



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Doença de Alzheimer Perspetivas de tratamento

Pedro Miguel Cabral de Melo Pereira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Álvarez Pérez

Covilhã, maio de 2013

Dedicatória

Este trabalho é dedicado à minha família que me apoiou incondicionalmente na conquista dos meus objetivos!

“O médico que só sabe de Medicina, nem de Medicina sabe.” - Abel Salazar

Agradecimentos

Um agradecimento ao Professor Doutor Francisco Alvarez pela sua ajuda e dedicação.

Um agradecimento especial à minha família pela confiança que sempre me transmitiu.

Resumo

A Doença de Alzheimer foi descrita pela primeira vez por Alois Alzheimer há mais de cem anos [1]. É a demência mais comum e afeta cerca de 75% das mais de 35 milhões de pessoas no mundo com demência [2]. É uma doença neurodegenerativa progressiva que apresenta duas lesões cardinais características: placas senis e emaranhados neurofibrilares. Estas alterações neuropatológicas podem ser provocadas por alterações genéticas e ambientais [3]. Durante a década passada, muitas hipóteses foram propostas para a patogénese da Doença de Alzheimer. Aquelas que foram globalmente aceites foram a teoria da cascata de β -amilóide e a teoria da hiperfosforilação da proteína tau [4]. Clinicamente, a Doença de Alzheimer é caracterizada por perda progressiva de memória e orientação e outros défices cognitivos que incluem afetação do julgamento e da tomada de decisões, apraxia e perturbações da linguagem [5].

Durante anos, foram realizados vários ensaios clínicos com o objetivo de curar a doença e diminuir a sua progressão; contudo, ainda não existem terapias efetivas. Como tal, os objetivos deste trabalho consistem em rever a Doença de Alzheimer, abordando a sua epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e diagnóstico, bem como, ao acompanhar os estudos clínicos mais recentes, sistematizar as possibilidades de tratamento que estão atualmente em investigação.

A pesquisa bibliográfica foi obtida através das bases de dados Medline/PubMed, Medscape e e-medicine. Foram também consultados alguns livros de referência. A pesquisa foi realizada em Inglês.

Após investigação extensa e detalhada, foi possível concluir que há diversos tratamentos em estudo com o objetivo de curar a doença e desacelerar a sua progressão; no entanto, nenhum se revelou eficaz. Entre aqueles é de salientar os compostos que têm como alvo as vias de amilóide e tau, a neuroinflamação e o dano oxidativo. O fármaco que apresentou melhores resultados clínicos (melhoria na função cognitiva de pacientes com Doença de Alzheimer moderada a severa) foi o *Etanercept*, um inibidor do fator de necrose tumoral.

Num futuro próximo esperam-se os resultados dos ensaios clínicos que ainda estão a decorrer.

Palavras-chave

Doença de Alzheimer, etiologia, fisiopatologia, tratamento.

Abstract

Alzheimer's Disease was first described by Alois Alzheimer more than 100 years ago [1]. It is the most common dementia and it is responsible for 75% of the more than 35 million people suffering from dementia worldwide [2]. It is a progressive neurodegenerative disease and its hallmarks consist in senile plaques and neurofibrillary tangles. These neuropathological processes may be due to genetic and environmental abnormalities [3]. In the past decade, several Alzheimer's Disease pathogenesis hypotheses were proposed. The ones globally accepted were the β -amyloid cascade and tau protein hyper-phosphorylation mechanisms [4]. Alzheimer's Disease is clinically characterized by progressive memory and orientation loss and other cognitive deficits including impaired judgment and decision making, apraxia and language disturbances [5].

With the purpose of cure the disease and stop its progression, several clinical trials have been developed in the last years, however there are no effective therapies yet available. As so, the objectives of this work consist of reviewing Alzheimer's Disease focusing on epidemiology, etiology, physiopathology, clinical features and diagnosis and summarize the treatment options under investigation by following the latest clinical trials.

The literature research was made not only using Medline/Pubmed, Medscape and e-medicine databases but also consulting some reference books. This research was made in English.

After an extensive and detailed investigation it was clear that there are innumerable drugs in study aiming the cure of the disease and the stop of its progression, but none of them has proven to be sufficiently effective. Among them the most relevant are the ones targetting amyloid and tau pathways, neuroinflammation and oxidative stress. The best clinical results were obtained with Etanercept, a tumor necrosis factor, which revealed improvement in moderate to severe Alzheimer's Disease patients' cognitive function.

The field is awaiting the results of several clinical trials under development.

Keywords

Alzheimer's Disease, etiology, physiopathology, treatment.

