgânicos, bem como, quando desregulada, na fisiopatologia da maior parte das doenças.”

Fonte: Artigo de Revisão, ATA MEDICA PORTUGUESA 2002; 15:287-291

PEDRO A. E XAVIER

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Hospital de Sao João/Faculdade de Medicina do Porto.

<http://www.actamedicaportuguesa.com/pdf/2002-15/4/287-291.pdf>

Termo Original: Nuclear chromatin condensation

Tradução: Condensação nuclear da cromatina

Contexto: “Durante a morte celular por apoptose as células diminuem de volume e apresentam uma condensação da cromatina nuclear. “

Fonte: Health in the XXI Century - **Terapia Fotodinâmica do Cancro**

http://www.cienciaviva.pt/healthxxi/topics.asp?lang=pt&accao=cnc3_doc_pt

Termo Original: Internucleosomal DNA fragmentation

Tradução: Fragmentação internucleossómica

Contexto: “Tais alterações incluem a retração da célula, condensação da cromatina, fragmentação internucleossómica do DNA, perda de aderência com a matriz extracelular e células adjacentes, degradação de proteínas essenciais ao metabolismo, formação de corpos apoptóticos sem indução de uma resposta inflamatória em redor da célula apoptótica (Grivicich *et al.*, 2007)”

Fonte: Universidade de Lisboa- Faculdade de Ciências-Departamento de Biologia Animal

Dissertação de Mestrado de Anabela de Sousa Borges, “**Fas Ligando como indicador de apoptose na doença coronária**”

http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/3118/1/ulfc_tm_Anabela_Borges.pdf

Termo Original: Apolipoprotein E (APOE) E4 allele

Tradução: Apolipoproteína E alelo E4

Contexto: “No que respeita à apolipoproteína E, a frequência do alelo e4 é semelhante entre doentes com LES deprimidos e não deprimidos e doentes Neurolupus e não Neurolupus (13.0% vs 12.1%).”

Fonte: Universidade do Porto-Faculdade de Medicina

Dissertação de Mestrado em Ciências Forenses de Ana Isabel Tavares, “**Depressão em doentes com lúpus: o papel da variabilidade genética do sistema monoaminérgico**”

<http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/63787/2/Tese%20Mestrado%20em%20Cincias%20Forenses%20Ana%20Tavares.pdf>

Termo Original: Clearance of amyloid

Tradução: Depuração de amiloides

Contexto: “Os agentes Anti-Agregantes Amiloide β podem prevenir a formação de fibrilhas e facilitam a depuração de amiloide β solúvel.”

Fonte: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Trabalho final do 6ºano-Dissertação de Mestrado de Ana Alexandra Briga Cerqueira
“**Estratégias farmacológicas para as alterações precoces do comportamento na doença de Alzheimer**”, março 2009

<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/16223/1/TESE%20FINAL.pdf>

Termo Original: Golgi apparatus

Tradução: Aparelho de Golgi

Contexto:

“Organito celular membranoso constituído por cisternas, vesículas e vacúolos. Este complexo, também chamado aparelho de Golgi, intervém em fenómenos de síntese de alguns polissacarídeos e glicoproteínas, secreção e formação de lisossomas e armazenamento e transformação de proteínas. As proteínas sintetizadas nos ribossomas adquirem aqui a sua estrutura específica.”

Fonte: Infopédia

[http://www.infopedia.pt/\\$complexo-de-golgi](http://www.infopedia.pt/$complexo-de-golgi)

Termo Original: Axoplasmic flow

Tradução: Fluxo axoplasmático

Contexto: “A elevação da pressão sobre a lâmina crivosa contribui igualmente, para o bloqueio ou retardamento do fluxo axoplasmático (22).”

Fonte: Universidade da Beira Interior- Faculdade de Ciências da Saúde

Dissertação de Mestrado de Barbara Bettencourt Anahory,

FATORES DE NEUROPROTECÇÃO DO NERVO ÓTICO NO GLAUCOMA

<https://ubithesis.ubi.pt/bitstream/10400.6/895/1/TeseMestrado-Barbara%20Anahory%20versao%202.pdf>

Termo Original: Neuropil threads

Tradução: Neurites distróficas

Contexto: “Esta proteína pode ser observada tanto em neurónios como em células da glia [41]. Na DA, a PHF- τ é detetada sob a forma de tranças neurofibrilares nos neurónios, como filamentos nos neutrófilos e como neurites distróficas nas placas senis.”

Fonte: Universidade de Aveiro - Departamento de Química

Dissertação de Mestrado de **Rita João Louro Guerreiro**, “**Biomarcadores no Defeito Cognitivo Ligeiro e na Doença de Alzheimer**”

Termo Original: Cholinergic neurotransmission

Tradução: Neurotransmissão colinérgica

Contexto: “O cérebro de um doente de AD é caracterizado por uma deficiência na neurotransmissão colinérgica central, principalmente pela diminuição de acetilcolina.”

Fonte: Dissertação de Mestrado de Susana Isabel Pólvora Santos: Mestrado em Bioquímica (Área de Especialização: Bioquímica Médica)

ESTUDOS DE ATIVIDADE INIBIDORA DE ACETILCOLINESTERASE E ATIVIDADE ANTIOXIDANTE POR DERIVADOS DE COLINA DE ÁCIDOS CAFEICO, CINÂMICO E ROSMARÍNICO. METABOLISMO IN VITRO DESTES COMPOSTOS.

http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/3530/1/ulfc055722_tm_Susana_Santos.pdf

Termo Original: Enzyme choline acetyltransferase (CAT)me

Tradução: Enzima sintética colino acetiltransferase (CAT)

Contexto: “A acetilcolina é um neurotransmissor, em grande parte responsável pela aprendizagem e pela formação de memória. Sabe-se que na Doença de Alzheimer, este neurotransmissor encontra-se em concentrações reduzidas devido à diminuição da atividade do enzima colina acetiltransferase, responsável pela sua síntese.”

Fonte: Universidade de Lisboa, Faculdade de Ciências, Departamento de Química e Bioquímica

Dissertação de Mestrado de Sofia M. Machado Pinheiro, “**Desenvolvimento de métodos para estudo de inibidores da acetiltransferase (Tratamento sintomático da Doença de Alzheimer)**”

http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/8896/1/ulfc104253_tm_Sofia_Pinheiro.pdf

Termo Original: Acetylcholine

Tradução: Acetilcolina

Contexto: “A acetilcolina é uma das substâncias neurotransmissoras presente nas terminações dos nervos simpáticos ou parassimpáticos. A acetilcolina é sintetizada no axoplasma das terminações nervosas das fibras colinérgicas(...)”

Fonte: Atas Bioq. 2007, 8: 55-64

VI SEMINÁRIO, Tema: RECETORES DE ACETILCOLINA E PATOLOGIAS ASSOCIADAS

http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/1119/10/18119_ulsd_11_Atas_Bioquimica_8_Seminario_VI.pdf

Termo Original: Amyotrophic lateral sclerosis

Tradução: Esclerose lateral amiotrófica

Contexto: “Cientistas israelitas conseguiram pela primeira vez travar o processo degenerativo da Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) com uma nova técnica de reinjeção de células estaminais do próprio doente.”

Fonte: Diário Digital

Diretor Pedro Curvelo

http://diariodigital.sapo.pt/news.asp?id_news=650320

Termo Original: Pathophysiologic cascade

Tradução: Cascata Patofisiológica

Contexto: “Os marcadores moleculares correspondem maioritariamente a componentes da cascata patofisiológica da doença.”

Fonte: Universidade da Beira Interior-Ciências da Saúde

Dissertação de Mestrado de Pedro Miguel Cabral de Melo Pereira, “**Doença de Alzheimer-**

Perspetivas de tratamento”

http://www.fcsaude.ubi.pt/thesis/upload/0/1067/a20055_4985pdf.pdf

Termo Original: Apolipoprotein E epsilon 4 (APOE E4) genotype

Tradução: Genótipo da apolipoproteína E épsilon 4 (APOE E4)

Contexto: “Existem **vários fatores genéticos** identificados que parecem contribuir para a doença. 11-15 A apolipoproteína E (ApoE) funciona como um antioxidante poderoso “aprisionando” os radicais livres.”

Fonte: Medicina Funcional Integrativa-Dra Cristina Sales

Science News- **Relação entre Doença de Alzheimer e intoxicação por mercúrio**

http://www.cristinasales.pt/NewsLetter/PreviewNewsLetter_Template5.aspx?MVID=1000205&NID=73

Termo Original: Polymorphisms in other genes

Tradução: Polimorfismo dos genes

Contexto: “Com o presente projeto pretende-se compreender de que modo um polimorfismo do gene *CYP2D6* pode influenciar as diferentes características apresentadas por um grupo de doentes com diagnóstico provável de Doença de Alzheimer (DA).”

Fonte: Universidade de Coimbra-Faculdade de Medicina

Dissertação de Mestrado de Patrícia Andreia Gabriel Martins “**Abordagem farmacogenómica na doença de Alzheimer: variação genética associada a CYP2D6**”

<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/18666/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Patr%C3%ADcia%20Martins.pdf>

Termo Original: Additional susceptibility loci

Tradução: Lócus de suscetibilidade adicional

Contexto: “Quando é que o estado depressivo é uma manifestação precoce da doença Alzheimer ou ela própria aumenta a suscetibilidade para tal através de outros mecanismos, é uma questão por resolver (...)” (...)referem que os doentes deprimidos com doença de Alzheimer apresentam alterações degenerativas nos núcleos adrenérgicos, locus coeruleus e substância *nigra*, apontando isto para que o defeito de catecolaminas seja o mecanismo possível de depressão observado nos doentes com doença de Alzheimer.”

Fonte: Universidade de Coimbra-Faculdade de Medicina

Dissertação de Mestrado de José Alves Grilo Gonçalves

https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/15376/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o_mestrado_Jos%C3%A9%20Grilo%20Gon%C3%A7alves.pdf

Termo Original: Missense mutations

Tradução: Mutações missense

Contexto: “Este tipo de estudos funcionais permitem uma caracterização mais detalhada e precisa da causa genética da FH, assim como a avaliação da patogenicidade de mutações *missense* e a determinação da severidade do efeito das mesmas na expressão/função do LDLR.”

Fonte: Universidade do Minho- Escola de Ciências

Tese de Mestrado Genética Molecular de Ana Isabel da Costa Freitas “**Caracterização Bioquímica e Molecular da Hipercolesterolemia Familiar na Região Norte e Centro de Portugal**”

<http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/479/1/Ana%20Freitas.pdf>

Termo Original: Proteolytic processing

Tradução: Processos proteolíticos

Contexto: “O processo proteolítico que ocorre na PPA, com a consequente formação do β A, não é homogéneo, visto que esta produção origina diferentes comprimentos de β A, em particular nas terminações carboxílicas do péptido”.

Fonte: Universidade Fernando Pessoa- Faculdade de Ciências da Saúde

Dissertação de Mestrado de Filipe Miguel da Cunha Saraiva Santos, “A doença de Alzheimer-importância dos metais na neuropatologia da doença”

<http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2271/4/1%20%20%20%20documento.pdf>

Termo Original: Amyloidogenic forms of A β

Tradução: Formas amiloidogénicas da proteína beta amiloide

Contexto: “A proteína amiloide contém 40 a 42 peptídeos denominados beta-amiloide, (A β) que têm origem na proteólise de uma molécula, a proteína precursora de amiloide (PPA) que resulta em fragmentos, e destes, os mais tóxicos são A β 1-42 (Bayer, 2001).”
“(…)A clivagem sequencial da PPA, na via amiloidogénica pela β -secretase, (pelo local β da enzima 1 de clivagem da PPA, BACE1) e a γ -secretase (complexo de: pré-senilina 1/2, PS1 ou PS2, Aph1, proteínas Nicastrina e Pen2), libertam respetivamente os terminais N- e C- de A β (Selkoe, 2001).”

Fonte: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Trabalho final do 6º ano-Dissertação de Mestrado de Ana Alexandra Briga Cerqueira
“**Estratégias farmacológicas para as alterações precoces do comportamento na doença de Alzheimer**”, março 2009

<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/16223/1/TESE%20FINAL.pdf>

Termo Original: Skin fibroblasts

Tradução: Fibroblastos na pele

Contexto: “Para induzir as células-tronco a se transformarem em neurónios afetados pelo Alzheimer, os cientistas tiraram células (fibroblastos) da pele de dois pacientes com Alzheimer que tinham uma pré-disposição genética a desenvolver a doença. O grupo fez o mesmo procedimento com dois pacientes com a forma mais comum de Alzheimer e duas pessoas saudáveis, sem problemas neurológicos.”

Fonte: **ONGs em Notícias** - Cientistas criam neurónios com Alzheimer a partir de células-tronco

<http://noticiasongs.org/cientistas-criam-neuronios-com-alzheimer-a-partir-de-celulas-tronco/>

Termo Original: Early-onset autosomal-dominant AD

Tradução: DA autossómica dominante

Contexto: “Acredita-se, até agora, que a causa da DA se deva uma complexa combinação de fatores genéticos e pessoais. Na sua forma familiar, a DA será

transmitida de forma autossomática dominante mas, segundo as estatísticas, a forma familiar representará apenas 5% dos casos.”

Fonte: Universidade Fernando Pessoa

Monografia para obtenção do grau de licenciada em Ciências Farmacéuticas de Joana Coimbra Oliveira Ramos Marinho Leite, “**A Perspetiva do Farmacêutico na Doença de Alzheimer**”

<http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1103/2/monografia%20final.pdf>

Termo Original: Long arm of chromosome 14

Tradução: Braço longo do cromossoma 14

Contexto: “Deleções intersticiais envolvendo o braço longo do cromossoma 14 são anomalias relativamente raras, sendo o atraso de desenvolvimento psicomotor (ADPM) e o défice cognitivo as alterações clínicas mais frequentemente associadas [2,3].”

Fonte: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

DELEÇÃO CROMOSSÓMICA INTERSTICIAL EM 14q “DE NOVO”:
APRESENTAÇÃO DE UM CASO

Ribeiro MC , Mota Freitas M , Ribeiro J , Lopes MM , Oliva Teles N , Correia H ,
Fonseca e Silva ML

http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/1191/1/16Reuniao%20SPGH_CGMJM_2012.pdf

Termo Original: Autosomal dominant locus

Tradução: Locus autossómico codominante

Contexto: “O gene da parkina (PARK 2), localizado no cromossoma 6 tem sido relacionado com uma forma de parkinsonismo juvenil autossómico recessivo (ARJP)

(4) e representa uma causa frequente deste tipo de parkinsonismo (em 50% dos indivíduos estudados foram identificadas mutações).”

Fonte: SINAPSE – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia- **Volume 6 | Nº2 | novembro de 2006**

www.spneurologia.com/index.php?option=com_docman...45.

Termo Original: Autosomal codominant trait

Tradução: Traço autossómico codominante

Contexto: “A FHM apresenta um modo de transmissão autossómico dominante e é geneticamente heterogénea (2) sendo que mais de três *loci* se encontram atualmente associados à doença (3-6).”

Fonte: SINAPSE – Publicação da Sociedade Portuguesa de Neurologia- **Volume 6 | Nº2 | novembro de 2006**

www.spneurologia.com/index.php?option=com_docman...45.

Termo Original: Phosphotau

Tradução: Fosfotau

Contexto: “Os biomarcadores, entre os quais os imagiológicos, incluem a atrofia das estruturas do LTM como córtex entorrinal e o hipocampo, a alteração dos biomarcadores do LCR (β amiloide baixo ou aumento das concentrações de tau ou fosfotau), um padrão específico de hipometabolismo indicado pela PET ou comprovadas mutações no seio familiar.”

Fonte: Universidade da Beira Interior- Faculdade de Ciências da Saúde

Dissertação de Mestrado de Nuno Vasco Veloso Pereira da Costa, “**TC e risco cognitivo -Uma prospeção no idoso do Vale do Tejo**”

<http://www.fcsaude.ubi.pt/Thesis/upload/0/1022/tesenunocostapdf.pdf>

Termo Original: Hippocampal atrophy

Tradução: Atrofia hipocampal

Contexto: “Foi ainda proposto que a atrofia hipocampal, em doentes com DVIS, resulte da mistura de processos isquémicos e degenerativos.”

Fonte: Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Medicina por António Pedro de Sousa Fernandes

<https://ubithesis.ubi.pt/bitstream/10400.6/1062/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Ant%C3%B3nio%20Fernandes.pdf>

Termo Original: Cerebrospinal fluid

Tradução: Fluido cerebrospinal

Contexto: “O líquido cefalorraquidiano, também designado de fluido cerebrospinal, apresenta um aspeto límpido e transparente.”

Fonte: Infopédia - [http://www.infopedia.pt/\\$cefalorraquidiano-\(anatomia\)](http://www.infopedia.pt/$cefalorraquidiano-(anatomia))

Termo Original: Cholinergic systems

Tradução: Sistemas colinérgicos

Contexto: “Fármacos que afetam o sistema colinérgico têm sido testados verificar se facilitam ou dificultam a aprendizagem e a memória.”

Fonte: Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g19_beladona/usos.html

Termo Original: Cholinergic innervation

Tradução: Inervação colinérgica

Contexto: “A atividade parassimpática não tem uma equivalência paralela às ações da acetilcolina, porque podem ser libertados outros neurotransmissores pela inervação colinérgica como, por exemplo, o óxido nítrico (Hedlund e col., 2000).”

Fonte: **CARACTERIZAÇÃO DOS RECETORES PROSTANOIDES
REGULADORES DO TÓNUS DO MÚSCULO LISO TRABECULAR HUMANO**

JOSE MARIA FERREIRA LA FUENTE DE CARVALHO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR - Porto 2003

<http://repositorio.chporto.pt/bitstream/10400.16/1367/1/La%20Fuente%20-%20J.pdf>

Termo Original: Tacrine

Tradução: Tacrina

Contexto: “Neste projeto pretendia-se observar qual o efeito que teria a substituição do anel A da tacrina por um arilpirazole na atividade biológica.”

Fonte: Repositório da Universidade do Minho

<http://repositorium.sdum.uminho.pt/handle/1822/9614>

Termo Original: Donepezil

Tradução: Donepezilo

Contexto: “Donepezilo toLife 5 mg Comprimidos revestidos por película.”

Fonte: Infarmed – Folheto Informativo do Medicamento

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42087&tipo_doc=fi

Termo Original: Rivastigmine

Tradução: Rivastigmina

Contexto: “Rivastigmina ToLife 1,5 mg cápsulas.”

Fonte: Infarmed – Folheto Informativo do Medicamento

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=49060&tipo_doc=fi

Termo Original: Galantamine

Tradução: Galantamina

Contexto: “Galantamina Teva 8 mg cápsulas de libertação prolongada”

Fonte: Infarmed – Folheto Informativo do Medicamento

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=53014&tipo_doc=fi

Termo Original: Placebo

Tradução: Placebo

Contexto: “Para contornar este problema, Le Bars e os seus colegas usaram um placebo — neste caso, comprimidos contendo ingredientes inativos.”

Fonte: Saber Ciência

<http://saberciencia.tecnico.ulisboa.pt/artigos/teste-imparcial02.php>

Termo Original: Cholinergic neurons

Tradução: Neurónios colinérgicos

Contexto: “A degenerescência dos pequenos neurónios colinérgicos do estriado acompanha-se de uma baixa de acetilcolina (Ach).”

Fonte: Ministério da Saúde – Doenças do Movimento

<http://www.huc.min-saude.pt/neurohuc/aulas/movimento.pdf>

Termo Original: Dementia with Lewy bodies

Tradução: Demência com corpos de Lewy

Contexto: “A Demência de Corpos de Lewy é uma forma comum de Demência e que partilha muitas similaridades com a Doença de Alzheimer. Aqui pode encontrar a descrição da Demência de Corpos de Lewy, das suas causas, progressão e diagnóstico.”

Fonte: Associação Portuguesa de Familiares e Amigos dos Doentes de Alzheimer

<http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-39-37-demencia-de-corpos-de-lewy>

Termo Original: Transdermal patch

Tradução: Adesivo transdérmico

Contexto: “Remova o adesivo transdérmico anterior antes de colocar um novo adesivo transdérmico.”

Fonte: Infarmed - Exelon

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS/A_E/Cart%20de%20mem%20F3ria%20para%20o%20doente_Aprovado%2024.06.2013.pdf

Termo Original: Antimuscarinic drugs

Tradução: Antimuscarínicos

Contexto: “É preferível dispor de medicamentos apenas com atropina ou l-hiosciamina (o isómero mais potente da atropina), mas não tem havido o interesse comercial em mantê-los à venda em Portugal, recorrendo-se a outros antimuscarínicos ativos por via oral (ver adiante).”

Fonte: Faculdade de Medicina do Porto – Instituto de Farmacologia e Terapêutica

<http://medicina.med.up.pt/farmacologia/pdf/Antimuscarinicos.pdf>

Termo Original: Symptomatic bradycardia

Tradução: Bradicardia sintomática

Contexto: “ A implantação de *pacemaker* deve ser efetuada em qualquer doente com bradicardia sintomática e bloqueio aurículo-ventricular irreversível de 2.º ou 3.º grau, independentemente da causa ou do nível do bloqueio no sistema de condução.”

Fonte: Júri de Recursos do Ministério da Saúde

<http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/RECURSO%20-Card%20Final.pdf>

Termo Original: Diphenhydramine

Tradução: Difenidramina

Contexto: “Cloridrato de Difenidramina + Levomentol”

Fonte: Infarmed – Folheto Informativo do Medicamento

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=937&tipo_doc=fi

Termo Original: Tricyclic antidepressants

Tradução: Antidepressivos tricíclicos

Contexto: “Devido à larga variabilidade de absorção e distribuição dos antidepressivos tricíclicos nos fluidos do organismo, torna-se difícil correlacionar diretamente os níveis plasmáticos com o efeito terapêutico.”

Fonte: Infarmed – Folheto Informativo do Medicamento

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8768&tipo_doc=rcm

Termo Original: Amitriptyline

Tradução: Amitripilina

Contexto: “Quando, em caso de terapêutica por eletrochoque: os perigos da terapêutica por eletrochoque podem ser potenciados pela administração concomitante da amitripilina.”

Fonte: Infarmed – Folheto Informativo do Medicamento

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=137&tipo_doc=fi

Termo Original: Nortriptyline

Tradução: Nortriptilina

Contexto: “Cloridrato de Nortriptilina”

Fonte: Infarmed – Folheto Informativo do Medicamento

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6247&tipo_doc=fi

Termo Original: Oxybutynin

Tradução: Oxibutinina

Contexto: “Cada comprimido contém 5 mg de Cloridrato de Oxibutinina”

Fonte: Infarmed – Folheto Informativo do Medicamento

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2734&tipo_doc=rcm

Termo Original: Acetylcholinesterase

Tradução: Acetilcolinesterase

Contexto: “Tendo em conta que o enzima acetilcolinesterase (AChE) é o responsável pela hidrólise da acetilcolina, pressupõe-se que a inibição deste enzima possa contribuir

para o tratamento sintomático da AD leve a moderada, aumentando os níveis de acetilcolina na fenda sináptica.”

Fonte: Universidade de Lisboa; Faculdade de Ciências; Departamento de Química e Bioquímica

Dissertação de Mestrado de Sofia M. Machado Pinheiro

“Desenvolvimento de métodos para estudo de inibidores da acetilcolinesterase”

http://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/8896/1/ulfc104253_tm_Sofia_Pinheiro.pdf

TEXTO ORIGINAL

Traditional and Modern Medicine Harmonizing the Two Approaches in the Treatment of Neurodegeneration (Alzheimer's Disease – AD)

Bowirrat Abdalla, Mustafa Yassin, Menachem Abir,
Bishara Bisharat and Zaher Armaly

Additional information is available at the end of the chapter

<http://dx.doi.org/10.5772/48558>

1. Introduction

Neurodegenerative disorders, Primarily, are multifactorial diseases characterized by chronic and progressive loss of neurons in discrete areas of the brain, causing debilitating symptoms and globally decreasing cognitive function such as dementia, loss of memory, loss of sensory or motor capability, decreased overall quality of life and well-being, disability, and eventually, premature death. For most neurodegenerative diseases, there is little or no treatment; at best, treatments are symptomatic in nature and do not prevent or slow the progression of disease. Clearly, an understanding of pathological progression can help to identify points of intervention and lead to promising therapeutic approaches. A fundamental approach for reducing the burden of neurodegenerative diseases is thus to slow or halt progression, and ultimately, to prevent the onset of the disease process. Strategies for neurorescue, neurorepair, neuroprotection or treatment are being actively pursued by the basic, translational, and clinical research communities. As our population ages, the already enormous impact of neurodegeneration on society will become even larger without better prevention and treatment.

“Dementia” is an umbrella term describing a variety of diseases and conditions that develop when nerve cells in the brain die or no longer function normally. The death or malfunction of these nerve cells, called neurons, causes changes in one’s memory, behavior and Ability to think clearly. In Alzheimer’s disease (AD), these brain changes eventually impair an individual’s Ability to carry out such basic bodily functions as walking and swallowing. As aged population dramatically increases in these decades, efforts should be made on the intervention for curing age-associated neurodegenerative diseases such as AD.

AD is considered to be the most widespread variety of dementia (57%-65%) or a condition typified by continuous decline of mental aptitudes (1,2).

AD affects about 5.4 million people in the United States alone, and that number is projected to reach 12-16 million by the year 2050 (3). Economically, AD is a major public health problem. In the United States in 2011, the cost of health care, long-term care, and hospice services for people aged 65 years and older with AD and other dementias was expected to be \$183 billion, and this figure does not include the contributions of unpaid caregivers (3).

Currently, an autopsy or brain biopsy is the only way to make a definitive diagnosis of AD. In clinical practice, the diagnosis is usually made on the basis of the history and findings on Mental Status Examination.

Symptomatic therapies are the only treatments available for AD. The standard medical treatments include cholinesterase inhibitors and a partial *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist. Psychotropic medications are often used to treat secondary symptoms of AD, such as depression, agitation, and sleep disorders.

2. Historical background

In 1901, a German psychiatrist named Alois Alzheimer observed a patient at the Frankfurt Asylum named Mrs. Auguste D. This 51-year-old woman suffered from a loss of short-term memory, among other behavioral symptoms that puzzled Dr. Alzheimer. Five years later, in April 1906, the patient died, and Dr. Alzheimer sent her brain and her medical records to Munich, where he was working in the lab of Dr. Emil Kraepelin. By staining sections of her brain in the laboratory, he was able to identify amyloid plaques and neurofibrillary tangles (4).

A speech given by Dr. Alzheimer on November 3, 1906, was the first time the pathology and the clinical symptoms of the disorder, which at the time was termed presenile dementia, were presented together. Alzheimer published his findings in 1907 (5).

In the past 15-20 years, dramatic progress has been made in understanding the neurogenetics and pathophysiology of AD. Four different genes have been definitively associated with AD, and others that have a probable role have been identified. The mechanisms by which altered amyloid and tau protein metabolism, inflammation, oxidative stress, and hormonal changes may produce neuronal degeneration in AD are being elucidated, and rational pharmacologic interventions based on these discoveries are being developed.

Rapid progress towards understanding the molecular underpinnings of neurodegenerative disorders such as AD is revolutionizing drug discovery for these conditions. Furthermore, the development of models for these disorders is accelerating efforts to translate insights related to neurodegenerative mechanisms into disease-modifying therapies.

AD or Alzheimer's-type dementia is a progressive degeneration of brain tissue that primarily strikes people over age 65. It is the most common cause of dementia and is marked by a devastating mental decline. Intellectual functions such as memory,

comprehension, and speech deteriorate. Attention tends to stray, simple calculations become impossible, and ordinary daily activities grow increasingly difficult, accompanied by bewilderment and frustration.

AD characterized clinically by progressive memory deficits, impaired cognitive function, and altered and inappropriate behavior. AD places a considerable and increasing burden on patients, caregivers, and society. Aging represents the most important risk factor and dementia has become one of the major challenges in our societies due to the universal phenomenon of population aging in the world. Brain regions involved in learning and memory processes, including the temporal and frontal lobes as well as the hippocampus, are reduced in size in AD patients as the result of degeneration of synapses and death of neurons. AD is considered as a protein aggregation disorder, based on two key neuropathological hallmarks, namely the hyperphosphorylation of the tau protein resulting in the formation of neurofibrillary tangles (NFTs), and the increased formation and aggregation of amyloid-beta peptide (A β) derived from amyloid precursor protein (APP) (6).

Although the exact underlying cause initiating the onset of AD is still unclear, an imbalance in oxidative and nitrosative stress, intimately linked to mitochondrial dysfunction, characterizes already early stages of AD pathology.

3. Etiology of Alzheimer's Disease (AD)

The cause of AD is not entirely known, but is thought to include both genetic and environmental factors (Multifactorial). A diagnosis of AD is made when certain symptoms are present, and by making sure other causes of dementia are not present (DSM-IV criteria).

The only way to know for certain that someone has AD is to examine a sample of their brain tissue after death. The following changes are more common in the brain tissue of people with AD:

1. "Neurofibrillary tangles" (twisted fragments of protein within nerve cells that clog up the cell)
2. "Neuritic plaques" (Abnormal clusters of dead and dying nerve cells, other brain cells, and protein)
3. "Senile plaques" (areas where products of dying nerve cells have accumulated around protein).

When nerve cells (neurons) are destroyed, there is a decrease in the neurotransmitters. As a result, areas of the brain that normally work together become disconnected.

Healthy neurons have an internal support structure partly made up of structures called microtubules. These microtubules act like tracks, guiding nutrients and molecules from the body of the cell down to the ends of the axon and back. A special kind of protein, tau, binds to the microtubules and stabilizes them.

In AD, tau is changed chemically. It begins to pair with other threads of tau, which become tangled together. When this happens, the microtubules disintegrate, collapsing the neuron's

transport system (see the image below). The formation of these neurofibrillary tangles (NFTs) may result first in malfunctions in communication between neurons and later in the death of the cells.

In addition to NFTs, the anatomic pathology of AD includes senile plaques (SPs; also known as beta-amyloid plaques) at the microscopic level and cerebrocortical atrophy at the macroscopic level (see the image below). The hippocampus and medial temporal lobe are the initial sites of tangle deposition and atrophy (7). This can be seen on brain magnetic resonance imaging early in AD and helps support a clinical diagnosis.

SPs and NFTs were described by Alois Alzheimer in his original report on the disorder in 1907 (5). They are now universally accepted as the pathological hallmark of the disease.

A continuum exists between the pathophysiology of normal aging and that of AD (8). Pathologic hallmarks of AD have been identified; however, these features also occur in the brains of cognitively intact persons. For example, in a study in which neuropathologists were blinded to clinical data, they identified 76% of brains of cognitively intact elderly patients as demonstrating AD (9).

AD affects the 3 processes that keep neurons healthy: communication, metabolism, and repair. Certain nerve cells in the brain stop working, lose connections with other nerve cells, and finally die. The destruction and death of these nerve cells causes the memory failure, personality changes, problems in carrying out daily activities, and other features of the disease.

The accumulation of SPs primarily precedes the clinical onset of AD. NFTs, loss of neurons, and loss of synapses accompany the progression of cognitive decline (8).

Considerable attention has been devoted to elucidating the composition of SPs and NFTs to find clues about the molecular pathogenesis and biochemistry of AD. The main constituent of NFTs is the microtubule-associated protein tau (see Anatomy). In AD, hyperphosphorylated tau accumulates in the perikarya of large and medium pyramidal neurons. Somewhat surprisingly, mutations of the tau gene result not in AD but in some familial cases of frontotemporal dementia.

Since the time of Alois Alzheimer, SPs have been known to include a starchlike (or amyloid) substance, usually in the center of these lesions. The amyloid substance is surrounded by a halo or layer of degenerating (dystrophic) neurites and reactive glia (both astrocytes and microglia).

One of the most important advances in recent decades has been the chemical characterization of this amyloid protein, the sequencing of its amino acid chain, and the cloning of the gene encoding its precursor protein (on chromosome 21). These advances have provided a wealth of information about the mechanisms underlying amyloid deposition in the brain, including information about the familial forms of AD.

Although the amyloid cascade hypothesis has gathered the most research financing, other interesting hypotheses have been proposed. Among these are the mitochondrial cascade hypotheses (10).

In addition to NFTs and SPs, many other lesions of AD have been recognized since Alzheimer's original papers were published. These include the granulovacuolar degeneration of Shimkowitz; the neuropil threads of Braak et al (11); and neuronal loss and synaptic degeneration, which are thought to ultimately mediate the cognitive and behavioral manifestations of the disorder.

3.1. Neurofibrillary tangles and senile plaques

Plaques are dense, mostly insoluble deposits of protein and cellular material outside and around the neurons. Plaques are made of beta-amyloid ($A\beta$), a protein fragment snipped from a larger protein called amyloid precursor protein (APP). These fragments clump together and are mixed with other molecules, neurons, and non-nerve cells.

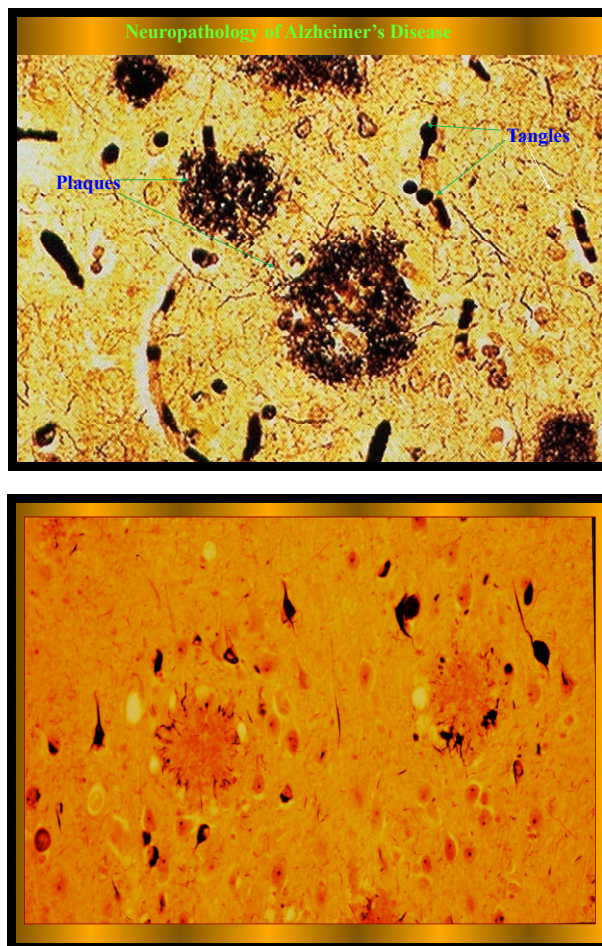
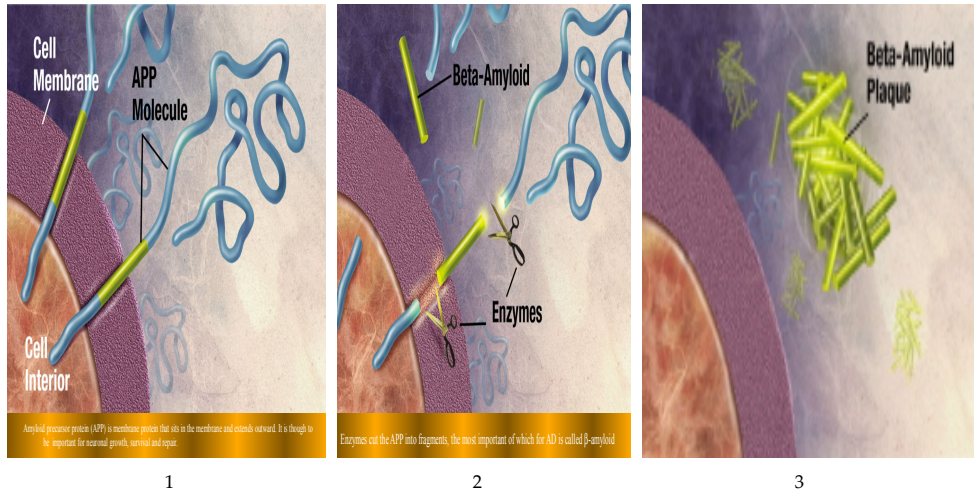


Figure 1. Amyloid plaques.



1. APP sticks through the neuron membrane.
2. Enzymes cut the APP into fragments of protein, including beta-amyloid.
3. Beta-amyloid fragments come together in clumps to form plaques.

Figure 2. Amyloid precursor protein (APP) is the precursor to amyloid plaque.

In AD, plaques develop in the hippocampus, a structure deep in the brain that helps to encode memories, and in other areas of the cerebral cortex that are used in thinking and making decisions. Plaques may begin to develop as early as the fifth decade of life (12). Whether $A\beta$ plaques themselves cause AD or whether they are a by-product of the AD process is still unknown. It is known that changes in APP structure can cause a rare, inherited form of AD.

Tangles are insoluble twisted fibers that build up inside the nerve cell. Although many older people develop some plaques and tangles, the brains of people with AD have them to a greater extent, especially in certain regions of the brain that are important in memory. There are likely to be significant age-related differences in the extent to which the presence of plaques and tangles are indicative of the presence of dementia.

NFTs are initially and most densely distributed in the medial aspect and in the pole of the temporal lobe; they affect the entorhinal cortex and the hippocampus most severely (however, Braak et al found that in sporadic AD, tauopathy may appear first in the lower brainstem rather than in the transentorhinal region (12)). As AD progresses, NFTs accumulate in many other cortical regions, beginning in high-order association regions and less frequently in the primary motor and sensory regions.

SPs also accumulate primarily in association cortices and in the hippocampus. Plaques and tangles have relatively discrete and stereotypical patterns of laminar distribution in the cerebral cortex, which indicate predominant involvement of corticocortical connections.

Although NFTs and SPs are characteristic of AD, they are not pathognomonic. NFTs are found in several other neurodegenerative disorders, including progressive supranuclear palsy and dementia pugilistica (chronic traumatic encephalopathy). SPs may occur in normal aging.

Therefore, the mere presence of these lesions is not sufficient to support the diagnosis of AD. These lesions must be present in sufficient numbers and in a characteristic topographic distribution to fulfill the current histopathologic criteria for AD. There is consensus that the presence of even low numbers of NFTs in the cerebral neocortex with concomitant SPs is characteristic of AD.

Some authorities believed that NFTs, when present in low densities and essentially confined to the hippocampus, were part of normal aging. However, the histologic stages for AD that Braak et al formulated include an early stage in which NFTs are present at a low density in the entorhinal and perirhinal (ie, transentorhinal) cortices (12). Therefore, even small numbers of NFTs in these areas of the medial temporal lobe may be abnormal.

4. Amyloid hypothesis versus tau hypothesis

A central but controversial issue in the pathogenesis of AD is the relationship between amyloid deposition and NFT formation. Evidence shows that abnormal amyloid metabolism plays a key pathogenic role. At high concentrations, the fibrillar form of A β has been shown to be neurotoxic to cultured neurons.

Cultured cortical and hippocampal neurons treated with A β protein exhibit changes characteristic of apoptosis (self-regulated cell destruction), including nuclear chromatin condensation, plasma membrane blebbing, and internucleosomal DNA fragmentation. The fibrillar form of A β has also been shown to alter the phosphorylation state of tau protein.

The identification of several point mutations within the APP gene in some patients with early-onset familial AD and the development of transgenic mice exhibiting cognitive changes and SPs also incriminate A β in AD. The apolipoprotein E (APOE) E4 allele, which has been linked with significantly increased risk for developing AD, may promote inability to suppress production of amyloid, increased production of amyloid, or impaired clearance of amyloid with collection outside of the neuron.

Autopsies have shown that patients with 1 or 2 copies of the APOE E4 allele tend to have more amyloid. Additional evidence comes from recent experimental data supporting the role of presenilins in A β metabolism, as well as findings of abnormal production of A β protein in presenilin-mutation familial AD.

Although very popular, the amyloid hypothesis is not uniformly accepted. On post-mortem analysis, amyloid plaques may be undetectable in the brains of patients who had severe AD but may be present in the brains of elderly patients who did not have dementia (13).

Dementia severity correlates better with the number of neocortical NFTs than with SPs. The tau protein stabilizes neuronal microtubules. Destabilization of the microtubular system is

speculated to disrupt the Golgi apparatus, in turn inducing abnormal protein processing and increasing production of A β . In addition, this destabilization may decrease axoplasmic flow, generating dystrophic neurites and contributing to synaptic loss.

4.1. Granulovacuolar degeneration and neuropil threats

Granulovacuolar degeneration occurs almost exclusively in the hippocampus. Neuropil threads are an array of dystrophic neurites diffusely distributed in the cortical neuropil, more or less independently of plaques and tangles. This lesion suggests neuropil alterations beyond those merely due to NFTs and SPs and indicates an even more widespread insult to the cortical circuitry than that visualized by studying only plaques and tangles.

4.2. Cholinergic neurotransmission and Alzheimer disease

The cholinergic system is involved in memory function, and cholinergic deficiency has been implicated in the cognitive decline and behavioral changes of AD. Activity of the synthetic enzyme choline acetyltransferase (CAT) and the catabolic enzyme acetylcholinesterase are significantly reduced in the cerebral cortex, hippocampus, and amygdala in patients with AD.

The nucleus basalis of Meynert and diagonal band of Broca provide the main cholinergic input to the hippocampus, amygdala, and neocortex, which are lost in patients with AD. Loss of cortical CAT and decline in acetylcholine synthesis in biopsy specimens have been found to correlate with cognitive impairment and reaction-time performance. Because cholinergic dysfunction may contribute to the symptoms of patients with AD, enhancing cholinergic neurotransmission constitutes a rational basis for symptomatic treatment.

4.3. Oxidative stress and damage

Oxidative damage occurs in AD. Studies have demonstrated that an increase in oxidative damage selectively occurs within the brain regions involved in regulating cognitive performance (14).

Oxidative damage potentially serves as an early event that then initiates the development of cognitive disturbances and pathological features observed in AD. A decline in protein synthesis capabilities occurs in the same brain regions that exhibit increased levels of oxidative damage in patients with mild cognitive impairment (MCI) and AD. Protein synthesis may be one of the earliest cellular processes disrupted by oxidative damage in AD (15).

Oxidative stress is believed to be a critical factor in normal aging and in neurodegenerative diseases such as Parkinson disease, amyotrophic lateral sclerosis, and AD.

The apoptotic pattern of cellular death seen in oxidative stress is similar to that produced by A β peptide exposure, and A β neurotoxicity is attenuated by antioxidants such as vitamin E. A β may induce toxicity by engaging several binding sites on the membrane surface.

Several investigators now believe that converging environmental and genetic risk factors trigger a pathophysiologic cascade that, over decades, leads to Alzheimer pathology and dementia.

The following risk factors for Alzheimer-type dementia have been identified: Advancing age; Family history; APOE 4 genotype; Obesity; Insulin resistance; Vascular factors; Dyslipidemia; Hypertension; Inflammatory markers; Down syndrome and Traumatic brain injury (16-19).

In addition, epidemiologic studies have suggested some possible risk factors (eg, aluminum (20,21), previous depression) and some protective factors (eg, education (22, 23), long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (24).

5. Genetics causes

Although most cases of AD are sporadic (ie, not inherited), familial forms of AD do exist. Autosomal dominant AD, which accounts for less than 5% of cases, is almost exclusively early onset AD; cases occur in at least 3 individuals in 2 or more generations, with 2 of the individuals being first-degree relatives (25).

Familial clustering represents approximately 15–25% of late-onset AD cases and most often involves late-onset AD. In familial clustering, at least 2 of the affected individuals are third-degree relatives or closer (25).

Mutations in the following genes unequivocally cause early-onset autosomal dominant AD:

The amyloid precursor protein (*APP*) gene on chromosome 21

The presenilin-1 (*PS1*) gene on chromosome 14

The presenilin-2 (*PS2*) gene on chromosome 1

Genetic alterations in AD and effects on APP metabolism.

Chromosome	Gene product	Age of onset	Effect
21	APP mutations	Early	Overproduction of A β
Trisomy C21	APP overproduction	Early	Overproduction of A β
14	Presenilin 1 mutations	Early	Increased production of A β (1-42)
1	Presenilin 2 mutations	early	Increased production of A β (1-42)
19	Apolipoprotein epsilon 4 allele (polymorphism)	late	Increased deposit of A β plaques and vascular deposits; earlier onset of AD

All 3 of these genes lead to a relative excess in the production of the stickier 42-amino acid form of the A β peptide over the less sticky 40-amino-acid form.

This beta-pleated peptide is postulated to have neurotoxic properties and to lead to a cascade of events (as yet incompletely understood) that results in neuronal death, synapse loss, and the formation of NFTs and SPs, among other lesions. Nonetheless, the mutations that have been found to date account for less than half of all cases of early-onset AD.

Other than the apolipoprotein E epsilon 4 (APOE E4) genotype, no polymorphisms in other genes have been consistently found to be associated with late-onset AD. However, genome-wide association studies have identified the following additional susceptibility loci (26).

6. APP mutations

The observation that patients with Down syndrome (trisomy 21) develop cognitive deterioration and typical pathological features of AD by middle age led to the discovery of the *APP* gene on chromosome 21. Simultaneously, a locus segregating with a minority of early-onset familial AD kindreds was mapped to this chromosome, in the same region as the *APP* gene.

Subsequently, several missense mutations within the *APP* gene that resulted in amino acid substitutions in APP were identified in these familial AD kindreds. Such mutations appear to alter the previously described proteolytic processing of APP, generating amyloidogenic forms of A β .

Skin fibroblasts from individuals carrying *APP* mutations produce increased A β 42/43. Increased plasma concentration of A β 42/43 is also seen in these patients, regardless of age, sex, or clinical status. Interestingly, some patients with sporadic AD may exhibit similar elevations of plasma A β 42/43.

7. PS1 and PS2 mutations

Approximately 50-70% of early-onset autosomal-dominant AD cases appear to be associated with a locus (AD3) mapped by genetic linkage to the long arm of chromosome 14 (14q24.3). Numerous missense mutations have been identified on a strong candidate gene, called *PS1*.

At the same time, another autosomal dominant locus responsible for early-onset AD was localized to chromosome 1. Two mutations were identified on the candidate gene, designated *PS2*. The physiological role of presenilins and the pathogenic effects of their mutations are not yet well understood.

7.1. APOE

The gene encoding the cholesterol-carrying apolipoprotein E (*APOE*) on chromosome 19 has been linked to increased risk for AD, principally late-onset but also some early-onset cases. The gene is inherited as an autosomal codominant trait with 3 alleles. The APOE E2 allele,

the least prevalent of the 3 common APOE alleles, is associated with the lowest risk of developing AD (27), with a lower rate of annual hippocampal atrophy and higher cerebrospinal fluid A β and lower phosphotau, suggesting less AD pathology (28).

The E3 allele confers intermediate risk of developing AD, with less risk than the E4 allele. The E3 allele, which is more common than the E2 allele, may protect tau from hyperphosphorylation, and the E2 allele's effect on tau phosphorylation is complex.

APOE E4 gene "dose" is correlated with increased risk and earlier onset of AD (29). Persons with 2 copies of the APOE E4 allele (4/4 genotype) have a significantly greater risk of developing AD than persons with other APOE subtypes. Mean age at onset is significantly lower in the presence of 2 APOE E4 copies. A collaborative study has suggested that APOE E4 exerts its maximal effect before the age of 70 years.

Many APOE E4 carriers do not develop AD, and many patients with AD do not have this allele. Therefore, the presence of an APOE E4 allele does not secure the diagnosis of AD, but instead, the APOE E4 allele acts as a biological risk factor for the disease, especially in those younger than 70 years.

8. Treatment of Alzheimer's disease – From medical chemistry to plants

The worldwide population and especially the western and U.S. population is getting older, and as it ages, AD is becoming an increasingly bigger concern. Within the next 50 years, the incidence of Alzheimer's is expected to quadruple, affecting one in 45 Americans.

Today, there is still no cure for Alzheimer's. People with the disease progressively lose memory and the ability to function as Alzheimer's advances.

Several different types of medications are used to treat the memory loss, behavior changes, sleep problems, and other symptoms of AD. These medications won't stop the disease, but they can slow down the symptoms for a few months or even years. All of these medications can have side effects, which can be even more pronounced in the elderly.

Early diagnosis and treatment allows AD patients to maintain the highest levels of cognitive and functional ability possible.

Today main pharmacological treatment of AD is Cholinesterase inhibitors (ChEIs), and mental exercises are used in an attempt to prevent or delay the deterioration of cognition in patients with AD. Here, we will try to shed lights on the important available pharmacological treatments and complementary therapies such as Herbal medicine utilized on the treatment of AD:

9.1. Pharmacological treatment

A. Cholinesterase inhibition

Numerous lines of evidence suggest that cholinergic systems that modulate information processing in the hippocampus and neocortex are impaired early in the course of AD. These

observations have suggested that some of the clinical manifestations of AD are due to loss of cholinergic innervation to the cerebral cortex.

Centrally acting ChEIs prevent the breakdown of acetylcholine. Four such agents have been approved by the FDA for the treatment of AD, as follows:

Tacrine

Donepezil (Aricept, Aricept ODT)

Rivastigmine (Exelon, Exelon Patch)

Galantamine (Razadyne, Razadyne ER)

Of note, tacrine has potential hepatotoxicity and hence requires frequent blood monitoring. Since the other ChEIs have become available, tacrine has rarely been prescribed.

All ChEIs have shown modest benefit on measures of cognitive function and activities of daily living. Patients on ChEIs have shown slower declines on cognitive and functional measures than patients on placebo. However, ChEIs do not address the underlying cause of the degeneration of cholinergic neurons, which continues during the disease. The ChEIs may also alleviate the noncognitive manifestations of AD, such as agitation, wandering, and socially inappropriate behavior (30).

Although the usefulness of ChEIs was originally expected to be limited to the early and intermediate stages of AD (because the cholinergic deficit becomes more severe later in disease and because fewer intact cholinergic synapses are present), they are also helpful in advanced disease (31). ChEIs are also helpful in patients with AD with concomitant infarcts and in patients with dementia with Lewy bodies. Frequently, AD and dementia with Lewy bodies occur in the same patient; this is sometimes called the Lewy body variant of AD.

The ChEIs share a common profile of adverse effects, the most frequent of which are nausea, vomiting, diarrhea, and dizziness. These are typically dose related and can be mitigated with slow up-titration to the desired maintenance dose. In addition, gastrointestinal side effects may be reduced by using the transdermal patch rather than the oral form of the drug. As antimuscarinic drugs are used for the treatment of incontinence, logically, ChEIs might exacerbate incontinence. One brief report has supported this hypothesis (32).

ChEIs prescribed to treat dementia can provoke symptomatic bradycardia and syncope and precipitate fall-related injuries, including hip fracture. In a study of older adults with dementia who were taking cholinesterase inhibitors, hospital visits for syncope were found to be more frequent in patients receiving ChEIs than in control patients (31.5 vs 18.6 events per 1000 person-years (33)). Other syncope-related events, including hospital visits for bradycardia, permanent pacemaker insertion, and hip fracture, were also found to be more common in patients receiving cholinesterase inhibitors. ChEI use in older adults with dementia is associated with increased risk of syncope-related events; these risks must be weighed against the benefits of taking ChEIs (33).

Anecdotal reports exist of acute cognitive and behavioral decline associated with the abrupt termination of ChEIs. In several of these cases, restarting the ChEI did not lead to substantial

improvement. These reports have implications concerning the best practice when switching a patient from one ChEI to another in this class. Reasons for switching might include undesirable side effects or an apparent lack of efficacy. Nonetheless, no published data are available to help clinicians know when it would be helpful to switch to another ChEI.

The common practice of tapering a patient off one CNS-active medication before starting a new one should not be followed when changing ChEIs. For example, a patient who was taking 10 mg of donepezil should be started the next day on galantamine at a dose of at least 8 mg/day and possibly 16 mg/day. No current evidence supports the use of more than 1 ChEI at a time. Centrally acting anticholinergic medications should be avoided.

It is not uncommon for patients to receive both ChEIs and anticholinergic agents, which counteract each other. Medications with anticholinergic effects, such as diphenhydramine, tricyclic antidepressants (eg, amitriptyline, nortriptyline), and oxybutynin (commonly used for bladder spasticity), can cause cognitive dysfunction. Therefore, a careful listing of the patient's medications is important so that the physician can reduce the doses of, or ideally eliminate, all centrally acting anticholinergic agents.

Cholinesterase inhibitors (ChEIs) are used to palliate cholinergic deficiency. All 4 currently approved ChEIs (ie, tacrine, donepezil, rivastigmine, galantamine) inhibit acetylcholinesterase (AChE) at the synapse (specific cholinesterase). Tacrine was the first agent that was approved for AD, but because of its potential to cause hepatotoxicity, it is now rarely used.

Tacrine and rivastigmine also inhibit butyrylcholinesterase (BuChE). Although BuChE levels may be increased in AD, it is not clear that rivastigmine and tacrine have greater clinical efficacy than donepezil and galantamine.

Galantamine has a different second mechanism of action; it is also a presynaptic nicotinic modulator. No data exist to indicate that this second mechanism is of clinical importance.

Donepezil (Aricept, Aricept ODT)

Donepezil is indicated for the treatment of dementia of the Alzheimer type. Donepezil has shown efficacy in patients with mild to moderate AD, as well as moderate to severe AD. It selectively inhibits acetylcholinesterase, the enzyme responsible for the destruction of acetylcholine, and improves the availability of acetylcholine. Donepezil's long half-life provides a long duration of drug availability for binding at the receptor sites. There is no evidence to suggest that the underlying disease process of dementia is affected by administration of donepezil.

Dosing recommendations for mild to moderate AD are 5-10 mg given once daily. Patients with moderate to severe AD can be given 10 or 23 mg once daily.

Rivastigmine (Exelon, Exelon Patch)

Rivastigmine is indicated for the treatment of mild to moderate dementia of the Alzheimer type. Initial dosing recommendations are 1.5 mg given twice daily, with a maximum dose of

12 mg/day. Rivastigmine is a potent, selective inhibitor of brain AChE and BChE. Rivastigmine is considered a pseudo-irreversible inhibitor of AChE.

While the precise mechanism of rivastigmine's action is unknown, it is postulated to exert its therapeutic effect by enhancing cholinergic function. This is accomplished by increasing the concentration of acetylcholine through reversible inhibition of its hydrolysis by cholinesterase.

Galantamine (Razadyne, Razadyne ER)

Galantamine is indicated for the treatment of mild to moderate dementia of the Alzheimer type. It enhances central cholinergic function and likely inhibits AChE. There is no evidence that galantamine alters the course of the underlying dementing process. The dosing recommendation for the immediate-release formulation is 4 mg twice daily. The extended-release formulation is given at a dose of 8 mg once daily. The maintenance dose after dose titration is 16-24 mg/day.

Tacrine

Tacrine was the first agent approved for AD. It is indicated in patients with mild to moderate dementia. It is associated with hepatotoxicity and is no longer commonly used. Tacrine inhibits AChE, the enzyme responsible for the destruction of acetylcholine, and improves the availability of acetylcholine. Tacrine inhibits both AChE and BChE; however, it is more selective for AChE.

N-Methyl-D-Aspartate Antagonists

The only drug in the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist class that is approved by the US Food and Drug Administration is memantine. This agent may be used alone or in combination with AChE inhibitors.

Memantine (Namenda, Namenda XR)

Namenda is approved for the treatment of moderate to severe dementia in patients with AD. The initial dose for the immediate-release formulation is 5 mg once daily, and it can be titrated to a maximum dose of 20 mg/day. The initial dose for the extended-release formulation is 7 mg once daily, and it can be titrated to a maximum dose of 28 mg/day. Side effects include dizziness, confusion, headache, constipation, nausea, and agitation.

B. Treatment of moderate to severe disease

The partial *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist memantine (Namenda, Namenda XR) is believed to work by improving the signal-to-noise ratio of glutamatergic transmission

at the NMDA receptor. Blockade of NMDA receptors by memantine is thought to slow the intracellular calcium accumulation and thereby help prevent further nerve damage. This agent is approved by the FDA for treating moderate and severe AD.

Several studies have demonstrated that memantine can be safely used in combination with ChEIs. The combination of memantine with a ChEI has been shown to significantly delay institutionalization in AD patients (34). Studies suggest that the use of memantine with donepezil affects cognition in moderate to severe AD (35) but not in mild to moderate AD (36, 37). Dizziness, headache, and confusion are some of the most common side effects of memantine.

A variety of behavioral and pharmacologic interventions can alleviate clinical manifestations of AD, such as anxiety, agitation, depression, and psychotic behavior. The effectiveness of such interventions ranges from modest and temporary to excellent and prolonged. No specific agent or dose of individual agents is unanimously accepted for the wide array of clinical manifestations. At present, the FDA has not approved any psychotropic agent for the treatment of AD.

C. Antidepressants and mood modulators

- Antidepressants, such as citalopram (Celexa), fluoxetine (Prozac), paroxetine (Paxil), and sertraline (Zoloft) treat irritability and mood.
- Anxiolytics, such as lorazepam (Ativan) and oxazepam (Serax) treat anxiety and restlessness.
- Antipsychotic medications, such as aripiprazole (abilify), clozapine (Clozaril), haloperidol (Haldol), and olanzapine (Zyprexa) treat hallucinations, delusions, agitation, and aggression.

Antidepressants have an important role in the treatment of mood disorders in patients with AD. Depression is observed in more than 30% of patients with AD, and it frequently begins before AD is clinically diagnosed. Therefore, palliation of this frequent comorbid condition may improve cognitive and noncognitive performance.

Nyth found citalopram to be beneficial in mood and other neuropsychiatric symptoms in patients in the moderate stage of AD (38). Because citalopram can cause dose-dependent increases in the QT interval, the FDA recommends using a maximum of 40 mg a day and considering 20 mg a day in the elderly (39).

Weintraub et al (40) and Petracca et al (41) found sertraline and fluoxetine to have no short- or long-term benefit in mood over placebo. Similarly, Banerjee et al found that treatment of depression with sertraline or mirtazapine provided no benefit compared with placebo and increased the risk of adverse events (42).

Other mood modulators, such as valproic acid, can be helpful for the treatment of disruptive behaviors and outbursts of anger, which patients with moderately advanced or advanced stages of AD may have.

Results of several studies indicate that anticonvulsants (eg. gabapentin, valproic acid) may have a role in the treatment of behavioral problems in patients with Alzheimer disease. However, a trial of 313 patients with moderate AD found that 24 months of treatment with valproate did not delay emergence of agitation or psychosis, did not slow cognitive or functional decline, and was associated. A variety of experimental therapies have been proposed for AD. These include anti-amyloid therapy, reversal of excess tau phosphorylation, estrogen therapy, vitamin E therapy, and free-radical scavenger therapy. Studies of these therapies have yielded mostly disappointing results.

In the past 10 years, numerous anti-amyloid therapy studies have been conducted to decrease toxic amyloid fragments in the brain, including studies of the following:

- Vaccination with amyloid species
- Administration of monoclonal anti-amyloid antibodies
- Administration of intravenous immune globulin that may contain amyloid-binding antibodies
- Selective amyloid-lowering agents
- Chelating agents to prevent amyloid polymerization
- Brain shunting to improve removal of amyloid
- Beta-secretase inhibitors to prevent generation of the A-beta amyloid fragment

To date, no phase III study of anti-amyloid therapies has shown a combination of acceptable efficacy and side effects.

Growing awareness that tau is a central player in AD pathogenesis has suggested that this protein may offer an avenue for therapeutic intervention. Studies are ongoing with agents that may prevent or reverse excess tau phosphorylation and thereby diminish formation of neurofibrillary tangles (43).

Free-radical scavenger therapy has also attracted attention, because excess levels of free radicals in the brain are neurotoxic. Nonetheless, no study has demonstrated efficacy of free-radical scavengers in the treatment of the cognitive symptoms of AD.

Various studies indicate that oxidative stress may be a part of the pathogenesis of AD. In the AD, high-dose vitamin E (2000 units per day of alpha-tocopherol) for 2 years slowed the progression of disease in patients with moderate AD (44). This benefit presumably resulted from the antioxidant effects of vitamin E.

Subsequent studies, however, have suggested that vitamin E supplementation may increase risk of adverse cardiovascular outcomes. Therefore, use of vitamin E is not currently recommended.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) has been used to identify therapeutic targets in AD and to monitor the effects of pharmacologic agents, and both TMS and transcranial direct current stimulation are being explored for a possible therapeutic role in AD. However, evidence of therapeutic benefit from these modalities is highly preliminary (45).

10. Herbal medicine is the bridge between complementary therapies & conventional treatment

In all cultures, the origins of herbal medicine are lost in the mists of time. There is little doubt that humans used herbs for healing well before anything could be written about them. At some point in an advancing culture, written documents become the repository for knowledge that had been passed on from one generation to the next. Among the earliest such documents are those describing the religious beliefs of the people and those describing the medical practices. Medical foods are dietary supplements intended to compensate specific nutritional problems caused by a disease or condition.

Effective pharmacological drugs for treating AD are still to be discovered. Current western pharmacological approaches against neurodegeneration in dementia develop symptom-relieving and disease-modifying drugs. Current integrative and holistic approaches of Chinese medicine to discovering drugs for neurodegeneration in dementia include (1) single molecules from the herbs, (2) standardized extracts from a single herb, and (3) herbal formula with definite composition. At present, acetylcholinesterase inhibitors (AChEI) are the first group of drugs approved by the FDA to treat mild to moderate Alzheimer's disease. Most of these drugs such as huperzine and galanthamine are originally isolated from plants. However, AChE inhibitors have limited success as they only improve memory in mild dementia but cannot stop the process of neurodegeneration; while memantine possesses neuroprotective effects only with a little ability in memory enhancement. There has been a major rush among neuroscience research institutions and pharmaceutical firms worldwide to search for safer and more effective therapeutic agents for AD.

However, mounting evidence obtained *in vitro* and *in vivo*, suggests that various traditionally used plants significantly affect key metabolic alterations culminating in AD-typical neurodegeneration.

Beside synthetic drugs, a variety of AD related medicine originates from traditionally used plants. In this respect, *Ginkgo biloba* and galantamine represent the most famous cases.

Indeed, the majority of recent reports on plants with traditional uses and activities relevant for AD originate from the traditional Chinese and Oriental Medicine, as well as from Kampo Ayurveda and Mediterranean traditional knowledge.

11. *Ginkgo Biloba* – From traditional Chinese medicine to a standardized drug

Originally, *Ginkgo biloba* (Coniferae) has been traditionally used for respiratory disorders in China and to improve memory loss associated with blood circulation abnormalities in Iran. This herb has been subjected to numerous investigations regarding its potential in cognitive disorders. Standardized extracts, particularly EGb 761, derived from the plants' leaves are successfully used as herbal drug for the improvement of cognitive and memory impairment. EGb 761 represents a prototype of plant extracts for attenuating Central Nervous System

disorders, due to the fact that both flavonoids and terpenic lactones, which are partly also present in numerous other plant extracts, have been identified as the active principles in *Ginkgo* extracts as well as the ample experimental evidence on EGb 761's protective efficiency *in vitro* and *in vivo*. The potential of EGb 761 to attenuate the cytotoxic effects of Alzheimer's related neurotoxic amyloid peptides when added to the culture medium was demonstrated not only in neuronal-like cell lines but also primary neurons, though with different efficiency. The impact of *Ginkgo* extract has been largely attributed to its antioxidant activity. The effects of oxidative stress were reduced in lymphocytes and brain cells derived of EGb 761-treated AD-transgenic and non-transgenic mice. Recent data, however, indicate that *Ginkgo biloba* extract-761 (Gbe-761) also affects the production of neurotoxic beta-amyloid peptides (A β), for example, by up-regulating α -secretase activity both in cells and animals.

We speculate that metabolic alterations, mediated by vasodilatory and tropic effects of EGb 761, might be responsible for this finding.

Ginkgo biloba extract (Gbe) and two ingredients, bilobalide and ginkgolide B, are presented to the CSWG as part of a review of botanicals being used as dietary supplements in the United States. (1 of 3 adults in the United States is now taking dietary supplements). Sweeping deregulation of botanicals now permits GBE to be sold as a dietary supplement to a willing public eager to "improve brain functioning" or "promote radical scavenging activity."

Gbe is a well defined product, and it or its active ingredients, the ginkgolides, especially ginkgolide B, and bilobalide, has clearly demonstrated biological activity. It can be consumed in rather large doses for an extended period of time. Under the Dietary Supplement Health and Education Act of 1994, Gbe can be sold legally if it is not labeled or accompanied by any therapeutic or health claims. Herbal remedies can be labeled with descriptions of their role in affecting physiological structure or function, but must be labeled with a disclaimer that the product has not been evaluated by the FDA for cure, prevention, or treatment of a disease.

12. Standardized ingredients of Gbe

The extract utilized in medicine is standardized in a multi-step procedure designed to concentrate the desired active principles from the plant. These extracts contain approximately 24% flavone glycosides (primarily composed of quercetin, kaempferol, and isorhamnetin) and 6% terpene lactones (2.8-3.4% ginkgolides A, B, and C, and 2.6-3.2% bilobalide). Ginkgolide B accounts for about 0.8% of the total extract and bilobalide accounts for about 3% of the extract. Other constituents include proanthocyanadins, glucose, rhamnose, organic acids, D-glucaric acid and ginkgolic acid (at most 5 ppm ginkgolic acids). Much of the curative properties of Gbe are due to the activities of these flavonoids.

Human Exposure: There is potential for ingestion of Gbe to a widespread consumer population, since this product is readily available without prescription at a cost highly

competitive with prescription medications. The recommended dose of Gbe is 120 to 160 mg daily for persons with intermittent claudication and 240 mg daily for cerebrovascular insufficiency, early stage Alzheimer's disease, resistant depression, and impotence.

13. Galantamine

Galantamine is an alkaloid known from several members of the *Amaryllis* family (Amaryllidaceae), and the idea for developing a medical product for AD from these species seems to be based on the local use of one of these species in a remote part of Europe. It has become an important therapeutic options used to slow down the process of neurological degeneration in AD. Its development from little known observational studies in the Caucasus Mountains (Southern Russia), to the use of this drug in Eastern European countries (esp. Bulgaria) in the treatment of poliomyelitis and ultimately to the recent introduction onto Western markets in the treatment of AD. Galantamine was first isolated from snowdrop (*Galanthus* spp.) but today it is obtained from *Narcissus* spp. and *Leucojum* spp. as well as synthetically. According to unconfirmed reports, in the 1950s, a Bulgarian pharmacologist noticed the use of the common snowdrop growing in the wild by people who were rubbing it on their foreheads to ease nerve pain. Also, some of the earlier publications indicate the extensive use of snowdrop in Eastern Europe, such as Romania, Ukraine, the Balkan Peninsula, and in the Eastern Mediterranean countries. However, Mashkovsky and Kruglikova-Lvov published the first work that establishes the acetylcholine esterase inhibiting properties of galantamine isolated from *Galanthus woronowii*. Poliomyelitis was one of the first indications for galantamine, especially in the Eastern and Central European, since the compound enhances nerve impulse transmission at the synapse. Studies indicating blood–brain barrier penetration of the alkaloid pioneer the development of CNS-related indications. Based on the knowledge of galantamine in both the peripheral and central nervous system, many countries in Eastern Europe used it as an acknowledged treatment in *Myasthenia gravis* and muscular dystrophy, residual poliomyelitis paralysis symptoms, trigeminal neurologica, and other forms of neuritis. A crucial step for the success of galantamine as a medicine against AD was based on the synthesis developed in the mid-1990s. The scientific rationale for using cholinesterase inhibitors in the management of AD is based on the cholinergic hypothesis. Impairment of the central cholinergic system represents one hallmark of AD, which is characterized by loss of cholinergic neurons in the forebrain and a marked decrease in the activity of choline acetyltransferase. Overall, galantamine represents an example for the successful ethnobotany-driven development of a natural product into a clinically important drug.

In the last years, focus on AD drug discovery is shifting away from AChE inhibitors and a large number of other targets are currently being explored.

Ginseng products are popularly referred to as “adaptogen,” which connotes that these products purportedly increase to physical, chemical, and biological stress and builds up general vitality, including physical and mental capacity for work. *Panax ginseng* roots are traditionally taken orally as adaptogens, aphrodisiacs, nourishing stimulants, and in the

treatment of sexual dysfunction in men. The fresh root, can be directly chewed, or soaked in various wines for a period of time before drinking or chewing. Ginseng is most often available either in whole or sliced dried form. However, usually ginseng is used at subclinical doses for a short period and as such; it does not produce measurable medicinal effects. *Panax notoginseng* is widely used in traditional Chinese medicine (TCM) to improve learning and memory. Moreover, protective actions against cerebral ischemia, beneficial effects on the cardiovascular system, and haemostatic, antioxidant, hypolipidemic, hepatoprotective, renoprotective, and estrogen-like activities.

14. *Galanthus woronowii* (snowdrop-Galantamine)

The delicate white flower and the Bulb of *Galanthus woronowii*



Figure 3. About this species

A snowdrop native to Turkey, Russia and Georgia, *Galanthus woronowii* was named in honour of the Russian botanist and plant collector Georg Woronow (1874–1931). It is popular in cultivation in Europe, and valued for its wide, green, shiny leaves, which provide good ground-cover and contrast with the leaves of the commonly grown snowdrop *G. nivalis*. *Galanthus woronowii* occurs from northeastern Turkey to the western and central Caucasus (Georgia and Russia). It is primarily found around the eastern Black Sea coast in the ancient provinces of Colchis and Lazistan (the Euxine Province). It occurs at 70–1,400 metres above sea level, in stony and rocky spots (on calcareous rocks, in gorges, on stony slopes and on scree), on river banks, in scrub and at forest margins, and sometimes as an epiphyte or on fallen tree trunks, rooting in moss (46-48).

15. Cannabinoid therapy

The scientific literature indicates that cannabinoid therapy may provide symptomatic relief to patients afflicted with AD while also moderating the progression of the disease.

The intracerebroventricular administration of the synthetic cannabinoid prevented cognitive impairment and decreased neurotoxicity in rats injected with amyloid-beta peptide (49).

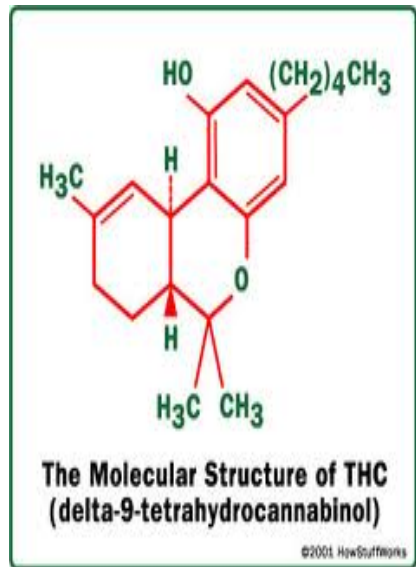
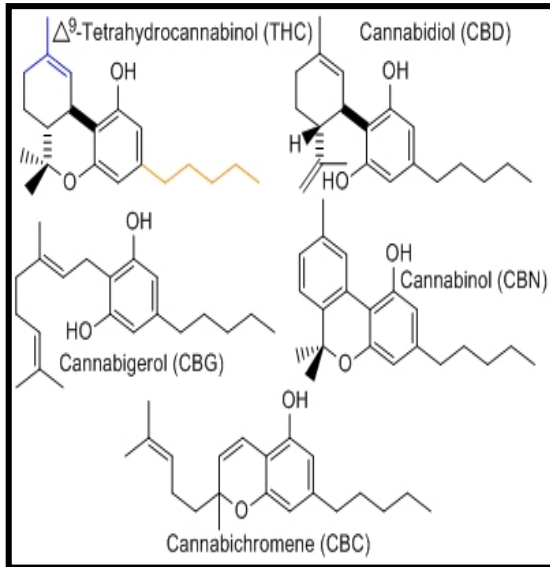
Additional synthetic cannabinoids were also found to reduce the inflammation associated with AD in human brain tissue in culture. In the results of Ramirez et al. 2005 indicate that cannabinoids succeed in preventing the neurodegenerative process occurring in the AD,"(50). Follow up studies by investigators demonstrated that the administration of the nonpsychotropic plant cannabinoid cannabidiol (CBD) also mitigated memory loss in a mouse model of the disease (51). Investigators at the Scripps Research Institute in California in 2006 reported that THC (Tetrahydrocannabinol (THC) is the active chemical in cannabis and is one of the oldest hallucinogenic drugs known) inhibits the enzyme responsible for the aggregation of amyloid plaque – the primary marker for AD – in a manner "considerably superior" to approved Alzheimer's drugs such as donepezil and tacrine. The investigators's results provide a mechanism whereby the THC molecule can directly impact AD pathology," researchers concluded. "THC and its analogues may provide an improved therapeutic option for AD by simultaneously treating both the symptoms and the progression of the disease (52).

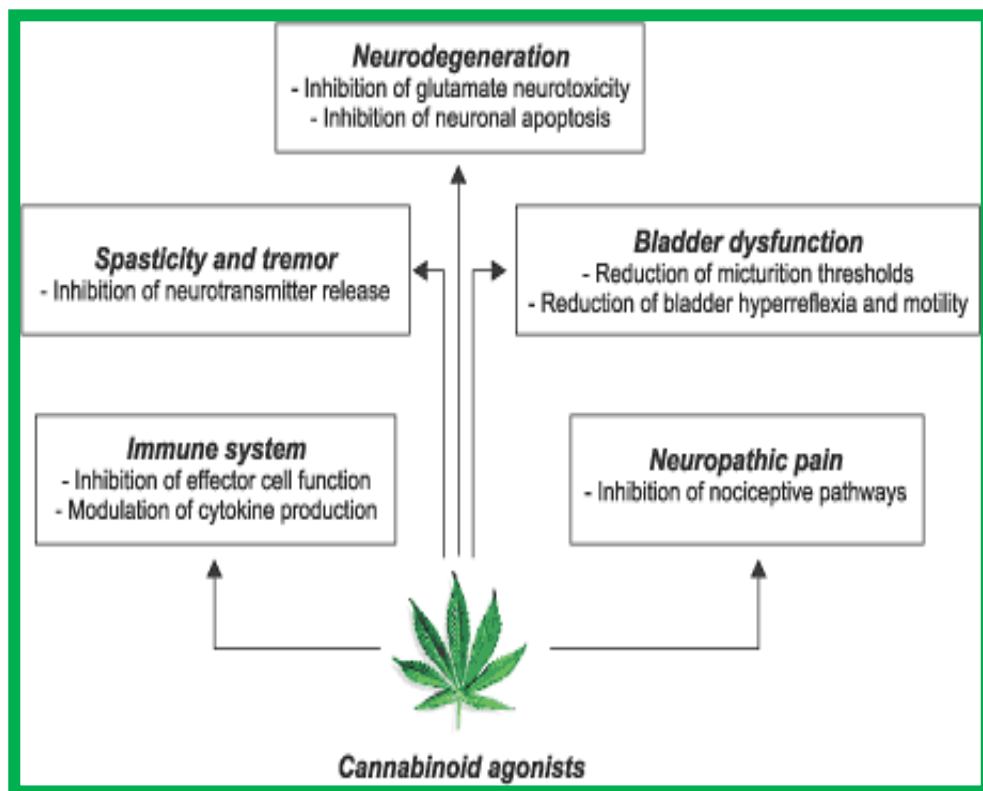
More recently, investigators at Ohio State University, reported that older rats administered daily doses of synthetic cannabinoid [WIN 55,212-2 ($C_{27}H_{26}N_2O_3 \cdot CH_3SO_3H$)] for a period of three weeks performed significantly better than non-treated controls on a water-maze memory test. Marchalant et al. 2007, reported that rats treated with the compound experienced a 50 percent improvement in memory and a 40 to 50 percent reduction in inflammation compared to controls (53).

Previous preclinical studies have demonstrated that cannabinoids can prevent cell death by anti-oxidation. Some experts believe that cannabinoids' neuroprotective properties could also play a role in moderating AD (54). Campbell and Gowran. 2007, reported that "Cannabinoids offer a multi-faceted approach for the treatment of AD by providing neuroprotection and reducing neuroinflammation, whilst simultaneously supporting the brain's intrinsic repair mechanisms by augmenting neurotrophin expression and enhancing neurogenesis. Manipulation of the cannabinoid pathway offers a pharmacological approach for the treatment of AD that may be efficacious than current treatment regimens (55).

In addition to potentially modifying the progression of AD, clinical trials also indicate that cannabinoid therapy can reduce agitation and stimulate weight gain in patients with the disease. Most recently, investigators at Berlin University (2006), reported that the daily administration of 2.5 mg of synthetic THC over a two-week period reduced nocturnal motor activity and agitation in AD patients in an open-label pilot study (56).

Clinical data presented at the 2003 annual meeting of the International Psychogeriatric Association previously reported that the oral administration of up to 10 mg of synthetic THC reduced agitation and stimulated weight gain in late-stage Alzheimer's patients in an open-label clinical trial (57). Improved weight gain and a decrease in negative feelings among AD patients administered cannabinoids were previously reported by Volicer et al. 1997 (58).





16. Curcumin (diferuloylmethane)

Curcumin (diferuloylmethane), a polyphenol compound responsible for the bright yellow color of turmeric, is believed to be the principal pharmacological agent. It is prepared from the roots of *Curcuma longa* (59). In addition to curcumin, turmeric contains the curcuminoids atlantone, bisdemethoxycurcumin, demethoxycurcumin, diaryl heptanoids, and tumerone. Turmeric also contains sesquiterpenoids and the constituent ar-tumerone (60). Other constituents include sugars, resins, proteins, vitamins, and minerals (including iron and potassium).

Due to various effects of curcumin, such as decreased Beta-amyloid plaques, delayed degradation of neurons, metal-chelation, anti-inflammatory, antioxidant and decreased microglia formation, the overall memory in patients with AD has improved (61).

Researchers found that curcumin may help the macrophages to clear the amyloid plaques found in Alzheimer's disease. Macrophages play an important role in the immune system. They help the body to fight against foreign proteins and then effectively clear them. Curcumin was treated with macrophages in blood taken from nine volunteers: six AD patients and three healthy controls. Beta amyloid was then introduced. The AD patients,

whose macrophages were treated with curcumin, when compared with patients whose macrophages were not treated with curcumin, showed an improved uptake and ingestion of the plaques. Thus, curcumin may support the immune system to clear the amyloid protein (61,62).

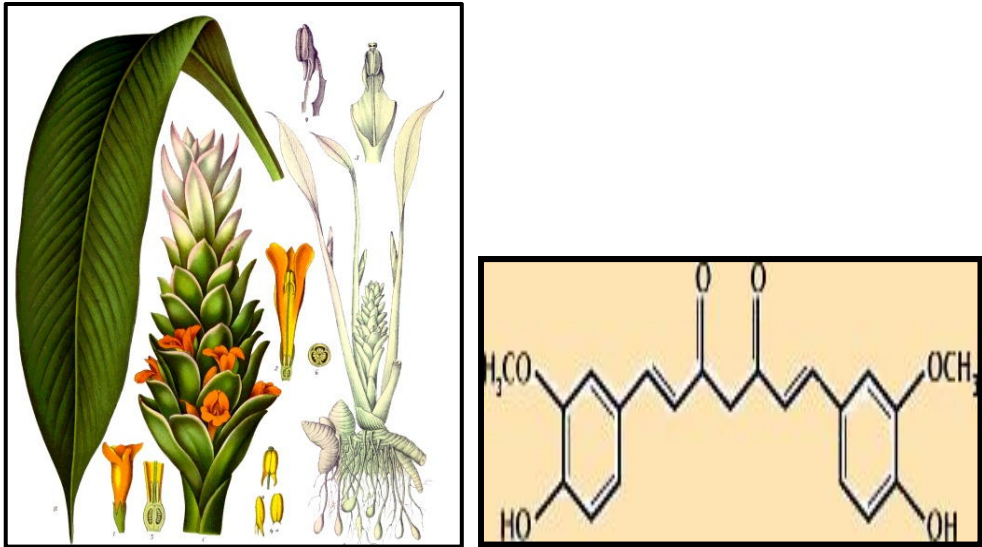


Figure 4. Curcumin (diferuloylmethane).

In addition, Curcumin has powerful antioxidant and anti-inflammatory properties; according to the scientists, these properties believe help ease Alzheimer's symptoms caused by oxidation and inflammation (63). It is well known that $A\beta$ induced oxidative stress which is a well-established pathway of neuronal cell death in AD (64). Three curcuminoids from turmeric (*Curcuma longa* L.), including curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin, were found to protect PC12 rat pheochromocytoma and normal human umbilical vein endothelial (HUVEC) cells from beta A(1-42) insult. These compounds may protect the cells from beta A(1-42) insult through antioxidant pathways. Other animal studies of AD also suggest that curcumin may reduce levels of amyloid and oxidized proteins and prevent cognitive deficits (65). One alternative mechanism of action for these effects suggested by Baum et al (65), is metal chelation, which may reduce amyloid aggregation or oxidative neurotoxicity. Since curcumin more readily binds the redox-active metals and than the redox-inactive, curcumin might exert a net protective effect against beta toxicity or might suppress inflammatory damage by preventing metal induction of NF-kappaB. Mouse studies that evaluated the effects of dietary curcumin on inflammation, oxidative damage, and plaque pathology demonstrated that both low and high doses of curcumin significantly lowered oxidized proteins and interleukin-1beta, which is a proinflammatory cytokine elevated in the brains of these mice (66). Low-dose but not high-dose curcumin treatment has been shown to reduce the astrocytic marker GFAP and

significantly decrease insoluble (A β), soluble Abeta, and plaque burden by 43-50%. However, levels of amyloid precursor (APP) in the membrane fraction were not reduced.

17. Huperzine A (Qian Ceng Ta)

Huperzine A, shows promise for enhancing memory and protecting cognitive functions and may improve cognition in AD.

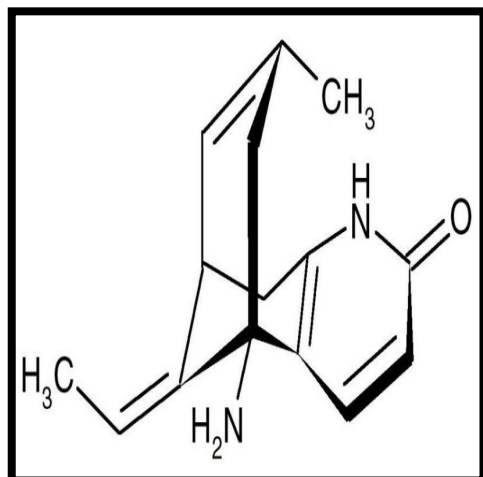
Huperzine-A is a new supplement derived from an ancient traditional Chinese herbal medicine that offers hope to those suffering from AD and other age-related mental conditions (67).

Existing evidence suggests that patients with AD who have taken *Huperzine A* have improved general cognitive function, global clinical status, functional performance and reduced behavioural disturbance compared to patients taking placebos. In addition to benefiting patients suffering from Alzheimer's, Huperzine's memory-enhancing properties suggest that it may be an effective agent for improving memory and learning in healthy humans as well. Huperzine A is a natural compound derived from an ancient Chinese remedy, *Qian Ceng Ta*. This traditional herbal medicine was prepared from *Huperzia serrata*, a clubmoss that grows on the ground in damp forests and rock crevices. Brewed as an herbal tea, *Qian Ceng Ta* has been used in China to treat fever, inflammation, and irregular menstruation, and has been used as a diuretic.

In the late 1980's, researchers in China discovered that a purified alkaloid extracted from *Huperzia*, Huperzine A, was a potent, reversible inhibitor of acetylcholinesterase (AChE). Huperzine A readily crosses the blood-brain barrier to prevent acetylcholinesterase (AChE) from destroying acetylcholine. Indeed, part of the damage involved in AD is a loss of acetylcholine-containing neurons in the basal forebrain. This suggests that drugs that could inhibit cholinesterase, which breaks down acetylcholine, could increase the ability of remaining cholinergic neurons. Scientists know that Huperzine A can block acetylcholinesterase and that it can work both in the peripheral and central nervous systems (68).

Scientists had previously learned that AChE inhibitors such as tacrine and donepezil worked by sliding into the AChE molecule to "jam up" its molecular machinery and impair its ability to degrade acetylcholine (69,70).

In summary, Huperzine A is rapidly absorbed when taken orally, and possesses a very slow rate of dissociation from the enzyme and a longer duration of action. Studies in rodents show that AChE remains inhibited by 33% after 6 hours. Huperzine A has a strong specificity for AChE, and is exceptionally well-suited to its new role, fitting into the active sites of acetylcholinesterase much like a key slipping into a lock. "Hup-A appears to bind more tightly and specifically to acetylcholinesterase than the other AChE inhibitors". This makes it a promising agent for treating various forms of dementia including AD (71-73).



18. Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) - used as Aromatherapy

Aromatherapy uses essential oils from plants, either applied in a *lotion and absorbed by the skin or inhaled and absorbed into the lungs and nasal passages*, to improve physical and mental health. Aromatic oils from plants have been used for over 5,000 years: To protect against stroke and other neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Lou Gehrig's disease. Rosemary contains carnosic acid, a powerful antioxidant, which helps to fight off free radicals in the brain. Carnosic acid stimulates the synthesis of Nerve Growth Factor (NGF) which may help prevent nerve cell deterioration in Alzheimer's (74). *Rosmarinus officinalis* is a woody evergreen native to the Mediterranean and a universal symbol of remembrance used to honor those who have passed on. The tradition of laying sprigs of rosemary across the coffin or upon a tombstone dates back to ancient Egypt. This custom continued well into the medieval period and beyond. For instance, Shakespeare's Juliet was bestowed with rosemary upon her untimely death. In Australia, where Anzac Day is celebrated in remembrance of one's family ancestors, it is still customary to wear sprigs of rosemary today. Rosemary is also associated with enhancing memory and recall. Shakespeare's Ophelia petitions Hamlet with, "There's rosemary, that's for remembrance, pray you love, remember." Scholars of ancient Greece wore wreaths of rosemary about the brow to help improve recall while taking exams. This reputation has earned the herb a place among traditional wedding herbs used to grace the bride's bouquet, headpiece, and dress. Wedding guests are also given sprigs of rosemary to wear to help them remember the occasion. It was also once common to add rosemary to the couple's wine to help them remember their sacred vows to each other. At one time, it was customary for the bride and groom to plant rosemary near the marital threshold on their day of matrimony. However, the old saying "where rosemary flourished, the woman ruled," prompted some husbands to pluck the plant from the ground lest anyone should think he wasn't fit to rule the roost. Perhaps this is why the practice fell out of favor by the late 15th century. Rosemary takes its name from the

Latin *ros maris*, which means “dew of the sea.” This is likely in reference to the herb’s preference for growing along the seashore of its indigenous domain. The Spanish began to call the plant *Romero* because they believed that another Mediterranean native took refuge beneath a large rosemary bush to shelter herself and her young son as they fled to Egypt to escape Herod. In honor of this brave, young woman, the plant came to be known as *Rose of Mary*, which was eventually shortened to the modern name familiar to us today.



During the Middle Ages, rosemary was thought to be capable of dispelling negativity. As such, it was tucked under pillows to thwart nightmares and visits from evil spirits. It was also burned in the house to keep the black plague from entering. Perhaps this association with protection is why rosemary is still a common ingredient in incense used to cleanse sacred spaces. It was also thought to promote prosperity. In fact, 16th century merchants would often hire perfumers to infuse their shops with spirits of rosemary. The herb was also a popular addition to nosegays, wreaths, and other floral displays to encourage happiness of home and hearth.

Medicinally, rosemary has a wealth of uses, both old and new. In one of the earliest herbals known to be printed in England, Rycharde Banckes recommended that one gather leaves of rosemary and “...boyle them in fayre water and drinke that water for it is much worthe against all manner of evils in the body.” Indeed, rosemary was once thought to be a cure for poor digestion, migraine, joint disorders, and muscle aches. In fact, Queen Elizabeth of Hungary was reputedly cured of semi-paralysis when she sipped a concoction of rosemary to ease her painful joints. Hence, this formula came to be known as the infamous Hungary Water. Today, rosemary is recognized as possessing several medicinal properties. For one thing, the plant contains salicylic acid, the forerunner of aspirin. This may explain why massaging the oil of rosemary into joints effectively eases arthritic or rheumatic pain. It also contains antibacterial and antimicrobial agents, and is used by modern herbalists to treat a variety of skin disorders, including dandruff. Rosemary is also being studied for its

potential anti-cancer effects since initial studies indicate that its compounds inhibit carcinogenic chemicals from binding to cellular DNA. Rosemary may also become useful in preventing and treating Alzheimer's disease in the near future. Researchers have discovered that certain phytochemicals in the herb prevent the degradation of acetylcholine, an important brain chemical needed for normal neurotransmission. A deficiency of this chemical is commonly seen in Alzheimer's patients.

The majority of recent reports on plants with traditional uses and activities relevant for AD originate from the traditional Chinese and Oriental Medicine, as well as from Kampo Ayurveda and Mediterranean traditional knowledge. They are many plants useful for the treatment of Neurodegenerative diseases and they are many more still to be discovered.

Author details

Bowirrat Abdalla, Mustafa Yassin, Menachem Abir, Bishara Bisharat and Zaher Armaly
EMMS Nazareth-The Nazareth Hospital, Nazareth

19. References

- [1] Bowirrat A, Friedland RP, Farrer L, Baldwin C, Korczyn A. Genetic and Environmental Risk factors for Alzheimer's disease in Israeli Arabs. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2002; 19(1-2):239-245.
- [2] Bowirrat A, Treves TA, Friedland RP, Korczyn AD. Prevalence of Alzheimer's Type Dementia in an elderly Arab population. *European Journal of Neurology* 2001; 8(2):119-123.
- [3] Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2010;6(2):158-94.
- [4] Maurer K, Maurer U. *Alzheimer: The Life of a Physician and Career of a Disease*. New York: Columbia University Press; 2003.
- [5] Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde. In: *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin*. 64. 1907:146-148.
- [6] Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in Neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007; 8, 101-112.
- [7] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-59.
- [8] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(9):a006189.
- [9] Brayne C, Richardson K, Matthews FE, et al. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(3):645-58.
- [10] Swerdlow RH, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: an update. *Exp Neurol*. 2009;218(2):308-15.

- [11] Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011;70(11):960-9.
- [12] Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Occurrence of neurofibrillary threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett.* 24 1986;65(3):351-5.
- [13] Davinelli S, Intrieri M, Russo C, Di Costanzo A, Zella D, Bosco P, et al. The "Alzheimer's disease signature": potential perspectives for novel biomarkers. *Immun Ageing.* 2011;8:7.
- [14] Higgins GC, Beart PM, Shin YS, Chen MJ, Cheung NS, Nagley P. Oxidative stress: emerging mitochondrial and cellular themes and variations in neuronal injury. *J Alzheimers Dis.* 2010; Suppl 2:S453-73.
- [15] Ding Q, Dimayuga E, Keller JN. Oxidative damage, protein synthesis, and protein degradation in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(1):73-9.
- [16] Rocchi A, Orsucci D, Tognoni G, Ceravolo R, Siciliano G. The role of vascular factors in late-onset sporadic Alzheimer's disease. Genetic and molecular aspects. *Curr Alzheimer Res.* 2009;6(3):224-37.
- [17] S Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves ML, et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(5):432-43.
- [18] Naderali EK, Ratcliffe SH, Dale MC. Obesity and Alzheimer's disease: a link between body weight and cognitive function in old age. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2010;24(6):445-9.
- [19] de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep.* 2009;42(8):475-81.
- [20] Perl DP. Relationship of aluminum to Alzheimer's disease. *Environ Health Perspect.* 1985;63:149-53.
- [21] Perl DP, Moalem S. Aluminum and Alzheimer's disease, a personal perspective after 25 years. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(3 Suppl):291-300.
- [22] Goldbourt U, Schnaider-Beeri M, Davidson M. Socioeconomic status in relationship to death of vascular disease and late-life dementia. *J Neurol Sci.* 2007;257(1-2):177-81.
- [23] McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007;29(2):127-41.
- [24] Szekely CA, Zandi PP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease: the epidemiological evidence. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2010;9(2):132-9.
- [25] Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med.* 2011;13(6):597-605.
- [26] Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011;43(5):429-35.

- [27] Caselli RJ, Dueck AC. APOE varepsilon2 and presymptomatic stage Alzheimer disease: how much is not enough?. *Neurology*. 2010;75(22):1952-3.
- [28] Chiang GC, Insel PS, Tosun D, et al. Hippocampal atrophy rates and CSF biomarkers in elderly APOE2 normal subjects. *Neurology*. 2010;75(22):1976-81.
- [29] Finch CE, Morgan TE. Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper. *Curr Alzheimer Res*. 2007;4(2):185-9.
- [30] Kavanagh S, Gaudig M, Van Baelen B, et al. Galantamine and behavior in Alzheimer disease: analysis of four trials. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(5):302-8.
- [31] Farlow M, Veloso F, Moline M, et al. Safety and tolerability of donepezil 23 mg in moderate to severe Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2011;11:57.
- [32] Starr JM. Cholinesterase inhibitor treatment and urinary incontinence in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):800-1.
- [33] Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):867-73.
- [34] Lachaine J, Beauchemin C, Legault M, Bineau S. Economic evaluation of the impact of memantine on time to nursing home admission in the treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2011;56(10):596-604.
- [35] Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(4):255-62.
- [36] Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res*. 2008;5(1):83-9.
- [37] Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68(8):991-8.
- [38] Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry*. 1990;157:894-901.
- [39] US Food and Drug Administration. August 24, 2011. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm>, 2011.
- [40] Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(4):332-40.
- [41] Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2001;13(2):233-40.
- [42] Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9789):403-11.
- [43] Pritchard SM, Dolan PJ, Vitkus A, Johnson GV. The toxicity of tau in Alzheimer disease: turnover, targets and potential therapeutics. *J Cell Mol Med*. 2011;15(8):1621-35.

- [44] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1997;336(17):1216-22.
- [45] Freitas C, Mondragón-Llorca H, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. *Exp Gerontol.* 2011;46(8):611-27.
- [46] Bishop, M., Davis, A.P & Grimshaw, J. (2006). *Snowdrops: A Monograph of Cultivated Galanthus*. Griffin Press, Cheltenham.
- [47] Davis, A.P. (1999). *The Genus Galanthus*. Royal Botanic Gardens, Kew in association with Timber Press, Oregon.
- [48] Heinrich, M. & Teoh, H. L. Galanthamine from snowdrop – the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. *J. Ethnopharmacol.* 2004; 92: 147-162.
- [49] Ramirez et al. 2005. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids. *The Journal of Neuroscience.* 2005; 25: 1904-1913.
- [50] Israel National News. December 16, 2010. "Israeli research shows cannabidiol may slow Alzheimer's disease."
- [51] Eubanks et al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Molecular Pharmaceutics.* 2006; 3: 773-777.
- [52] Marchalant et al. Anti-inflammatory property of the cannabinoid agonist WIN-55212-2 in a rodent model of chronic brain inflammation. *Neuroscience*,2007; 144: 1516-1522.
- [53] Hampson et al. 1998. Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998; 95: 8268-8273.
- [54] Science News. 1998. "Marijuana chemical tapped to fight strokes."
- [55] Campbell and Gowran. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids? *British Journal of Pharmacology.* 2007; 152: 655-662.
- [56] Walther et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Phycopharmacology.* 2006; 185: 524-528.
- [57] BBC News. August 21, 2003. "Cannabis lifts Alzheimer's appetite."
- [58] Volicer et al. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1997; 12: 913-919.
- [59] Ali, R. E. and Rattan, S. I. Curcumin's biphasic hormetic response on proteasome activity and heat-shock protein synthesis in human keratinocytes. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1067:394-399.
- [60] Ji, M., Choi, J., Lee, J., and Lee, Y. Induction of apoptosis by ar-turmerone on various cell lines. *Int J Mol Med.* 2004;14(2):253-256.
- [61] Shrikant Mishra and Kalpana Palanivelu. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol.* 2008; 11(1): 13–19.
- [62] Zhang L, Fiala M, Cashman J, Sayre J, Espinosa A, Mahanian M, et al. Curcuminoids enhance amyloid -beta uptake by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2006;10:1–7.

- [63] Frautschy SA, Hu W. Phenolic anti inflammatory antioxidant reversal of b induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging*. 2001;22:993–1005.
- [64] Kim, D. S., Park, S. Y., and Kim, J. K. Curcuminoids from *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) that protect PC12 rat pheochromocytoma and normal human umbilical vein endothelial cells from betaA(1-42) insult. *Neurosci Lett* 4-27-2001;303(1):57-61.
- [65] Baum, L. and Ng, A. Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. *J Alzheimers Dis* 2004;6(4):367-377.
- [66] Lim, G. P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S. A., and Cole, G. M. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci*. 2001;21(21):8370-8377.
- [67] Xu SS; Gao ZX; Weng Z; Du ZM; Xu WA; Yang JS; Zhang ML; Tong ZH; Fang YS;Chai XS; et al, Efficacy of tablet huperzine-A on memory' cognition' and behavior in Alzheimer`s disease. *Chung Kuo Yao Li, Hsueh Pao*16:391-5, 1995.
- [68] Raves ML, Harel M, Pang YP, Silman I, Kozikowski AP, Sussman JL. Structure of acetylcholinesterase complexed with the nootropic alkaloid, (-)-huperzine A. *Nat Struct Biol*. 1997;4(1):57-63.
- [69] Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994; 271:992-8.
- [70] Raves ML, Harel M, Pang YP, Silman I, Kozikowski AP, Sussman JL. Structure of acetylcholinesterase complexed with the nootropic alkaloid, (-)-huperzine A. *Nat Struct Biol*. 1997;4(1):57-63.
- [71] Qian BC, Wang M, Zhou ZF, Chen K, Zhou RR, Chen GS. Pharmacokinetics of tablet huperzine A in six volunteers. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*. 1995;16(5):396-8.
- [72] Mazurek, A. An open IAbel trial of Huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease. *Alternative Therapies*. 1999; 5(2):97.
- [73] Saxena A, Qian N, Kovach IM, Kozikowski AP, Pang YP, Vellom DC, Radic Z, Quinn D, Taylor P, Doctor BP. Identification of amino acid residues involved in the binding of Huperzine A to cholinesterases. *Protein Sci*. 1994;3(10):1770-8.
- [74] Jimbo D, Kimura Y, Taniguchi M, Inoue M, Urakami K. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2009; 9(4):173-9.

TEXTO TRADUZIDO

Medicina Tradicional e Moderna Aliadas em Duas Abordagens no Tratamento da Neurodegeneração (Doença de Alzheimer - DA)

Por Bowirrat Abdalla, Mustafa Yassin, Menachem Abir, Bishara Bisharat e Zaher Amaly

Informação adicional está disponível no fim do capítulo

<http://dx.doi.org/10.5772/48558>

1. Introdução

As doenças neurodegenerativas são, primeiramente, doenças multifatoriais caracterizadas por perdas crônicas e progressivas de neurónios em áreas discretas do cérebro, causando sintomas debilitantes e deteriorando globalmente a função cognitiva, tal como demência, perdas de memória, perda de capacidades motoras e sensoriais, diminuindo de uma maneira geral a qualidade de vida e bem-estar, deficiência e, eventualmente, morte prematura. Na maior parte das doenças neurodegenerativas existe pouco ou nenhum tratamento; no melhor dos casos, os tratamentos são sintomáticos e não previnem nem atrasam o progresso da doença. Claramente, uma compreensão da progressão patológica pode ajudar na identificação de pontos de intervenção e conduzir a abordagens terapêuticas promissoras. Uma abordagem fundamental para reduzir a carga de doenças neurodegenerativas é diminuir ou parar o progresso e, por fim, prevenir o aparecimento da doença. Estratégias para a reabilitação neurológica, recuperação neurológica e neuroproteção ou tratamento estão a ser ativamente procuradas pelas equipas de investigação básicas, translacionais e clínicas. À medida que a população envelhece, o impacto já gigantesco da neurodegeneração na sociedade irá aumentar ainda mais sem uma melhor prevenção e tratamento.

A "demência" é o termo geral usado para descrever uma variedade de doenças e problemas que se desenvolvem quando as células nervosas no cérebro morrem ou já não funcionam corretamente. A morte ou um mau funcionamento destas células nervosas, chamadas neurónios, causam mudanças na memória, comportamento e capacidade de clareza de pensamento de um indivíduo. Na doença de Alzheimer (DA), estas mudanças no cérebro podem prejudicar eventualmente as capacidades básicas de caminhar e engolir. Como a população tem envelhecido dramaticamente nas últimas décadas, dever-se-iam encetar esforços na intervenção para a cura de doenças neurodegenerativas associadas a este grupo etário como a DA.

A DA é considerada uma das variedades de demência mais comuns (57%-65%) ou um distúrbio caracterizado pelo declínio contínuo das aptidões mentais (1,2).

A DA afeta cerca de 5,4 milhões de pessoas nos Estados Unidos e esse número está previsto aumentar para os 12-16 milhões no ano 2050 (3). A doença do Alzheimer é, economicamente, um problema de saúde pública. Esperava-se em 2011 nos Estados Unidos que o custo esperado dos cuidados de saúde, cuidados a longo prazo e serviço de cuidados paliativos para pessoas com 65 anos de idade ou ainda mais velhas com DA e outras formas de demência fosse de 183 mil milhões de dólares e este número não inclui contribuições de entidades não cobradoras (3).

Atualmente, uma biópsia ou autópsia cerebral são as únicas formas de fazer um diagnóstico completo à AD. No meio clínico, o diagnóstico é geralmente feito com base na história e nos resultados do Exame Psiquiátrico do Estado Mental.

Os tratamentos sintomáticos são o único tipo de tratamento disponível para doentes com Alzheimer. Os tratamentos padrão incluem inibidores de colinesterase e antagonistas parciais do recetor NMDA (*N*-metil-D-aspartato). Os medicamentos psicotrópicos são geralmente usados para tratar sintomas secundários do Alzheimer, tais como depressão, agitação e problemas do sono.

2. Contexto histórico

Em 1901, um psiquiatra alemão chamado Alois Alzheimer observou uma paciente no Hospital Clínico de Frankfurt chamada Sra. Auguste D. Esta mulher de 51 anos sofria de perdas de memória a curto prazo, entre outros sintomas comportamentais que intrigaram o Dr. Alzheimer. Cinco anos mais tarde, em abril de 1906, a paciente faleceu e o Dr. Alzheimer enviou o cérebro e o historial médico da mesma para Munique para o laboratório do Dr. Emil Kraepelin, onde trabalhava na altura. Ele conseguiu identificar placas amiloides e novos neurofibrilares através de manchas no cérebro (4).

Um discurso proferido pelo Dr. Alzheimer a 3 de novembro de 1906 foi o primeiro passo para a apresentação conjunta da patologia e dos sintomas clínicos da doença, que na altura estava classificada como demência pré-senil. O Dr. Alzheimer publicou os resultados em 1907 (5).

Nos últimos 15-20 anos, deu-se uma grande evolução na compreensão da neurogenética e da patofisiologia da DA. Foram descobertos quatro genes diferentes que estão definitivamente associados com a DA e ainda foram identificados outros que, provavelmente, têm um papel importante. Os mecanismos, tal como o metabolismo da proteína amiloide alterada e da proteína tau, inflamações, stress oxidativo e mudanças hormonais que podem produzir a uma degeneração neurológica na DA, estão a ser esclarecidas e estão a ser desenvolvidas intervenções farmacológicas racionais com base nestas descobertas.

O rápido progresso para a compreensão das bases moleculares de doenças neurodegenerativas como a DA está a revolucionar a descoberta de medicamentos para este tipo de problema. Além disso, o desenvolvimento de modelos para estes distúrbios está a acelerar os esforços para traduzir as descobertas relacionadas com os mecanismos neurodegenerativos em tratamentos modificadores da doença.

A DA ou outra demência relacionada com Alzheimer é uma degeneração progressiva do tecido cerebral que afeta especialmente pessoas acima dos 65 anos de idade. É a causa

mais comum de demência e é marcada por um declínio das capacidades mentais devastador. As capacidades intelectuais tais como a memória, compreensão e o discurso deterioram-se. A atenção tende a desviar-se, cálculos simples tornam-se impossíveis e atividades do dia a dia tornam-se cada vez mais difíceis, acompanhados com desorientação e frustração.

A DA é caracterizada clinicamente por perdas progressivas de memória, função cognitiva deficitária e comportamento bipolar e impróprio. A DA representa um fardo considerável nos pacientes, profissionais de saúde e na sociedade. O envelhecimento é o fator de risco mais importante e a demência tornou-se um dos maiores desafios das nossas sociedades devido ao fenómeno universal do envelhecimento populacional no mundo. As regiões do cérebro envolvidas nos processos de aprendizagem e memória, incluindo os lobos frontal e temporal e também o hipocampo, diminuem em tamanho em pacientes com DA como resultado de degeneração de sinapses e morte de neurónios. A DA é considerada uma doença de agregação de proteínas, que tem como base duas marcas distintas neuropatológicas, nomeadamente a hiperfosforilação da proteína tau resultante da formação de novos neurofibrilares (NFTs), e aumento da formação e agregação do peptídeo beta-amiloide ($A\beta$) derivado da proteína precursora amiloide (APP) (6).

Apesar da causa subjacente que despoleta a DA ser ainda pouco clara, um desequilíbrio nos stresses oxidativo e nitrosativo, intimamente ligados a uma disfunção mitocondrial, já caracteriza as etapas iniciais da patologia DA.

3. Etiologia da Doença de Alzheimer (AD)

A causa da DA não é, de todo, ainda conhecida, mas pensa-se que inclui fatores genéticos e ambientais (Multifatorial). É feito um diagnóstico da DA quando são detetados alguns sintomas, certificando-se que outras causas de demência não estão presentes (critérios DSM-IV).

A única forma de se saber com certeza que alguém sofre de DA é através da examinação de uma amostra de tecido cerebral após a sua morte. As mudanças que se seguem são as mais comuns no tecido cerebral das pessoas com DA:

1. "Novelos neurofibrilares" (emaranhados de proteína dentro das células nervosas que entopem a célula)
2. "Placas neuríticas" (agrupamentos anormais de células nervosas mortas ou em degeneração, outras células cerebrais, e proteína)
3. "Placas senis" (áreas onde os depósitos das células nervosas em degeneração se acumularam em torno da proteína).

Quando as células nervosas (neurónios) são destruídas, há uma diminuição nos neurotransmissores. Como resultado, as áreas do cérebro que normalmente trabalham em conjunto, desconectam-se.

Neurónios saudáveis possuem uma estrutura interna de suporte feita parcialmente de estruturas chamadas microtúbulos. Estes microtúbulos atuam como condutas, guiando os nutrientes e moléculas do corpo da célula até às terminações do axónio e vice-versa. Um tipo especial de proteína, a proteína tau, liga-se aos microtúbulos e estabiliza-os.

Na DA, a proteína tau altera-se quimicamente. A proteína emparelha-se com outros segmentos tau, que acabam por se entrelaçar. Quando isto acontece, os microtúbulos

desintegram-se, destruindo o sistema de transporte dos neurónios (ver imagem em baixo). A formação destes novos neurofibrilares (NFTs) pode resultar, primeiro, no mau funcionamento na comunicação entre neurónios e, posteriormente, na morte das células.

Além dos NFTs, a patologia anatómica da DA inclui placas senis (SPs; também conhecidas como placas beta-amiloides) a um nível microscópico e atrofia cerebral cortical a um nível macroscópico (ver imagem em baixo). O hipocampo e o lobo temporal mesial são os locais iniciais da deposição de novos e atrofia (7). Isto pode ser detetado através da imagem de uma ressonância magnética ao cérebro no estado inicial da DA e ajuda a justificar o diagnóstico clínico.

As SPs e os NFTs foram descritos no relatório original da doença por Alois Alzheimer em 1907 (5). São agora aceites universalmente como a marca distinta patológica da doença.

Há uma relação contínua entre a patofisiologia do envelhecimento normal e a DA (8). Foram identificadas as marcas patológicas da DA; no entanto, estas características também ocorrem em cérebros de pessoas cognitivamente intactos. Por exemplo, num estudo, no qual os neuropatologistas ignoraram os dados clínicos, identificaram que 76% dos cérebros de pacientes de idade cognitivamente intactos já demonstravam indícios de DA (9).

A DA afeta 3 dos processos que mantêm a saúde dos neurónios: a comunicação, metabolismo e reparação. Algumas células nervosas do cérebro deixam de executar as suas funções, perdem as suas ligações com outras células nervosas, acabando por morrer. A destruição e morte destas células nervosas causam falhas de memória, mudanças de personalidade, problemas em executar atividades do dia a dia e outras características da doença.

A acumulação das SPs precede principalmente o aparecimento clínico da DA. Os NFTs, a perda dos neurónios e a perda de sinapses acompanham a progressão do declínio cognitivo (8).

Tem sido dada atenção considerável para elucidar a composição das SPs e dos NFTs para encontrar pistas para a patogénese molecular e para a componente bioquímica da DA. O constituinte principal dos NFTs é a proteína tau associada a microtúbulos (ver Anatomia). Na DA, a proteína tau hiperfosforilada acumula-se no pericário de neurónios piramidais grande e médios. Surpreendentemente, as mutações no gene tau não resultam na DA, mas em casos similares de demência frontotemporal.

Desde o tempo de Alois Alzheimer que as SPs são conhecidas por incluírem uma substância semelhante ao amido (ou amiloide), geralmente no centro destas lesões. A substância amiloide está rodeada por um halo ou uma camada de neurites degenerativas (distrófico) e glia reativa (ambos astrócitos e microglia).

Um dos avanços mais importantes nas décadas recentes tem sido a caracterização química desta proteína amiloide, a sequenciação da sua cadeia de aminoácidos e a clonagem do gene que codifica a sua proteína precursora (no cromossoma 21). Estes avanços proporcionaram uma riqueza de informação acerca dos mecanismos subjacentes da deposição amiloide no cérebro, incluindo informação sobre as formas mais comuns de DA.

Apesar da hipótese da cascata amiloide ter reunido mais financiamento para a investigação, foram propostas outras hipóteses interessantes. Entre estas encontram-se a hipótese da cascata mitocondrial (10).

Além dos NFTs e das SPs, foram descobertas muitas outras lesões da DA desde a publicação dos relatórios originais do Dr. Alzheimer. Estes incluem a degeneração granulovacuolar de Shimkowitz; os filamentos do neurópilo de Braak et al (11); e perda neuronal e degeneração sináptica, que pensa atuarem, em último lugar, nas manifestações cognitivas e comportamentais da doença.

3.1. Novelas neurofibrilares e placas senis

As placas são densas, maioritariamente depósitos insolúveis de proteínas e material celular fora e em volta dos neurónios. As placas são constituídas pela proteína beta-amiloide ($A\beta$), um fragmento proteico cortado de uma proteína ainda maior, denominada proteína precursora amiloide (APP). Estes fragmentos agregam-se e misturam-se com outras moléculas, neurónios e células não nervosas.

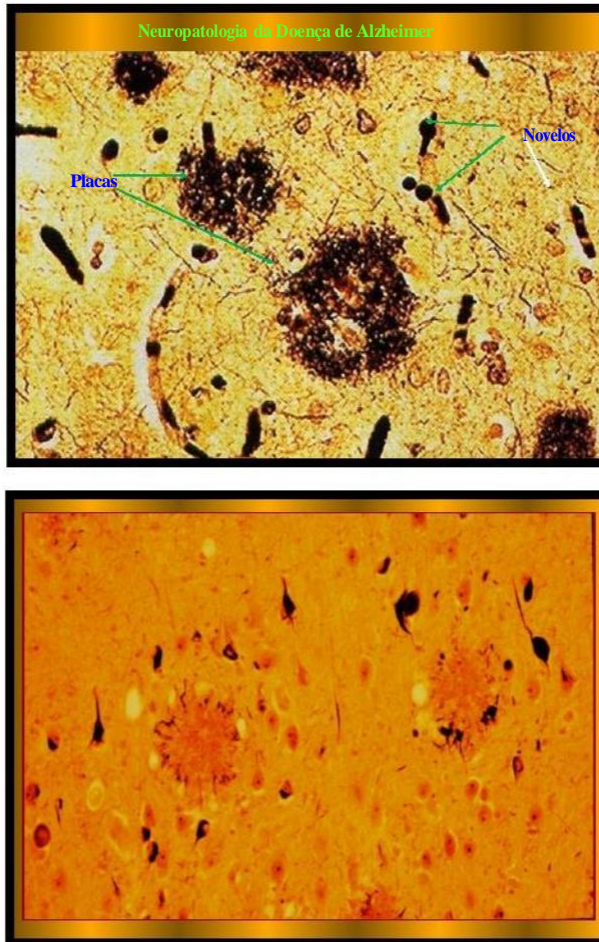
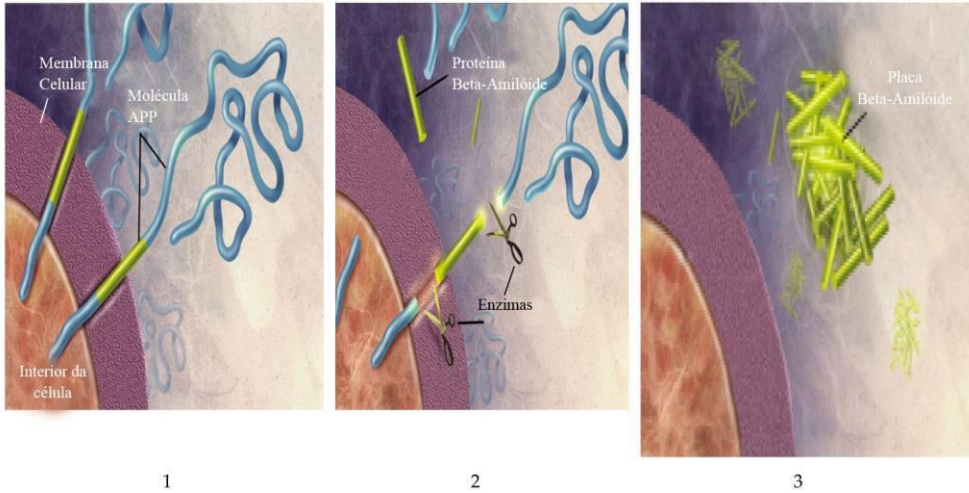


Figura 1. Placas amiloides.



1. A APP agarra-se à membrana neuronal.
2. As enzimas cortam a APP em fragmentos de proteína, incluindo a proteína beta-amiloide.
3. Os fragmentos beta-amiloide aglomeram-se e formam placas..

Figura 2. A proteína precursora amiloide (APP) é a precursora da placa amiloide.

Na DA, as placas desenvolvem-se no hipocampo, uma estrutura no interior do cérebro que ajuda a codificar memórias e noutras áreas do córtex cerebral que são usadas no pensamento e na tomada de decisões. As placas podem começar a desenvolver-se logo no início da quinta década de vida (12). Ainda é desconhecido se as placas A β , por si só, causam a DA ou se são um produto do processo da DA. Sabe-se que as alterações na estrutura da APP podem causar uma rara e hereditária forma de DA.

Os novelos são fibras insolúveis que se formam dentro da célula nervosa. Apesar de muitas pessoas idosas desenvolverem algumas placas e novelos, os cérebros de pessoas com DA têm-nos em maior quantidade, especialmente em certas regiões do cérebro que são importantes no auxílio da memória. É possível haver diferenças significativas relacionadas com a idade, as quais podem denunciar se a presença de placas e novelos é indicativa da presença de demência.

Os NFTs estão inicialmente e mais densamente distribuídos na face medial e no polo do lobo temporal; eles afetam gravemente o córtex entorrinal e o hipocampo (contudo, Braak et al descobriu que, na DA esporádica, a tauopatia pode aparecer, primeiramente, no tronco encefálico baixo, em vez de aparecer na região transentorrinal (12). À medida que a DA progride, os NFTs acumulam-se em muitas outras regiões corticais, começando por regiões de maior importância até às menos frequentes nas regiões motoras e sensoriais.

As SPs também se acumulam em córtexes associativos e no hipocampo. As placas e os novelos têm padrões relativamente discretos e estereotipados de distribuição laminar no córtex cerebral, que indica um envolvimento predominante de ligações cortico-corticais.

Embora os NFTs e as SPs sejam característicos da DA, não são patognomônicos. Os NFTs podem ser encontrados noutras doenças neurodegenerativas, como a paralisia supranuclear progressiva e demência pugilística (encefalopatia traumática crónica). As SPs podem surgir no envelhecimento normal.

Portanto, a mera presença destas lesões não é suficiente para fundamentar o diagnóstico da DA. Estas lesões têm que estar presentes em número suficiente numa distribuição topográfica característica para preencher os critérios histopatológicos atuais para a DA. Há um consenso que a presença de números inclusivamente baixos no neocórtex cerebral com as SPs concomitantes é característica da DA.

Algumas entidades acreditaram que os NFTs, quando estavam com densidades baixas e confinados principalmente no hipocampo, faziam parte do envelhecimento normal. No entanto, os estados histológicos da DA, formulados por Braak et al, incluíam um estado primário no qual os NFTs estão presentes em baixa densidade nos córtex entorrinais e perirrinais (o mesmo que transentorrinal) (12). Por conseguinte, até os números pequenos de NFTs nestas áreas do lobo temporal mesial podem ser anormais.

4. Hipótese amiloide versus hipótese tau

Uma questão importante, embora controversa, na patogénese da DA é a relação entre a deposição amiloide e a formação de novelos. As provas mostram que o metabolismo amiloide anormal desempenha um papel patogénico fulcral. Em grandes concentrações, a forma fibrilar da proteína beta-amiloide tem sido provada como neurotóxica para os neurónios em desenvolvimento.

Os neurónios corticais e hipocámpais em desenvolvimento tratados com a proteína beta-amiloide exibem mudanças características da apoptose (a destruição celular regulada por si mesma), incluindo a condensação nuclear da cromatina, inflamação da membrana plasmática, e a fragmentação internucleossómica do ADN. A forma fibrilar da proteína beta-amiloide também provou alterar o estado de fosforilação da proteína tau.

A identificação de alguns pontos de mutação dentro do gene da APP nalguns pacientes com DA precoce e o desenvolvimento de ratos transgénicos exibem alterações cognitivas, e as SPs denunciam a proteína beta-amiloide na DA. A apolipoproteína (APOE) alelo E4, que está associada a um risco significativamente elevado de contrair a DA, pode originar a incapacidade de suprimir a produção de amiloides, ou pode aumentar a sua produção ou ainda diminuir a depuração de amiloides com ponto de recolha fora do neurónio.

As autópsias mostraram que os pacientes com 1 ou 2 cópias do alelo E4 APOE tendem a possuir mais amiloides. Provas adicionais foram obtidas com os dados experimentais recentes que suportam o uso de presenilinas no metabolismo da proteína beta-amiloide, bem como os resultados da produção anormal da proteína beta-amiloide na mutação do gene da presenilina mais comum na DA.

Embora sendo bastante popular, a hipótese amiloide não foi ainda uniformemente aceite. Numa análise após a morte, as placas amiloides podem não ser detetáveis nos cérebros de pacientes que tiveram DA num estado mais avançado mas podem estar presentes em cérebros de pacientes de idade que não tiveram demência (13).

A gravidade da demência está melhor relacionada com o número de NFTs neocorticais do que

com as SPs. A proteína tau estabiliza os microtúbulos neuronais. Especula-se que a destabilização do sistema microtubular perturba o aparelho de Golgi que, por sua vez, induz um processamento anormal da proteína e aumenta a produção da proteína beta-amiloide. Além disso, esta destabilização pode diminuir o fluxo axoplasmático, criando neurites distróficas e contribuindo para a perda sináptica.

4.1. Degeneração granulovacuolar e filamentos do neurópilo

A degeneração granulovacuolar ocorre quase exclusivamente no hipocampo. Os filamentos do neurópilo são um conjunto de neurites distróficas difusamente distribuídos no neurópilo cortical, mais ou menos de forma independente das placas e dos novelos. Esta lesão sugere que as alterações do neurópilo para além das que são motivadas pelos NFTs e as SPs, indicam um problema ainda maior para o circuito cortical do que aquele observado aquando estudo das placas e dos novelos.

4.2. Neurotransmissão colinérgica e doença de Alzheimer

O sistema colinérgico está envolvido na função da memória e a deficiência colinérgica tem sido apontada como sendo responsável no declínio cognitivo e nas mudanças comportamentais na DA. A atividade da enzima sintética colina acetiltransferase (CAT) e a enzima catabólica acetilcolinesterase foram reduzidas significativamente no córtex cerebral, hipocampo e nas amígdalas em pacientes com DA.

O núcleo basal de Meynert e a banda diagonal de Broca constituem a principal entrada colinérgica para o hipocampo, amígdalas e neocórtex, que já não se encontram em pacientes com DA. Descobriu-se que a perda de CAT cortical e o declínio da síntese da acetilcolina na biópsia de algumas espécies estão relacionados com a disfunção cognitiva e desempenho no tempo de reação. E apesar da disfunção colinérgica poder contribuir para os sintomas dos pacientes com DA, melhorar a neurotransmissão colinérgica constitui uma base racional para o tratamento sintomático.

4.3. Stress oxidativo e danos

Os danos oxidativos ocorrem na DA. Estudos comprovam que um aumento de danos oxidativos ocorre seletivamente dentro das regiões cerebrais cuja função é regular o desempenho cognitivo (14).

Os danos oxidativos servem potencialmente como um evento precoce que, em seguida dá início ao desenvolvimento de distúrbios cognitivos e características patológicas que podem ser observadas na DA. Uma diminuição nas capacidades da síntese de proteínas ocorre nas mesmas regiões cerebrais que mostram níveis altos de danos oxidativos em pacientes com uma disfunção cognitiva leve (MCI) e DA. A síntese das proteínas pode ser um dos mais remotos processos celulares interrompidos pelos danos oxidativos na DA (15).

Crê-se que o stress oxidativo é um dos fatores críticos do envelhecimento normal e em doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica e doença de Alzheimer.

O processo apoptótico da morte celular presente no stress oxidativo é semelhante ao processo produzido pela exposição ao peptídeo beta-amiloide, e a neurotoxicidade beta-

amiloide é atenuada por antioxidantes como a vitamina E. A proteína beta-amiloide pode induzir a toxicidade ao envolver vários locais de ligação na superfície da membrana.

Alguns investigadores acreditam agora que ao convergir fatores de risco ambientais e genéticos despoletam uma cascata patofisiológica que, com a passagem das décadas, conduzem à patologia de Alzheimer e demência.

Foram identificados os seguintes fatores de risco para a demência do tipo Alzheimer: Idade avançada; Historial familiar; Genótipo APOE E4; Obesidade; Resistência à insulina; Fatores vasculares; Dislipidemia; Hipertensão; Marcas inflamatórias; Síndrome de Down e Lesão cerebral traumática (16-19).

Além disso, estudos epidemiológicos sugerem que alguns possíveis fatores de risco (por exemplo, alumínio (20,21), depressão anterior) e alguns fatores de proteção (por exemplo, educação (22, 23), e uso a longo prazo de medicamentos anti-inflamatórios não-esteroides (24).

5. Causas genéticas

Apesar da maior parte dos casos de DA serem esporádicos (ou seja, não hereditários), existem formas familiares de DA. A DA dominante autossómica que é responsável por menos de 5% dos casos, é quase exclusivamente um início precoce da DA; estes casos ocorrem em pelo menos 3 indivíduos em 2 ou mais gerações, sendo 2 destes indivíduos parentes em 1º grau (25).

A agregação familiar representa aproximadamente 15-25% dos casos de DA tardia e envolve mais frequentemente indivíduos com DA tardia. Na agregação familiar, pelo menos 2 dos indivíduos afetados são parentes em 3º grau ou ainda mais chegados (25).

As mutações dos seguintes genes causam inequivocamente DA dominante autossómica precoce:

O gene da proteína precursora amiloide (*APP*) no cromossoma 21

O gene da Presenilina-1 (*PS1*) no cromossoma 14

O gene da Presenilina-2 (*PS2*) no cromossoma 1

<i>Alterações genéticas na DA e efeitos no metabolismo da APP</i>			
Cromossoma	Conteúdo do gene	Estado	Efeito
21	Mutações na APP	Precoce	Sobreprodução de A β
Trissomia C21	Sobreprodução de APP	Precoce	Sobreprodução de A β
14	Mutações na Presenilina 1	Precoce	Aumento de produção de A β (1-42)
1	Mutações na Presenilina 2	Precoce	Decréscimo de produção de A β (1-42)
19	Apolipoproteína Épsilon alelo 4 (polimorfismo)	Tardio	Aumento do depósito de placas de A β e depósitos vasculares; Estado precoce da DA

Todos os 3 genes levam a um excesso relativo na produção da forma 42 amino-ácida pegajosa do peptídeo beta-amiloide acima da forma 40 amino-ácida menos pegajosa.

Este peptídeo de estrutura pregueada é conhecido por ter propriedades neurotóxicas e conduzem a uma cascata de eventos (ainda sem compreensão total) que resulta na morte neuronal, perda de sinapses e formação de NFTs e SPs, entre outras razões. No entanto, as mutações que foram descobertas até à data representam menos de metade de todos os casos de DA precoce.

Para além do genótipo apolipoproteico E épsilon 4 (APOE E4), não foram descobertos nenhuns polimorfismos que estejam recorrentemente associados com a DA precoce. Contudo, os estudos da associação geral de genoma identificaram os seguintes lócus de suscetibilidade adicional (26).

6. Mutações na APP

As constatações de que os pacientes com a síndrome de Down (trissomia 21) desenvolvem deterioração cognitiva e características patológicas típicas da DA na meia-idade, conduziram à descoberta do gene *APP* no cromossoma 21. Foi ligado a este cromossoma, simultaneamente, na mesma região do gene da *APP*, um lócus que é segregado numa minoria de famílias com DA precoce.

Foram encontradas posteriormente, nestes parentes com DA, várias mutações missense dentro do gene da *APP* que resultaram em substituições amino-ácidas na *APP*. Tais mutações parecem alterar os processos previamente descritos como proteolíticos, gerando as formas amiloidogénicas da proteína beta-amiloide.

Fibroblastos na pele de indivíduos com mutações na *APP* produzem mais proteína beta-amiloide 42/43. Uma maior concentração de plasma na proteína beta-amiloide 42/43 pode também ser vista nestes pacientes, independentemente da idade, sexo ou estado clínico. Surpreendentemente alguns pacientes com DA esporádica podem exibir aumentos de plasma na proteína beta-amiloide 42/43 semelhantes.

7. Mutações na PS1 e PS2

Aproximadamente 50-70% dos casos de DA precoce de herança autossómica dominante parecem estar associados com um lócus (*AD3*) localizado por uma ligação genética no braço longo do cromossoma 14 (14q24.3).

Muitas mutações missense têm sido identificadas num forte gene candidato, chamado *PS1*.

Ao mesmo tempo, um outro lócus autossómico dominante, responsável pela DA precoce, foi encontrado no cromossoma 1. Foram encontradas 2 mutações no gene candidato, denominado *PS2*. Ainda não se conhece muito bem o papel fisiológico das presenilinas e dos efeitos patogénicos das suas mutações.

7.1. APOE

O gene que codifica a apolipoproteína E portadora de colesterol (APOE) no cromossoma 19 tem estado ligado a um risco acrescido para a DA, principalmente na tardia mas também nalguns casos de DA precoce. O gene é herdado como um traço autossómico codominante com 3 alelos. O alelo APOE E2, o menos comum dos 3 alelos APOE, está associado ao menor

risco mais baixo de contrair DA (27), com uma taxa de incidência anual mais baixa de atrofia hipocampal e fluido cerebrospinal beta-amiloide mais alto e níveis mais baixos de fosfotau, sugerindo um decréscimo na patologia da DA (28).

O alelo E3 confirma um risco imediato de contrair DA, com um risco menor do que o alelo E4. O alelo E3, que é mais comum que o alelo E2, poderá proteger a proteína tau de hiperfosforilação e o efeito do alelo E2 na fosforilação da proteína tau é complexo. A “dose” do gene *APOE E4* está relacionada com o risco acrescido do aparecimento precoce da DA (29). Indivíduos com 2 cópias do alelo E4 da *APOE* (genótipo 4/4) possuem um risco significativamente maior de contrair DA do que indivíduos com subtipos de *APOE*. A idade média na DA precoce é significativamente mais baixa quando existem duas cópias do alelo E4 de 2 *APOE*. Um estudo conjunto sugeriu que a *APOE E4* exerce o seu efeito máximo antes dos 70 anos de idade.

Muitos dos portadores do alelo E4 da *APOE E4* não contraem DA e muitos dos pacientes com DA não possuem este alelo. Portanto, a presença de um alelo E4 da *APOE* não assegura o diagnóstico da DA, mas, em vez disso, o alelo E4 da *APOE* atua como um fator de risco biológico para a doença, especialmente em doente com menos de 70 anos.

8. Tratamento da Doença de Alzheimer – Da química medicinal a plantas

A população mundial, especialmente no Ocidente e nos E.U.A., onde a população está a envelhecer, e à medida que envelhece, a DA está a tornar-se uma preocupação cada vez maior. Nos próximos 50 anos, prevê-se que a incidência da doença de Alzheimer quadruplique, afetando um em cada 45 americanos.

Atualmente, ainda não existe uma cura para a doença de Alzheimer. Indivíduos com a doença perdem progressivamente a memória e as capacidades motoras à medida que a doença avança.

São utilizados diferentes tipos de medicamentos que ajudam no tratamento da perda de memória, mudanças comportamentais, problemas de sono, e outros sintomas da DA. Estes medicamentos não irão estancar a doença, mas podem abrandar os sintomas por alguns meses, senão anos. Todos estes medicamentos podem ter efeitos secundários, que podem ter maior incidência nos idosos.

Um pré-diagnóstico e tratamento permitem aos pacientes com DA manter níveis mais elevados de capacidades cognitivas e motoras.

Atualmente, o tratamento farmacológico principal para a DA é: inibidores de colinesterase (ChEIs) e exercícios mentais, que são utilizados numa tentativa de prevenir ou atrasar a deterioração das capacidades cognitivas nos pacientes com DA. Em seguida, vamos tentar apontar os importantes tratamentos farmacológicos disponíveis e de tratamento complementares como o tratamento com plantas medicinais utilizadas no tratamento da DA:

9.1. Tratamento farmacológico

A. Inibição da colinesterase

Inúmeras linhas de evidência sugerem que os sistemas colinérgicos que regulam o processo da informação no hipocampo e no neocórtex são os primeiros a ser afetados no desenvolvimento da DA. Estas observações sugerem que algumas das manifestações clínicas da DA surgem devido à perda da inervação colinérgica do córtex cerebral.

Os ChEIs que atuam no ponto central previnem uma baixa de acetilcolina. Quatro agentes foram aprovados pela FDA no tratamento da DA:

Tacrina

Donepezilo (Aricept, Aricept ODT)

Rivastigmina (Exelon, Exelon Patch)

Galantamina (Razadyne, Razadyne ER)

Convém notar que a tacrina pode provocar toxicidade hepática e, portanto, requer uma monitorização frequente do sangue.

Desde que os outros ChEIs ficaram disponíveis, a tacrina tem raramente sido prescrita.

Todos os ChEIs têm mostrado um modesto benefício no que toca a medidas do foro da função cognitiva e atividades do dia a dia. Pacientes administrados com ChEIs mostraram declínios mais baixos nas capacidades cognitivas e funcionais do que pacientes em placebo. Contudo, os ChEIs não se dirigem para a causa da degeneração dos neurónios colinérgicos, que progridem durante a evolução da doença. Os ChEIs podem também aliviar as manifestações não cognitivas da DA, tal como agitação, desorientação e comportamento social inapropriado (30).

Apesar da utilidade dos ChEIs se esperar, originalmente, limitar-se somente aos estados precoce e intermédio da DA (devido ao défice colinérgico que se agrava mais tarde na doença e porque há menos sinapses colinérgicas intactas), estes também ajudam na doença num estado avançado (31). Os ChEIs também são úteis em pacientes com DA e a demência com corpos Lewy ocorrem frequentemente no mesmo paciente; isto é por vezes referido como a variante de corpos de Lewy da DA.

Os ChEIs partilham um perfil comum de efeitos adversos, sendo os mais frequentes náuseas, vómitos, diarreia e tonturas. Estes estão relacionados com a dose típica administrada e podem ser atenuados com uma titulação mais lenta até se atingir a dose de manutenção desejada. Além disso, os efeitos secundários gastrointestinais podem ser reduzidos ao usar-se o adesivo transdérmico em vez de um medicamento administrado por via oral. Tal como os antimuscarínicos são utilizados no tratamento da incontinência, os ChEIs podem, logicamente, exacerbar a incontinência. Um breve estudo defende a hipótese (32).

Os ChEIs prescritos para tartar a demência podem provocar bradicardia sintomática e síncope e precipitar lesões relacionadas com quedas, incluindo fraturas na anca. Num estudo com adultos mais velhos com demência que tomavam inibidores de colinesterase ficou-se a saber que as visitas hospitalares para a síncope eram mais frequentes em pacientes administrados com ChEIs do que pacientes sob controlo (31.5 vs 18.6 ocorrências 1000 anos de idade dos doentes (33). Outros eventos relacionados com a síncope, incluindo visitas hospitalares para bradicardia, inserção permanente do pacemaker, fratura na anca, foram tidos como mais comuns em pacientes administrados com inibidores de colinesterase. O uso de ChEIs em idosos com demência está associado a um risco acrescido de ocorrências relacionadas com a síncope; estes riscos devem ser confrontados com os benefícios de se tomar ChEIs (33).

Existem relatórios anedóticos de declínio cognitivo e comportamentais agudos associados com a interrupção abrupta dos ChEIs. Nalguns destes casos, retomar a dose de ChEIs não produziu um melhoramento substancial. Estes relatórios têm implicações no que toca a uma

melhor prática quando se muda um paciente de um ChEI para outro nesta situação. As razões para a mudança poderão incluir efeitos secundários indesejados ou uma aparente falta de eficácia. No entanto, não existem dados publicados disponíveis para ajudar os profissionais de saúde a saber em quando seria mais vantajoso mudar para outro ChEI.

A prática corrente de reduzir a dosagem de um medicamento SCN-ativo antes de começar com um novo não deve ser usada aquando da mudança de ChEIs. Por exemplo, um paciente que está a tomar 10mg de donepezilo deve começar no dia seguinte com a galantamina com uma dose de, pelo menos, 8 mg/dia e possivelmente 16 mg/dia. Nenhum estudo desaconselha o uso de mais do que 1 ChEI de cada vez. Devem ser evitados medicamentos anticolinérgicos.

Não é incomum para os pacientes receberem ambos ChEIs e agentes anticolinérgicos, tais como a difenidramina, antidepressivos tricíclicos (por exemplo, amitriptilina, nortriptilina) e oxibutinina (usada geralmente para a espasticidade da bexiga), podem causar disfunção cognitiva. Portanto, uma listagem cuidadosa dos medicamentos que os pacientes tomam é importante para que o médico possa reduzir ou, preferencialmente, eliminar as doses de todos os agentes anticolinérgicos.

Os inibidores de colinesterase (ChEIs) são usados para atenuar a deficiência colinérgica. Todos os 4 ChEIs aprovados recentemente (isto é, a tacrina, o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina) inibem a colinesterase (AChE) na sinapse (colinesterase específica). A tacrina foi o primeiro agente aprovado para a DA, mas devido ao seu potencial para causar toxicidade hepática, é agora raramente utilizada.

A tacrina e a rivastigmina também inibem a butirilcolinesterase (BuChE). Apesar dos níveis de BuChE possam aumentar na DA, ainda não está claro que a rivastigmina e a tacrina tenham uma maior eficácia clínica do que o donepezilo e a galantamina.

A galantamina tem um segundo mecanismo de ação diferente; é também um modulador nicotínico pré-sináptico. Não há dados que indiquem que este segundo mecanismo tenha importância clínica.

Donepezilo (Aricept, Aricept ODT)

O donepezilo é o prescrito para o tratamento da demência do tipo do Alzheimer. O donepezilo tem sido eficiente em pacientes com DA leve e moderada, bem como de moderada a grave. Elimina seletivamente a acetilcolinesterase, a enzima responsável pela destruição da acetilcolina, e melhora a disponibilidade da acetilcolina. A longa meia vida do donepezilo permite uma longa duração da disponibilidade do medicamento para a ligação dos recetores. Não há provas que sugerem que o processo subjacente da demência é afetado pela administração do donepezilo.

As recomendações de dosagem para a DA leve a moderada são de 5-10 mg uma vez por dia. Os pacientes com DA moderada a grave podem ser administrados com 10 ou 23 mg uma vez por dia.

Rivastigmina (Exelon, Exelon Patch)

A rivastigmina é indicada para o tratamento da demência do tipo Alzheimer leve a moderada. As doses iniciais recomendadas são 1,5 mg duas vezes por dia, com uma dose máxima de 12 mg/dia. A rivastigmina é um potente e seletivo inibidor da AChE e da BuChE do cérebro. A rivastigmina é considerada um inibidor pseudo-irreversível da AChE.

Embora o mecanismo preciso de ação da rivastigmina seja ainda desconhecido, é postulada para exercer o seu efeito terapêutico ao reforçar a sua função colinérgica. Isto concretiza-se ao aumentar a concentração de acetilcolina através de uma inibição reversível da sua hidrólise na colinesterase.

Galantamina (Razadyne, Razadyne ER)

A galantamina é indicada para o tratamento da demência da DA leve a moderada. Melhora a função colinérgica central e, muito provavelmente, inibe a AChE. Não há provas que a galantamina altera o curso do processo subjacente da demência. A dose recomendada para a formulação de libertação imediata é de 4 mg duas vezes por dia. A formulação de libertação prolongada é dada numa dose de 8 mg por dia. A dose normal após a sua titulação é de 16-24 mg/dia.

Tacrina

A tacrina foi o primeiro agente aprovado para a DA. É indicada para pacientes com demência leve a moderada. Como está associada com toxicidade hepática, já não é usada com tanta frequência. A tacrina inibe a AChE, a enzima responsável pela destruição da acetilcolina, e melhora a disponibilidade da acetilcolina. A tacrina inibe tanto a AChE como a BChE; no entanto, é mais seletiva para a AChE.

Antagonistas dos recetores N-Metil-D Aspartato

O único medicamento pertencente à classe antagonista do recetor N-metil-aspartato (NMDA) que foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos E.U.A. é a memantina. Este agente pode ser usado individualmente ou combinado com inibidores de AChE.

Memantina (Namenda, Namenda XR)

O medicamento Namenda é utilizado no tratamento da demência moderada a grave em pacientes com DA. A dose inicial para a formulação de libertação imediata é de 5 mg uma vez por dia, e pode ser titulada a uma dose máxima de 20 mg/dia. A dose inicial para a formulação de libertação prolongada é de 7 mg uma vez por dia, e pode ser titulada a uma dose máxima de 28 mg/dia. Os efeitos secundários incluem tonturas, confusão, dores de cabeça, obstipação, náuseas e agitação.

B. Tratamento da doença moderada a grave

Acredita-se que parte da memantina (Namenda, Namenda XR), antagonista do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) funciona ao melhorar a relação sinal-ruído da transmissão glutamatérgica no recetor NMDA. Pensa-se que o bloqueio dos recetores NMDA pela memantina serve para abrandar a acumulação de cálcio intracelular e, por conseguinte, para ajudar a prevenir futuros danos neurológicos. Este agente está aprovado pela FDA para o tratamento da DA moderada a grave.

Alguns estudos têm demonstrado que a memantina pode ser usada com segurança na combinação de ChEIs. A combinação de memantina com um ChEI tem vindo a demonstrar um atraso significativo na institucionalização de pacientes com DA (34). Os estudos sugerem que o uso de memantina com donepezilo afeta a parte cognitiva na DA moderada a grave (35) mas não na DA leve a moderada (36,37). Tonturas, dores de cabeça e confusão são alguns dos mais frequentes efeitos secundários da memantina.

Uma variedade de intervenções comportamentais e farmacológicas pode aliviar as manifestações clínicas da DA, como ansiedade, agitação, depressão e comportamento psicótico. A eficácia do alcance destas intervenções varia de modestas e temporárias a excelentes e prolongadas. Nenhum agente específico ou dose individual é unanimemente aceite pela grande variedade de manifestações clínicas. Atualmente, a FDA não aprovou nenhum agente psicotrópico para o tratamento da DA.

C. Antidepressivos e estabilizadores de humor

- Antidepressivos, como o citalopram (Celexa), fluoxetina (Prozac), paroxetina (Paxil), e sertralina (Zoloft) são utilizados no tratamento da irritabilidade e do humor.
- Ansiolíticos, como o lorazepam (Ativan) e o oxazepam (Serax) tratam a ansiedade e a agitação.
- Medicamentos antipsicóticos, tais como o aripiprazol (abilify), a clozapina (Clozaril), o haloperidol (Haldol), e a olanzapina (Zyprexa) tratam as alucinações, as ilusões, a agitação e a agressividade.

Os antidepressivos desempenham um papel importante no tratamento de distúrbios de humor em pacientes com DA. A depressão está presente em mais de 30% dos pacientes com DA e começa frequentemente antes da DA ser clinicamente diagnosticada. Portanto, a atenuação desta condição de comorbidade frequente pode melhorar o desempenho cognitivo e não cognitivo.

Nyth descobriu que o citalopram é benéfico para o humor e outros sintomas neuropsiquiátricos em pacientes com um estado moderado da DA (38). Na medida em que o citalopram pode causar um aumento na dependência da dose no intervalo QT, a FDA aconselha uma dose máxima de 40 mg por dia e considerar 20 mg por dia nos idosos (39).

Weintraub et al (40) e Petracca et al (41) descobriram que a sertralina e a fluoxetina não possuem nenhum benefício a curto ou a longo prazo no humor em vez do placebo. Ao mesmo tempo, Banerjee et al descobriu que o tratamento da depressão com sertralina ou mirtazapina não trazia nenhum benefício comparado com o placebo e um risco de efeitos adversos (42).

Outros estabilizadores de humor, tal como o ácido valpróico, podem ajudar no tratamento de comportamentos disruptivos e outras explosões de irritação, que em pacientes com DA podem ter em estados moderados ou avançados da doença.

Os resultados de vários estudos apontam que os anticonvulsantes (por exemplo, gabapentina, ácido valpróico) podem desempenhar um papel no tratamento de problemas comportamentais em pacientes com a doença de Alzheimer. No entanto, um estudo de 313 pacientes com DA moderada revelou que 24 meses de tratamento com valproato não atrasou os sinais de surgimento de agitação ou psicose, que este não abrandou o declínio cognitivo e funcional, e foi associado a uma variedade de tratamentos experimentais que foram propostos para a DA. Estes incluem a terapia antiamilóide, o processo contrário ao do excesso de fosforilação da proteína tau, terapia com estrogénios, terapia com vitamina E e a terapia de limpeza de radicais livres. Os estudos destas terapias têm-se revelado decepcionantes na maioria dos casos.

Nos últimos 10 anos, numerosos estudos de terapias antiamilóides foram realizados de maneira a diminuir os fragmentos amiloides tóxicos no cérebro, sobretudo os seguintes estudos:

- Vacinação com espécies amiloides
- Administração de anticorpos monoclonais antiamilóides
- Administração de imunoglobulina intravenosa que pode conter os anticorpos das ligações amiloides
- Bloqueadores seletivos da proteína beta-amiloide
- Agentes quelantes para prevenir a polimerização amiloide
- Derivação cerebral para melhorar a remoção da proteína beta-amiloide
- Inibidores de secretases para prevenir o aparecimento de um fragmento beta-amiloide

Até à data, nenhum estudo da fase III de terapias antiamilóides demonstrou uma combinação de eficácia aceitável e efeitos secundários.

Uma consciencialização crescente de que a proteína tau é um elemento fulcral na patogénese da DA sugeriu que esta proteína pode oferecer uma saída para a intervenção terapêutica. Estão a decorrer estudos com agentes que podem inverter o excesso da fosforilação da proteína tau diminuindo, por conseguinte, a formação de novos neurofibrilares (43).

A terapia de limpeza de radicais livres despertou a atenção, devido aos níveis excessivos de radicais livres no cérebro que são neurotóxicos. No entanto, nenhum estudo demonstrou a eficácia da limpeza de radicais livres no tratamento dos sintomas cognitivos da DA.

Alguns estudos indicam que o stress oxidativo pode ser uma parte da patogénese da DA. Na DA, uma dose elevada de vitamina E (2000 unidades por dia de alfa tocoferol) administrada durante 2 anos, retardou o progresso da doença em pacientes com DA moderada (44). Este benefício presumidamente resultou dos efeitos antioxidantes da vitamina E.

No entanto, estudos posteriores sugeriram que a suplementação da vitamina E pode aumentar o risco de problemas cardiovasculares adversos. Portanto, o uso da vitamina E ainda não é recomendado.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) tem sido usada para identificar alvos

terapêuticos na DA e para monitorizar os efeitos de agentes farmacológicos, e ambas a EMT e a ação direta da estimulação transcraniana estão a ser exploradas para um possível papel terapêutico na DA. Contudo, as provas do benefício terapêutico destas modalidades é ainda altamente preliminar (45).

10. A Medicina Herbal é a ponte entre os tratamentos complementares e o tratamento convencional

Em todas as culturas, as origens da medicina herbal ficaram perdidas nas calendas do tempo. Sem dúvida que os seres humanos utilizaram ervas para curas, muito antes que algo tenha sido escrito sobre a temática. Num determinado momento na cultura moderna, os documentos escritos tornam-se como que num repositório de conhecimento que foi passando de geração em geração. Entre estes primeiros documentos, estão aqueles que descrevem as crenças religiosas dum determinado povo e aqueles que descrevem as práticas de medicina. Os alimentos medicinais são direcionados para compensar carências nutricionais específicas causadas por um distúrbio ou doença.

Os medicamentos farmacológicos eficazes para o tratamento da DA continuam por descobrir. Foram encontradas algumas abordagens atuais ocidentais contra o uso de medicamentos atenuadores ou de modificação de doença da neurodegeneração nos sintomas de desenvolvimento da demência. Abordagens atuais integrantes e holísticas da medicina chinesa na descoberta de medicamentos para a neurodegeneração na demência incluem (1) moléculas simples de ervas, (2) extratos padronizados de uma única planta, e (3) uma fórmula de ervas com composição definida. Atualmente, os inibidores de acetilcolinesterase (AChEI) pertencem ao primeiro grupo de medicamentos aprovados pela FDA no tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada. Muitos destes medicamentos como a huperzina e a galantamina estão originalmente isolados das plantas. Contudo, os inibidores de AChE têm um sucesso limitado pois estes só melhoram a memória na demência leve mas não conseguem travar o processo da neurodegeneração; enquanto a memantina possui efeitos neuroprotetores ténues ligeiros no melhoramento da memória. Tem havido uma procura desenfreada entre as instituições de investigação de neurociência e da indústria farmacêutica mundial para descobrir agentes terapêuticos mais seguros e eficazes para o tratamento da DA.

No entanto, a crescente recolha de dados *in vitro* e *in vivo*, sugere que muitas plantas usadas tradicionalmente afetam significativamente as alterações metabólicas importantes na típica neurodegeneração da DA.

Para além dos medicamentos sintéticos, uma variedade de medicinas para o tratamento da DA são provenientes do uso de plantas tradicionais. Mais concretamente, a *Ginkgo biloba* e a galantamina representam os casos mais evidentes.

Sem dúvida, a maioria dos relatórios recentes sobre plantas tradicionalmente usadas no tratamento da DA são originárias da medicina tradicional chinesa e oriental, assim como de Kampo Ayurveda e da sabedoria tradicional e mediterrânica.

11. *Ginkgo Biloba* - Da medicina tradicional chinesa a um medicamento padronizado

Originalmente, a *Ginkgo biloba* (da família Coniferae) tem sido tradicionalmente utilizada nas doenças respiratórias na China e no melhoramento de perdas de memória associadas com anormalidades de circulação sanguínea no Irão. Esta planta tem sido sujeita a inúmeras investigações para avaliar o seu potencial em distúrbios cognitivos. Extratos padronizados, particularmente o EGb 761, retirado das folhas destas plantas, foram usados com sucesso como um medicamento herbal para o melhoramento dos danos cognitivos e de memória. O EGb 761

representa um protótipo de extratos de plantas que atenua os distúrbios do Sistema Nervoso Central, devido ao facto de que tanto os flavonoides e as lactonas terpénicas, que estão parcialmente presentes noutros extratos de plantas, foram identificados como princípios ativos nos extratos de *Ginkgo* bem como uma ampla prova experimental na eficácia de proteção do EGb 761 *in vitro* e *in vivo*. O potencial do EGb 761 para atenuar os efeitos citotóxicos dos peptídeos amiloides neurotóxicos relacionados com a DA quando adicionado a uma solução, foi demonstrado não só em linhas celulares neuronais mas também em neurónios primários, apesar de uma eficácia diferente. O impacto do extrato *Ginkgo* tem sido amplamente atribuído à sua atividade antioxidante. Os efeitos do stress oxidativo foram reduzidos nos linfócitos e nas células cerebrais derivadas do extrato EGb 761 no tratamento da DA em ratos de laboratório transgénicos e não transgénicos. Dados recentes, porém indicam que o extrato *Ginkgo biloba* 761 (Gbe-761) também afeta a produção de peptídeos beta-amiloides neurotóxicos (A β), por exemplo, ao regular a atividade das secretases tanto em células como em animais.

Admitimos especular que as alterações metabólicas, mediadas por vasodilatação e efeitos trópicos do EGb 761, podem ser responsáveis por este resultado.

O extrato *Ginkgo biloba* (Gbe) e dois ingredientes: a bilobalida e o ginkgolido B estão presentes no CSWG (Computer Support Working Group) como parte de um estudo de extratos botânicos usados para suplementos alimentares nos Estados Unidos. (1 em cada 3 adultos nos Estados Unidos utiliza suplementos alimentares). A desregulamentação generalizada de extratos botânicos permite, agora, que o GBE seja vendido como suplemento alimentar a um público sedento em «melhorar as capacidades cerebrais» ou «promover uma atividade radical de limpeza».

O Gbe é um produto bem definido, e este ou os seus ingredientes, os ginkgolidos, especialmente o ginkgolido B, e a bilobadina, demonstrou claramente uma atividade biológica. Pode ser consumido em doses grandes por um longo período de tempo. Segundo as normas da *Dietary Supplement Health and Education Act* de 1994, o Gbe pode ser vendido legalmente se não estiver rotulado ou acompanhado por quaisquer requisitos terapêuticos ou de saúde. Os medicamentos herbais podem estar rotulados contendo descrições sobre a maneira como afetam a estrutura e função fisiológica, mas alertando que o produto ainda não foi avaliado pela FDA para cura, prevenção ou tratamento de uma doença.

12. Ingredientes padronizados do Gbe

O extrato utilizado na medicina é padronizado num procedimento de várias etapas de maneira a concentrar os princípios ativos desejados provenientes desta planta. Estes extratos contêm aproximadamente 24% de glicósidos flavónicos (compostos por quercitina, campferol e isorhamnetin) e 6% de lactonas terpénicas (2.8-3.4% ginkgolidos A, B, and C, e 2.6-3.2% bilobalida). O ginkgolido B é responsável por cerca de 0.8% do extrato total e a bilobalida por 3%. Outros ingredientes incluem proantocianidinas, glucose, ramnose, ácidos orgânicos, ácido D-glucónico e ácido ginkgólico (menos de 5 ppm de ácidos ginkgólicos). Muitas das propriedades curativas do Gbe estão relacionadas com a atividade destes flavonoides.

Exposição humana: Há potencial para a ingestão do Gbe por parte duma população consumista mundial, uma vez que este produto está disponível sem prescrição a um custo altamente competitivo com medicamentos prescritos. A dose recomendada do Gbe é de 120 a 160 mg por dia para pessoas com claudicação intermitente e de 240 mg por dia para insuficiência cerebrovascular, estados iniciais da doença de Alzheimer, depressão resistente, e impotência.

13. Galantamina

A galantamina é uma conhecida forma alcaloide, pertencente à família *Amaryllis* (*Amaryllidaceae*), e a ideia de desenvolver um produto médico para a DA destas espécies parece estar baseada no uso local de uma destas espécies numa parte remota da Europa. Tem-se tornado numa das opções terapêuticas mais importantes usadas para atrasar o processo da degeneração neurológica na DA. O seu desenvolvimento passou por estudos observacionais pouco conhecidos nas Montanhas do Cáucaso (Sul da Rússia) para o uso deste medicamento nos países do leste da Europa (especialmente na Bulgária) no tratamento da poliomielite e, por fim, na recente introdução nos mercados ocidentais para o tratamento da DA. A galantamina foi primeiramente extraída de amarilidáceas (*Galanthus* spp.) mas hoje em dia é obtida através de *Narcissus* spp. e de *Leucojum* spp., bem como feita sinteticamente. Segundo relatórios não confirmados, nos anos 50, um farmacologista búlgaro reparou no crescimento comum de uma amarilidácea em estado selvagem através de pessoas que a esfregavam na testa para aliviar a tensão nervosa. Algumas publicações mais antigas também indicavam o uso extensivo de amarilidáceas na Europa do leste, tal como a Roménia, Ucrânia, a Península Balcânica e noutros países mediterrânicos do leste da Europa. Contudo, Mashkovsky e Kruglikova-Lvov publicaram o seu primeiro trabalho que confirma as propriedades da inibição da acetilcolinesterase da galantamina, isoladas da *Galanthus woronowii*. A poliomielite foi uma das primeiras indicações da galantamina, especialmente na Europa central e de leste, uma vez que o composto estimula a transmissão do impulso nervoso nas sinapses. Estudos indicam a penetração da barreira hematoencefálica do pioneiro alcaloide como o desenvolvimento de indicações relacionadas com o SNC. Baseado no conhecimento da galantamina em ambos os sistemas nervosos central e periférico, muitos países da Europa de leste usaram-na como tratamento reconhecido para a *Myasthenia gravis* e distrofia muscular, sintomas de paralisia da poliomielite residual, neuralgia trigeminal, e outras formas de neurites. Um passo crucial para o sucesso da galantamina como um meio contra a DA foi baseado na síntese desenvolvida em meados dos anos 90. A filosofia científica subjacente ao uso de inibidores de colinesterase na gestão da DA é baseada na hipótese colinérgica. A deterioração do sistema colinérgico central representa um marco para a DA, que é caracterizado pela perda de neurónios colinérgicos no prosencéfalo, e um declínio marcante na atividade da acetiltransferase colina. Em geral, a galantamina representa um exemplo de sucesso em tornar um desenvolvimento etnobotânico de um produto natural num importante medicamento clínico.

Nos últimos anos, a ênfase de descoberta de medicamentos para a DA incide nos inibidores da AChE e de um elevado número de outros alvos que estão atualmente a serem explorados.

Os produtos Ginseng são popularmente referidos como «adaptógenos», o que denota que estes produtos supostamente aumentam o stress físico, químico e biológico e aumentam, em geral, a vitalidade, incluindo as capacidades físicas e mentais para trabalhar. As raízes *Panax ginseng* são tradicionalmente consumidas por via oral como adaptógenos, afrodisíacos, estimulantes alimentares, e no

tratamento da disfunção erétil nos homens. Pode-se mascar diretamente a raiz fresca, ou pode ser mergulhada nalguns tipos de vinho por um período de tempo antes de ser bebida ou mascarada. O Ginseng está disponível quer na sua forma seca, quer na forma cortada. Contudo, o ginseng é normalmente utilizado em doses subclínicas por um curto período de tempo e, portanto, não produz efeitos medicinais definidos. O *Panax notoginseng* é usado de uma forma generalizada na medicina tradicional chinesa (MTC) para melhorar a aprendizagem e a memória. Além disso, as ações preventivas atuam contra a isquemia cerebral, efeitos benéficos no sistema cardiovascular, atividades hemostáticas, antioxidantes, hipolipidémicas, hepatoprotetoras, renoprotetoras, e atividades com estrogénios.

14. *Galanthus woronowii* (Galantamina proveniente das amarilidáceas)

A delicada flor branca e o bolbo da *Galanthus woronowii*



Figura 3. Sobre esta espécie

Uma amarilidácea nativa da Turquia, Rússia e Geórgia, a *Galanthus woronowii* foi apelidada em honra do botanista e colecionador de plantas russo Georg Woronow (1874-1931). O seu cultivo é popular na Europa e valorizada pelas suas grandes, verdes e brilhantes folhas, que fornecem boa cobertura e contraste com folhas das outras amarilidáceas comuns como a *G. nivalis*. As *Galanthus woronowii* crescem no nordeste da Turquia e nas montanhas ocidentais e centrais do Cáucaso (Geórgia e Rússia). Encontra-se sobretudo na costa leste do Mar Negro nas províncias antigas da Colquida e de Lazistan (a província euxina). Cresce a partir de 70-1,400 metros acima do nível do mar, em lugares rochosos (em rochas calcárias, em gargantas de rios, em encostas rochosas e amontoados rochosos), nas margens de rios, em arbustos e margens de florestas e, às vezes, numa epífita ou em troncos caídos de árvores, enraizadas no musgo (46-48).

15. Terapia com canabinóides

A literatura científica indica que a terapia com canabinóides pode aliviar os sintomas de pacientes que padecem de DA, para além de poder também moderar o progresso da doença.

A administração intracerebroventricular de canabinóides sintéticos previnem a deterioração cognitiva e a diminuição de neurotoxicidade nos ratos injetados com o peptídeo beta-amiloide (49).

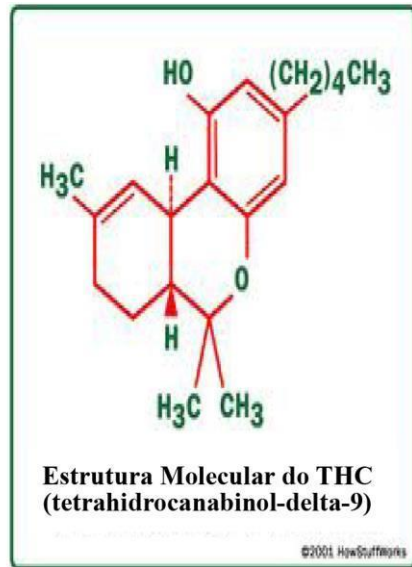
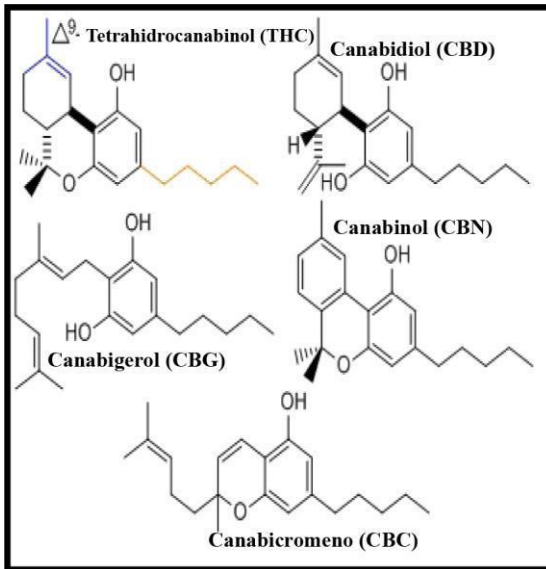
Canabinóides sintéticos adicionais foram também comprovados na redução da inflamação associada com a DA na amostra recolhida de tecido cerebral humano. Os resultados de Ramirez et al. em 2005, indicam que os canabinóides têm sucesso na prevenção do processo neurodegenerativo que ocorre na DA, (50). Estudos posteriores feitos por investigadores, demonstraram que a administração da planta canabinóide não-psicotrópica (CBD) também atenuou a perda de memória num rato de laboratório usado como modelo com a doença (51). Investigadores do Instituto de Pesquisa Scripps na Califórnia em 2006 reportaram que o (Tetrahidrocannabinol (THC) que é o químico ativo da canábis e é uma das mais antigas drogas alucinogénias conhecidas) inibe a enzima responsável pela agregação da placa amiloide — o primeiro alvo da DA — numa maneira «consideravelmente superior» aos medicamentos aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer como o donepezilo e a tacrina. Os resultados dos investigadores fornecem um mecanismo pelo qual a molécula de THC pode ter um impacto direto na patologia da DA,» concluíram os investigadores. «O THC e os seus análogos podem oferecer uma opção terapêutica melhor para a DA ao tratar simultaneamente os sintomas e o progresso da doença (52).

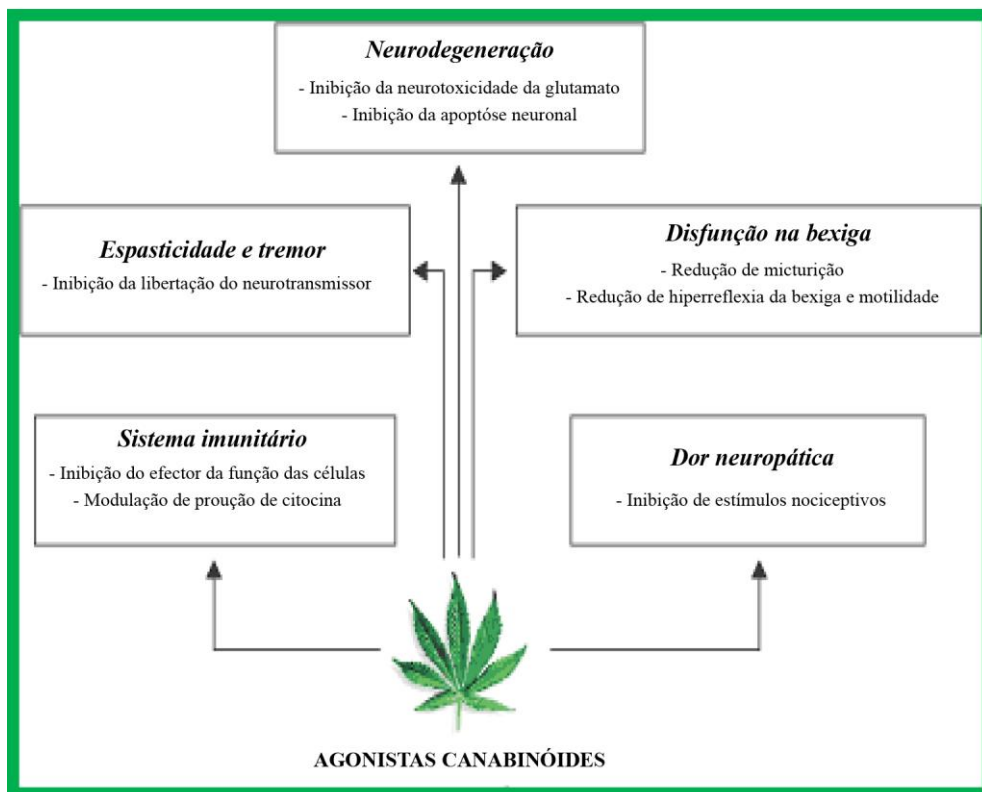
Mais recentemente, investigadores da Universidade Estadual de Ohio, relataram que as ratazanas mais velhas administrados com doses diárias de canabinóides sintéticos [WIN 55,212-2 ($C_{27}H_{26}N_2O_3 \cdot CH_3SO_3H$)] durante um período de três semanas melhoraram bastante em comparação com controlos não tratados num teste de memória de labirinto de água. Marchalant et al. em 2007 relatou que as ratazanas tratadas com o composto experienciaram 50% de melhoria na memória e uma redução de 40 a 50% em inflamação comprada com os controlos (53).

Estudos pré-clínicos anteriores demonstraram que os canabinóides podem prevenir a oxidação que causa a morte das células. Alguns peritos acreditam que as propriedades neuroprotetoras dos canabinóides podem também desempenhar um papel na moderação da DA (54). Campbell e Gowran e em 2007 relataram que «os canabinóides oferecem uma abordagem multifacetada para o tratamento da DA ao fornecer neuroproteção e ao reduzir a neuroinflamação, ao mesmo tempo que apoiam os mecanismos de reparação intrínseca do cérebro ao reforçar a expressão do recetor da neurotrofina e realçando a neurogênese. A manipulação dos meandros dos canabinóides oferece uma abordagem farmacêutica para o tratamento da DA que pode ser mais eficaz do que os regimes atuais de tratamento (55).

Para além de potencialmente alterar a progressão da DA, os estudos clínicos também indicam que a terapia com canabinóides pode reduzir a agitação e estimulam o aumento de peso em pacientes com a doença. Mais recentemente, investigadores da Universidade de Berlim (2006), relataram que a administração de uma dose diária de 2.5 mg de THC sintético num período de duas semanas reduziu a atividade motora noturna e agitação em pacientes com DA através de um estudo piloto (56).

Os dados clínicos apresentados em 2003 no encontro anual da Associação Internacional de Psicogeriatria relataram previamente que a administração oral de mais de 10 mg de THC sintético reduzia a agitação e estimulava o aumento de peso em pacientes em estados mais avançados da doença de Alzheimer, num estudo aberto (57). O aumento de peso e a diminuição de sentimentos negativos em pacientes com DA administrados com canabinóides foram relatados anteriormente por Volicer et al. em 1997 (58).





16. Curcumina (diferuloilmetano)

A curcumina (diferuloilmetano), um composto polifenol responsável pela cor brilhante amarela do turmérico, pensa-se ser o principal agente farmacológico. É preparada após a extração das raízes da *Curcuma longa* (59). Além da curcumina, o turmérico contém os curcuminóides: a atlantona, a bisdemetoxicurcumina, a demetoxicurcumina, diarilheptanóides e tumeronas. O turmérico também contém sesquiterpenóides e o constituinte ar-tumerona (60). Outros constituintes incluem açúcares, resinas, proteínas, vitaminas e minerais (incluindo o ferro e o potássio).

Devido a vários efeitos da curcumina, tais como a diminuição de placas beta-amiloides, degradação atrasada de neurónios, quelção de metais pesados no sangue, anti-inflamação, antioxidante e diminuição da formação da microglia, a memória geral dos pacientes com DA foi melhorada (61).

Os investigadores descobriram que a curcumina pode ajudar os macrófagos a limpar as placas amiloides encontradas na doença de Alzheimer. Os macrófagos desempenham um papel importante no sistema imunológico. Ajudam o corpo a lutar contra proteínas estranhas e a limpá-las de forma eficiente. A curcumina foi tratada com macrófagos no sangue tirado de nove voluntários: seis pacientes com DA e três indivíduos saudáveis. A proteína beta-amilóide foi, então, introduzida. Os pacientes com DA,

cujos macrófagos foram tratados com curcumina, quando comparados com pacientes cujos macrófagos não foram tratados com esta substância, mostraram sinais de melhoria na absorção e na ingestão das placas. Ainda assim, a curcumina pode ajudar o sistema imunológico a limpar a proteína amiloide (61,62).

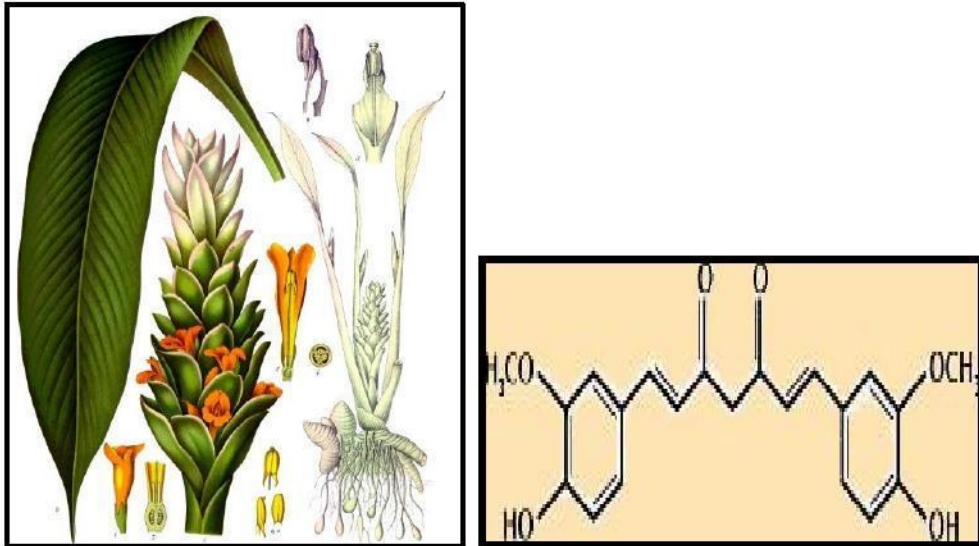


Figura 4. Curcumina (diferuloilmetano).

Além disso, a curcumina tem poderosos antioxidantes e propriedades anti-inflamatórias; de acordo com os cientistas, estas propriedades podem ajudar a aliviar os sintomas do Alzheimer causados pela oxidação e inflamação (63). É bastante conhecido que a proteína beta-amiloide induzida do stress oxidativo é um meio bem estabelecido para a morte de células neuronais na DA (64). Três curcuminóides do turmerico (*Curcuma longa* L.), incluindo a curcumina, a demetoxicurcumina, e a bisdemetoxicurcumina, foram encontrados a proteger o feocromocitoma da ratazana PC12 e as células da veia endotelial do cordão umbilical humano (HUVEC) do insulto beta-amiloide(1-42). Estes compostos podem proteger as células de um insulto beta-amiloide(1-42) através de meios antioxidantes. Outros estudos com animais com DA também sugerem que a curcumina pode reduzir os níveis de proteínas amiloides e oxidadas e prevenir os défices cognitivos (65). Um mecanismo de ação alternativo para estes efeitos sugerido por Baum et al (65), é a quelação de metais pesados no sangue, que pode reduzir a agregação amiloide e a neurotoxicidade oxidativa. Uma vez que a curcumina se liga mais rapidamente a metais redox-ativos do que os redox-inativos, a curcumina pode exercer uma rede protetora contra a toxicidade beta ou suprimir os danos inflamatórios ao prevenir a indução de NF- kappaB. Estudos com ratos de laboratório que avaliaram os efeitos da curcumina dietética na inflamação, danos oxidativos, e na patologia das placas demonstraram que tanto doses baixas como altas de curcumina baixam significativamente as proteínas oxidadas e a interleucina-1beta, que é uma citocina pró-inflamatória elevada nos cérebros destes ratos. (66). Uma dose baixa e não uma alta de curcumina no tratamento mostrou que se pode reduzir o marcador astrocitário GFAP e

diminui significativamente a proteína beta-amiloide insolúvel (A β), a proteína beta-amiloide solúvel, e a carga das placas por 43-50%.

Contudo, os níveis da proteína precursora amiloide (APP) na fração da membrana não foram reduzidos.

17. Huperzina A (Qian Ceng Ta)

A Huperzina A é promissora relativamente ao melhoramento da memória e na proteção das funções cognitivas e pode melhorar a capacidade cognitiva na DA.

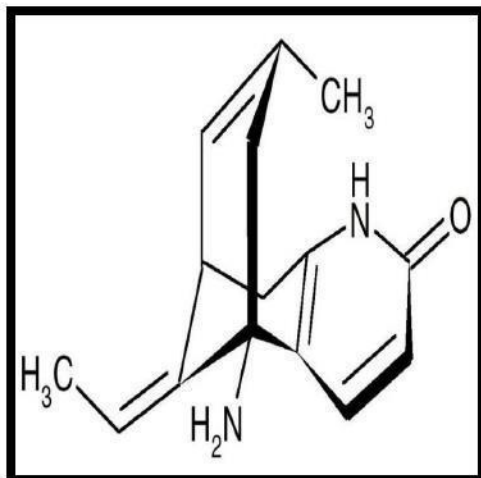
Huperzina-A é um novo suplemento derivado da medicina herbal tradicional chinesa antiga que oferece esperança para aqueles que sofrem de DA e outras doenças mentais relacionadas com a idade (67).

Provas existentes sugerem que os pacientes com DA que tomaram *Huperzina A* melhoraram geralmente as suas funções cognitivas, no estado clínico global, no desempenho funcional e reduziu os distúrbios comportamentais comparado com pacientes que tomam placebos. Além disso, para beneficiar os pacientes que sofrem de Alzheimer, as propriedades de melhoramento de memória da *Huperzina* sugerem que esta pode ser um agente eficiente no que toca a melhorar a memória e a aprendizagem em humanos saudáveis também. A *Huperzina A* é um composto natural derivado do antigo remédio chinês, *Qian Ceng Ta*. Esta medicina herbal tradicional foi preparada através da *Huperzia serrata*, um musgo que cresce no chão de florestas húmidas e fendas de rochas. Fervida como um chá herbal, o *Qian Ceng Ta* tem sido utilizado na China para tratar febre, inflamação, menstruação irregular e também como diurético.

No final dos anos 80, investigadores na China descobriram um alcaloide puro extraído da *Huperzia*, a *Huperzina A*, que era um inibidor potente e reversível da acetilcolinesterase (AChE). A *Huperzina A* atravessa a barreira do sangue com o cérebro para prevenir que a acetilcolinesterase destrua a acetilcolina. Sem dúvida que parte dos danos envolvidos na DA são a perda de neurónios que contêm a acetilcolina no prosencéfalo basal. Isto sugere que os medicamentos que podem inibir a colinesterase, que se separa da acetilcolina, podem aumentar a capacidade de permanecerem os restantes neurónios colinérgicos. Os cientistas sabem que a *Huperzina A* pode bloquear a acetilcolinesterase e que esta pode atuar tanto no sistema nervoso central como no periférico (68).

Os cientistas aprenderam anteriormente que os inibidores de AChE tais como a tacrina e o donepezilo funcionam ao deslizar a molécula AChE no «engarramento» do seu mecanismo molecular e invalidar a sua capacidade de degradar a acetilcolina (69,70).

Em suma, a *Huperzina A* é rapidamente absorvida quando tomada por via oral e possui uma taxa muito baixa de dissociação da enzima e uma maior duração da ação. Estudos em roedores mostram que a AChE permanece inibida por 33% após 6 horas. A *Huperzina A* tem uma forte especificidade para a AChE, e é excepcionalmente bem adequada para o seu novo papel, integrando-se em lugares ativos de acetilcolinesterase tal como uma chave entra na fechadura. «A Hup-A parece ligar ainda melhor e mais especificamente a acetilcolinesterase do que outros inibidores AChE". Isto torna-a um agente promissor no tratamento de várias formas de demência, incluindo a DA (71-73).



18. Alecrim (*Rosmarinus officinalis*) - usado na Aromaterapia

A aromaterapia usa óleos essenciais de plantas que são aplicados numa *loção e absorvidos pela pele ou inalados e absorvidos nos pulmões* e fossas nasais, para melhorar a saúde física e mental. Os óleos aromáticos das plantas têm sido utilizados há mais de 5.000 anos: para proteger contra enfartes e outras doenças neurodegenerativas como o Alzheimer e a doença de Lou Gehrig. O alecrim contém ácido carnósico, um poderoso antioxidante, que ajuda no combate de radicais livres no cérebro. O ácido carnósico estimula a síntese do Fator de Crescimento Nervoso (NGF) que pode ajudar a prevenir a deterioração das células nervosas na doença de Alzheimer (74). A planta *Rosmarinus officinalis* é uma espécie perene nativa do Mediterrâneo e o símbolo universal da memória usado para honrar aqueles que faleceram. A tradição de colocar os rebentos de alecrim dum ponta à outra do caixão ou em cima de uma lápide remonta já ao antigo Egito. Este costume perdurou até ao período medieval e além deste. Por exemplo, a Julieta de Shakespeare foi decorada com alecrim aquando da sua morte. Na Austrália, onde o Dia de Anzac é celebrado em memória dos antepassados das famílias, é ainda usual nos dias de hoje utilizar ramos de alecrim. O alecrim está também associado com o melhoramento da memória e recordação. A Ofélia de Shakespeare implora em Hamlet com, «Há alecrim, isto é para memória, prezado amor, lembra-te sempre». Os estudantes da antiga Grécia utilizavam coroas de alecrim por cima da testa para ajudar a memória durante os exames. Esta reputação fez com que a erva ganhasse um lugar entre as plantas tradicionais dos casamentos, usadas para adornar o ramo, véu e vestido da noiva. São também oferecidos aos convidados do casamento raminhos de alecrim para os ajudar a lembrarem-se da cerimónia. Também já foi usual na tradição adicionar alecrim ao vinho do casal para que eles nunca se esquecessem dos votos sagrados. Até certo momento, era costume a noiva e noivo plantarem alecrim perto do lar matrimonial no dia do casamento. Contudo, o velho ditado inglês que diz que «onde cresce o alecrim, manda a mulher» o que levou alguns maridos a arrancar a planta do chão para evitar que alguém duvidasse que era ele quem realmente era o galo da capoeira. Talvez seja este o motivo por que esta prática desapareceu nos finais do século XV. O alecrim recebeu o seu nome

do Latim: *ros maris*, que significa «orvalho do mar." Isto provavelmente tem a ver com o facto desta planta crescer ao longo da beira-mar do seu domínio endógeno. Os espanhóis começaram por chamar à planta Romero porque acreditavam que uma nativa do Mediterrâneo se refugiou por baixo de um grande arbusto de alecrim para se abrigar com o seu pequeno filho à medida que fugiam para o Egipto para escapar de Herodes. Em honra desta corajosa jovem, a planta acabou por ficar conhecida como a Rosa de Maria, que foi eventualmente abreviada mais tarde para um nome moderno que hoje reconhecemos.



Durante a Idade Média, julgava-se que o alecrim tinha a capacidade de afastar a negatividade. Para o efeito era colocado por baixo das almofadas para afugentar os pesadelos e visitas de espíritos malignos. Também era queimado em casa para impedir que a peste negra entrasse. Talvez esta associação com a proteção justifica o facto de o alecrim ser um ingrediente comum em incensos, utilizados para purificar lugares sagrados. Pensava-se que também promovia a prosperidade. De facto, no século XVI, os comerciantes contratavam regularmente perfumistas para borrifarem a sua loja com os espíritos do alecrim. A planta foi também conhecida por ser utilizada em ramos de flores, coroas e outros adornos florais para encorajar a felicidade no lar.

Na medicina, o alecrim tem uma variedade de usos, tanto antigos como modernos. Num dos mais antigos ervanários a ser publicado em Inglaterra, Rycharde Banckes recomendou que se colhesse folhas de alecrim e «que as fervesse em água pura e que bebesse a água pelas suas propriedades contra todos os males do corpo». Assim sendo, pensava-se que o alecrim era uma cura para a digestão fraca, enxaquecas, artroses e dores musculares. De facto, a Rainha Isabel da Hungria foi supostamente curada de uma semiparalisia quando bebericava uma mistura de alecrim para aliviar as dores das articulações. Daí que a fórmula tenha ficado conhecida como a famosa «Água da Hungria». Hoje em dia, o alecrim é reconhecido por possuir várias propriedades medicinais. Sobretudo porque a planta contém ácido salicílico, o precursor da aspirina. Isto pode explicar o porquê de se massajar com o óleo de alecrim nas articulações pois alivia a dor artrítica e reumática. Também contém agentes antibacteriais e antimicrobiais e é utilizado por ervanários modernos para tratar uma variedade de problemas de pele, incluindo a caspa. O alecrim também está a ser estudado pelos seus

potenciais efeitos anticancerígenos, uma vez que estudos iniciais indicam que o seu composto inibe químicos carcinogênicos de se ligarem ao ADN celular. O alecrim pode também tornar-se útil na prevenção e tratamento da doença de Alzheimer num futuro próximo. Os investigadores descobriram que alguns fitoquímicos na planta previnem a degradação da acetilcolina, um importante químico cerebral necessário para a normal neurotransmissão. A falta deste químico é usualmente detetada em pacientes com Alzheimer.

A maioria dos relatórios recentes em plantas com usos tradicionais e atividades relevantes para a DA são originários da medicina tradicional chinesa e da medicina oriental, bem como de Kampo Ayurveda e do conhecimento tradicional mediterrânico. Existem muitas plantas úteis para o tratamento de doenças neurodegenerativas e há ainda muitas por serem descobertas.

Notas do Autor

Bowirrat Abdalla, Mustafa Yassin, Menachem Abir, Bishara Bisharat e Zaher Armaly
EMMS Nazareth- Hospital de Nazaré, Nazaré

19. Referências

- [1] Bowirrat A, Friedland RP, Farrer L, Baldwin C, Korczyn A. Genetic and Environmental Risk factors for Alzheimer's disease in Israeli Arabs. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2002; 19(1-2):239-245.
- [2] Bowirrat A, Treves TA, Friedland RP, Korczyn AD. Prevalence of Alzheimer's Type Dementia in an elderly Arab population. *European Journal of Neurology* 2001; 8(2):119-123.
- [3] Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2010;6(2):158-94.
- [4] Maurer K, Maurer U. *Alzheimer: The Life of a Physician and Career of a Disease*. New York: Columbia University Press; 2003.
- [5] Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkankung der Hirnrinde. In: *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medizin*. 64. 1907:146-148.
- [6] Haass C, Selkoe DJ. Soluble protein oligomers in Neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid β -peptide. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007; 8, 101-112.
- [7] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239-59.
- [8] Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(9):a006189.
- [9] Brayne C, Richardson K, Matthews FE, et al. Neuropathological correlates of dementia in over-80-year-old brain donors from the population-based Cambridge city over-75s cohort (CC75C) study. *J Alzheimers Dis*. 2009;18(3):645-58.
- [10] Swerdlow RH, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: an update. *Exp Neurol*. 2009;218(2):308-15.

- [11] Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011;70(11):960-9.
- [12] Braak H, Braak E, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Occurrence of neuropil threads in the senile human brain and in Alzheimer's disease: a third location of paired helical filaments outside of neurofibrillary tangles and neuritic plaques. *Neurosci Lett.* 24 1986;65(3):351-5.
- [13] Davinelli S, Intrieri M, Russo C, Di Costanzo A, Zella D, Bosco P, et al. The "Alzheimer's disease signature": potential perspectives for novel biomarkers. *Immun Ageing.* 2011;8:7.
- [14] Higgins GC, Beart PM, Shin YS, Chen MJ, Cheung NS, Nagley P. Oxidative stress: emerging mitochondrial and cellular themes and variations in neuronal injury. *J Alzheimers Dis.* 2010; Suppl 2:S453-73.
- [15] Ding Q, Dimayuga E, Keller JN. Oxidative damage, protein synthesis, and protein degradation in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2007;4(1):73-9.
- [16] Rocchi A, Orsucci D, Tognoni G, Ceravolo R, Siciliano G. The role of vascular factors in late-onset sporadic Alzheimer's disease. Genetic and molecular aspects. *Curr Alzheimer Res.* 2009;6(3):224-37.
- [17] S Roriz-Filho J, Sá-Roriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC, Chaves ML, et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1792(5):432-43.
- [18] Naderali EK, Ratcliffe SH, Dale MC. Obesity and Alzheimer's disease: a link between body weight and cognitive function in old age. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2010;24(6):445-9.
- [19] de la Monte SM. Insulin resistance and Alzheimer's disease. *BMB Rep.* 2009;42(8):475-81.
- [20] Perl DP. Relationship of aluminum to Alzheimer's disease. *Environ Health Perspect.* 1985;63:149-53.
- [21] Perl DP, Moalem S. Aluminum and Alzheimer's disease, a personal perspective after 25 years. *J Alzheimers Dis.* 2006;9(3 Suppl):291-300.
- [22] Goldbourt U, Schnaider-Beerli M, Davidson M. Socioeconomic status in relationship to death of vascular disease and late-life dementia. *J Neurol Sci.* 2007;257(1-2):177-81.
- [23] McDowell I, Xi G, Lindsay J, Tierney M. Mapping the connections between education and dementia. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2007;29(2):127-41.
- [24] Szekely CA, Zandi PP. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and Alzheimer's disease: the epidemiological evidence. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2010;9(2):132-9.
- [25] Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med.* 2011;13(6):597-605.
- [26] Hollingworth P, Harold D, Sims R, et al. Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 2011;43(5):429-35.

- [27] Caselli RJ, Dueck AC. APOE varepsilon2 and presymptomatic stage Alzheimer disease: how much is not enough?. *Neurology*. 2010;75(22):1952-3.
- [28] Chiang GC, Insel PS, Tosun D, et al. Hippocampal atrophy rates and CSF biomarkers in elderly APOE2 normal subjects. *Neurology*. 2010;75(22):1976-81.
- [29] Finch CE, Morgan TE. Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper. *Curr Alzheimer Res*. 2007;4(2):185-9.
- [30] Kavanagh S, Gaudig M, Van Baelen B, et al. Galantamine and behavior in Alzheimer disease: analysis of four trials. *Acta Neurol Scand*. 2011;124(5):302-8.

- [31] Farlow M, Veloso F, Moline M, et al. Safety and tolerability of donepezil 23 mg in moderate to severe Alzheimer's disease. *BMC Neurol*. 2011;11:57.
- [32] Starr JM. Cholinesterase inhibitor treatment and urinary incontinence in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):800-1.
- [33] Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, Bell CM, Li P, Normand SL, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):867-73.
- [34] Lachaine J, Beauchemin C, Legault M, Bineau S. Economic evaluation of the impact of memantine on time to nursing home admission in the treatment of Alzheimer disease. *Can J Psychiatry*. 2011;56(10):596-604.
- [35] Schmitt FA, van Dyck CH, Wichems CH, Olin JT. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezil: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(4):255-62.
- [36] Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res*. 2008;5(1):83-9.
- [37] Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011;68(8):991-8.
- [38] Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. A Nordic multicentre study. *Br J Psychiatry*. 1990;157:894-901.
- [39] US Food and Drug Administration. August 24, 2011. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms associated with high doses of Celexa (citalopram hydrobromide). Available at <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm269086.htm>, 2011.
- [40] Weintraub D, Rosenberg PB, Drye LT, et al. Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18(4):332-40.
- [41] Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2001;13(2):233-40.
- [42] Banerjee S, Hellier J, Dewey M, et al. Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9789):403-11.
- [43] Pritchard SM, Dolan PJ, Vitkus A, Johnson GV. The toxicity of tau in Alzheimer disease: turnover, targets and potential therapeutics. *J Cell Mol Med*. 2011;15(8):1621-35.

- [44] Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1997;336(17):1216-22.
- [45] Freitas C, Mondragón-Llorca H, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future. *Exp Gerontol.* 2011;46(8):611-27.
- [46] Bishop, M., Davis, A.P & Grimshaw, J. (2006). *Snowdrops: A Monograph of Cultivated Galanthus*. Griffin Press, Cheltenham.
- [47] Davis, A.P. (1999). *The Genus Galanthus*. Royal Botanic Gardens, Kew in association with Timber Press, Oregon.
- [48] Heinrich, M. & Teoh, H. L. Galanthamine from snowdrop - the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. *J. Ethnopharmacol.* 2004; 92: 147-162.
- [49] Ramirez et al. 2005. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids. *A Journal of Neuroscience.* 2005; 25: 1904-1913.
- [50] Israel National News. December 16, 2010. "Israeli research shows cannabidiol may slow Alzheimer's disease."
- [51] Eubanks et al. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Molecular Pharmaceutics.* 2006; 3: 773-777.
- [52] Marchalant et al. Anti-inflammatory property of the cannabinoid agonist WIN-55212-2 in a rodent model of chronic brain inflammation. *Neuroscience*,2007; 144: 1516-1522.
- [53] Hampson et al. 1998. Cannabidiol and delta-9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 1998; 95: 8268-8273.
- [54] Science News. 1998. "Marijuana chemical tapped to fight strokes."
- [55] Campbell and Gowran. Alzheimer's disease; taking the edge off with cannabinoids? *British Journal of Pharmacology.* 2007; 152: 655-662.
- [56] Walther et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Pharmacopharmacology.* 2006; 185: 524-528.
- [57] BBC News. August 21, 2003. "Cannabis lifts Alzheimer's appetite."
- [58] Volicer et al. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1997; 12: 913-919.
- [59] Ali, R. E. and Rattan, S. I. Curcumin's biphasic hormetic response on proteasome activity and heat-shock protein synthesis in human keratinocytes. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1067:394-399.
- [60] Ji, M., Choi, J., Lee, J., and Lee, Y. Induction of apoptosis by ar-turmerone on various cell lines. *Int J Mol Med.* 2004;14(2):253-256.
- [61] Shrikant Mishra and Kalpana Palanivelu. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Ann Indian Acad Neurol.* 2008; 11(1): 13-19.
- [62] Zhang L, Fiala M, Cashman J, Sayre J, Espinosa A, Mahanian M, et al. Curcuminoids enhance amyloid -beta uptake by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis.* 2006;10:1-7.

- [63] Frautschy SA, Hu W. Phenolic anti inflammatory antioxidant reversal of b induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging*. 2001;22:993-1005.
- [64] Kim, D. S., Park, S. Y., and Kim, J. K. Curcuminoids from *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) that protect PC12 rat pheochromocytoma and normal human umbilical vein endothelial cells from betaA(1-42) insult. *Neurosci Lett* 4-27-2001;303(1):57-61.
- [65] Baum, L. and Ng, A. Curcumin interaction with copper and iron suggests one possible mechanism of action in Alzheimer's disease animal models. *J Alzheimers Dis* 2004;6(4):367-377.
- [66] Lim, G. P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S. A., and Cole, G. M. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci*. 2001;21(21):8370-8377.
- [67] Xu SS; Gao ZX; Weng Z; Du ZM; Xu WA; Yang JS; Zhang ML; Tong ZH; Fang YS; Chai XS; et al, Efficacy of tablet huperzine-A on memory' cognition' and behavior in Alzheimer`s disease. *Chung Kuo Yao Li, Hsueh Pao*16:391-5, 1995.
- [68] Raves ML, Harel M, Pang YP, Silman I, Kozikowski AP, Sussman JL. Structure of acetylcholinesterase complexed with the nootropic alkaloid, (-)-huperzine A. *Nat Struct Biol*. 1997;4(1):57-63.
- [69] Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994; 271:992-8.
- [70] Raves ML, Harel M, Pang YP, Silman I, Kozikowski AP, Sussman JL. Structure of acetylcholinesterase complexed with the nootropic alkaloid, (-)-huperzine A. *Nat Struct Biol*. 1997;4(1):57-63.
- [71] Qian BC, Wang M, Zhou ZF, Chen K, Zhou RR, Chen GS. Pharmacokinetics of tablet huperzine A in six volunteers. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao*. 1995;16(5):396-8.
- [72] Mazurek, A. An open IAbel trial of Huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease. *Alternative Therapies*. 1999; 5(2):97.
- [73] Saxena A, Qian N, Kovach IM, Kozikowski AP, Pang YP, Vellom DC, Radic Z, Quinn D, Taylor P, Doctor BP. Identification of amino acid residues involved in the binding of Huperzine A to cholinesterases. *Protein Sci*. 1994;3(10):1770-8.
- [74] Jimbo D, Kimura Y, Taniguchi M, Inoue M, Urakami K. Effect of aromatherapy on patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 2009; 9(4):173-9.

ANEXOS

CURRICULUM VITAE

021

Name: Abdalla Bowirrat, M.D.

Identity Card No. Personal
Confidential

Place of work : Department of Neurology Tel-Aviv Medical Center

Born : Personal Confidential Redacted
Married : Personal Confidential Redacted

EDUCATION

Period of Study	Name of University	Subject	Degree	Date Awarded
1983-89	Rome University "La Sapienza", Italy	Medicine	M.D.	1989
1992-93	London University The National Hospital Institute of Neurology, Queen Square - U.K.	Neurology	Diploma in Clinical Neurology	1993
1995- Present	Ph.D. Student Sackler Faculty of Medicine Tel-Aviv University	Epidemiology of Alzheimer's Disease in Arab population		

1989 M.D. Thesis - "Menopause and Osteoporosis and Computer Osteodensitometry and incidence of Lactase deficiency in patients with involution osteoporosis - and normal subjects".

WORK

Israel - 1990-1992

Tel-Aviv - Medical Center Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University
Department of Neurology
Clinical Research : Epidemiologic study on risk factors of Dementia

Scholarship

1992 - From the Ministry of Foreign Affairs and JOINT ISRAEL APPEAL

2057345400

2064323770

Name: **Joab Chapman MD, PhD** 054607205
 Place of work: Department of Neurology, Tel Aviv Medical Center.
 Tel Aviv University, Faculty of Medicine, Department of Neurology
 Born: 25 December, 1957, Israel.
 Married (1984) to Shira, sons Adam (1986) and Michael (1989).

A. EDUCATION

Period of Study	Name of University	Subject	Degree	Date Awarded
1978-85	Tel-Aviv University	Medicine	M.D.	1986
1986-90	Tel-Aviv University	Biochemistry	Ph.D.	1991

1988-94 Residency in neurology, Department of Neurology, Ichilov Hospital, Tel-Aviv. Israel
 Neurology Board Examinations Stage I 1991, Stage II 1994. Certified 1994.
 1992-94 Postdoctoral Fellow, Department of Physiology and Pharmacology, Sackler Faculty of
 Medicine, Tel Aviv University
 1994-95 Postdoctoral Fellow, NINDS, NIH, Bethesda, MD, USA.
 1995 Lecturer, Department of Neurology, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University

AWARDS

Prizes

1986 Award for outstanding MD thesis, Dean, Sackler School of medicine, TAU.
 1987 Award for achievement in academic studies, Life Sciences Faculty, TAU.
 1989 Landau prize for academic achievement, Miphel Hapais, Tel Aviv, Israel.
 1992 Junior Travel Award, Third international conference on Alzheimer's disease and Related
 Disorders, Padova, Italy

Fellowships

1987-90 Doctoral fellowship, Foulkes Foundation, London, England.
 1992-4 Postdoctoral Fellowship, The National Institute for Psychobiology, Jerusalem, Israel.
 1994 Goodman Postdoctoral Fellowship, National Foundation for Jewish Genetic Diseases,
 USA.
 1994-5 Wolfson Postdoctoral Fellowship, Wolfson Foundation, UK.

Grants

1993 Research grant, Schreiber Foundation, Tel Aviv, Israel.
 1993 Kass Research Award, American Physicians Foundation for Medicine in Israel.

Scholarships

1991 International Affairs Committee Foreign Scholarship Award, American Academy of
 Neurology, Minnesota, USA.

PUBLICATIONS:

1. J. Chapman, O. Bachar, A.D. Korczyn, E. Wertman, D.M. Michaelson, Antibodies to Cholinergic Neurons in Alzheimer Disease J. Neurochem., Vol 51, pp. 479-485, 1988.
2. J. Chapman, B-A. Sela, E. Wertman, D.M. Michaelson, Antibodies to Ganglioside GM1 in Alzheimer Disease Neurosci. Lett., Vol. 86, pp. 235-240, 1988.
3. D.M. Michaelson, J. Chapman, O. Bachar, A.D. Korczyn, E. Wertman, Antibodies to a 200 kD cholinergic antigen in Alzheimer's disease, Biochem. Soc. Trans., Vol. 16, pp. 855-856, 1988.
4. J. Chapman, O. Bachar, A.D. Korczyn, E. Wertman, D.M. Michaelson, Alzheimer's disease antibodies bind specifically to a neurofilament protein in Torpedo cholinergic neurons. J. Neurosci., Vol. 9, pp. 2710-2717, 1989.
5. J. Chapman, J. Feldon, G. Alroy, D.M. Michaelson. Immunization of rats with cholinergic neurons induces behavioural deficits. J. Neurotransplant., Vol. 1, pp. 63-76, 1989.
6. J. Chapman, R. Rabinowitz, A.D. Korczyn, D.M. Michaelson. Rats immunized with cholinergic synaptosomes: a model for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Muscle Nerve, Vol. 13, pp. 726-733, 1990.
7. D.M. Michaelson, T. Kadar, Z. Weiss, J. Chapman, J. Feldon. Immunization with cholinergic cell bodies induces histopathological changes in rat brains. Mol. Chem. Neuropath., Vol. 13, pp. 71-80, 1990.

2064323771

2057345401

8. M.Y. Neufeld, Y. Berger, J. Chapman, A.D. Korczyn. Routine and quantitative EEG analysis in Gilles de la Tourette's syndrome *Neurology*, Vol. 40, pp. 1837-1839, 1990.
9. J. Chapman, G. Alroy, Z. Weiss, J. Feldon, D.M. Michaelson. Anti neuronal IgGs similar to those found in Alzheimer's disease induce memory dysfunction in rats. *Neuroscience*, Vol. 40, pp. 297-303, 1991.
10. M. Faigon, E. Hadas, G. Alroy, J. Chapman, J.M. Auerbach, D.M. Michaelson. Monoclonal antibodies to the heavy neurofilament subunit (NF-H) of Torpedo cholinergic neurons. *J. Neurosci. Res.*, Vol. 29, pp. 490-498, 1991.
11. J. Chapman, A.D. Korczyn. Genetic and environmental factors determining the development of Creutzfeldt-Jakob disease in Libyan Jews. *Neuroepidemiology*, Vol. 10, pp. 228-231, 1991.
12. L.G. Goldfarb, P. Brown, E. Mitrova, L. Cervenakova, L. Goldin, A.D. Korczyn, J. Chapman, S. Galvez, L. Cartier, R. Rubenstein, D.C. Gajdusek Creutzfeldt-Jakob disease associated with the PRNP codon 200lys mutation: An analysis of 45 families *Eur. J. Epidemiol.*, Vol. 7, pp. 477-486, 1991.
13. G. Alroy, J. Chapman, J. Feldon, D.M. Michaelson. Induction of cognitive deficits by immunization with cholinergic cell bodies: The influence of age and integrity of the blood-brain barrier. *J. Bas. Clin. Physiol. Pharmacol.*, Vol. 2, pp. 197-205, 1991.
14. A.D. Korczyn, J. Chapman, L.G. Goldfarb, P. Brown, D.C. Gajdusek. A mutation in the prion protein gene in Jewish Creutzfeldt-Jakob disease patients of Libyan, Greek and Tunisian origin. *Ann. NY Acad. Sci.* Vol. 640, pp. 171-177, 1991.
15. D.M. Michaelson, G. Alroy, D. Goldstein, J. Chapman, J. Feldon Characterization of an experimental autoimmune dementia (EAD) model in the rat *Ann. NY Acad. Sci.* Vol. 640, pp. 290-295, 1991.
16. S. Hassin-Baer, E. Wertman, M. Raphael, V. Stark, J. Chapman, D.M. Michaelson Antibodies from Down syndrome patients bind to the same cholinergic neurofilament protein recognized by Alzheimer's disease antibodies. *Neurology*, Vol. 42, pp. 551-555, 1992.
17. J. Chapman, C. Maayan, D.M. Michaelson. Antibodies to human serum albumin in Familial Dysautonomia *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* Vol 100, pp. 42-46, 1993.
18. E.A. Werber, J. Chapman, A. Arlazoroff. Brainstem auditory evoked potentials in experimental autoimmune dementia. *Neurosci. Lett.*, Vol. 151, pp. 234-236, 1993.
19. J. Chapman, P. Brown, L.G. Goldfarb, A. Arlazoroff, D.C. Gajdusek, A.D. Korczyn. The Clinical Heterogeneity and Unusual Presentations of Creutzfeldt Jakob Disease in Jewish Patients with the PRNP Codon 200 Mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, Vol. 56, pp. 1109-1112, 1993.
20. J. Chapman, J. Ben-Israel, Y. Goldhammer, A.D. Korczyn The risk of developing Creutzfeldt-Jakob disease in subjects with the PRNP gene codon 200 point mutation. *Neurology*, Vol 44, pp. 1683-1686, 1994.
21. J. Chapman, A. Asherov, N. Wang, T.A. Treves, A.D. Korczyn, L.G. Goldfarb. Familial Alzheimer's disease associated with an S182 codon 286 mutation (Letter). *Lancet* 1995;346:1040.
22. J. Chapman, A. Arlazoroff, L.G. Goldfarb, L. Cervenakova, M.Y. Neufeld, E. Werber, M. Herbert, P. Brown, D.C. Gajdusek, A.D. Korczyn. Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200^{Lys} mutation. *Neurology*, 1996 in press.
23. J. Chapman, J. Estupinan, A. Asherov, L.G. Goldfarb. A simple and efficient method for Apolipoprotein E genotype determination. *Neurology*, 1996, in press.
24. J. Chapman, C. Bal, S. Shavit, A.D. Korczyn. Identification of an Apolipoprotein H-like protein in rat brain. Submitted for publication..
25. J. Chapman, S. Shavit, M. Abu-Katash, R. Inzelberg, M.Y. Neufeld, I. Yust, N. Vardimon, A.D. Korczyn. Dementia associated with antiphospholipid antibodies. Submitted for publication.
26. J. Chapman, M. Cohen-Armon, S. Shavit, A.D. Korczyn. Antiphospholipid antibodies permeabilize and depolarize brain synaptoneuroosomes. in preparation.

2064323772

2057345402