Índice

Lista de figuras	xiv
Lista de tabelas	xvi
Lista de acrónimos.....	xviii
1. Introdução.....	1
2. Metodologia	2
3. Doença de Alzheimer.....	3
3.1 Contextualização histórica.....	3
3.2 Epidemiologia	4
3.3 Fisiopatologia.....	5
3.4 Bases genéticas	9
3.5 Manifestações clínicas	11
3.6 Diagnóstico.....	14
3.7 Biomarcadores	16
4 Tratamento	19
4.1 Tratamento sintomático.....	19
4.1.1 Tratamento não farmacológico	19
4.1.2 Tratamento farmacológico.....	20
4.2 Tratamento fisiopatológico	26
4.2.1 Modulação da deposição de amiloide	26
4.2.2 Modulação da deposição de tau.....	32
4.2.3 Modulação da inflamação e do dano oxidativo	33
5 Conclusões e perspetivas futuras	36
6 Bibliografia.....	38

Lista de figuras

Figura 1: Estratégias baseadas na hipótese da cascata de A β que têm como alvo A β [4] 27

Lista de tabelas

Tabela 1: Comparação das características farmacológicas dos 5 inibidores da acetilcolinesterase [7]	22
Tabela 2: Tratamento fisiopatológico: modulação da deposição de amiloide [5]	28
Tabela 3: Tratamento fisiopatológico: modulação da deposição de tau [5]	32

Lista de acrónimos

AB	<i>Amyloid beta</i>
ABCA7	<i>ATP-binding cassette transporter</i>
AChE	<i>Acetylcholinesterase</i>
ADAM10	<i>A disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein 10</i>
ADAS-cog	<i>Alzheimer's Disease assessment scale-cognitive subscale</i>
AINE's	<i>Anti-inflamatórios não esteroides</i>
Aph-1	<i>Anterior pharynx-defective 1</i>
apoE	<i>Apolipoproteína E</i>
BACE	<i>Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme</i>
BIN1	<i>Bridging integrator 1</i>
BuChE	<i>Butyrylcholinesterase</i>
CA1	<i>Cornu ammonis 1</i>
CD2AP	<i>CD2-associated protein</i>
CD33	<i>Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin</i>
CDK5	<i>Cyclin-dependent kinase 5</i>
CLU	<i>Clusterin</i>
CR1	<i>Complement receptor 1</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DSM-IV	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV</i>
EPHA1	<i>Ephrin receptor A1</i>
ERK2	<i>Extracellular regulated kinase 2</i>
EUA	<i>Estados Unidos da América</i>
FDA	<i>Food and drug administration</i>

GSK3B	<i>Glycogen synthase kinase 3 B</i>
IgIV	Imunoglobulinas intravenosas
ISRS	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina
LRP1	<i>Low density lipoprotein receptor-related protein 1</i>
MMSE	<i>Mini-mental state examination</i>
MS4A	<i>Cluster-membrane-spanning 4-domains subfamily A</i>
NIA-AA	<i>National Institute on Aging-Alzheimer's Association</i>
Pen-2	<i>Presenilin enhancer 2</i>
PET	<i>Positron emission tomography</i>
PET-FDG	<i>Positron emission tomography - Fludeoxyglucose</i>
PICALM	<i>Phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein</i>
PPA	Proteína precursora amilóide
PSEN	Presenilina
RMN	Ressonância magnética
Ser	Serina
SORL 1	<i>Sortilin-related receptor L 1</i>
SPECT	<i>Single-photon emission computed tomography</i>
TAC	Tomografia axial computadorizada
Thr	<i>Threonine</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TOMM40	<i>Translocase of outer mitochondrial membrane 40 homolog</i>
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i>
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

1. Introdução

Demência é uma síndrome clínica caracterizada pela redução da função intelectual com afetação da memória, linguagem, capacidades visuo-espaciais e cognição [3].

A Doença de Alzheimer é a causa mais frequente de demência nas sociedades ocidentais e em 2012 estima-se que a prevalência mundial da doença seja de 24 milhões [6].

A Doença de Alzheimer é caracterizada por uma série de alterações neuropatológicas que incluem: atrofia cerebral, placas cerebrais senis que contêm depósitos extracelulares de peptídeo β -amilóide, emaranhados neurofibrilares intracelulares que contêm proteína tau hiperfosforilada e perda de células neurais. Estas alterações resultam em perda de memória, confusão, afetação do julgamento, desorientação e problemas na expressão. Os sintomas pioram ao longo do tempo e a doença é fatal [7].

Estas alterações neuropatológicas podem ser provocadas por alterações genéticas e ambientais [3].

Apesar de a Doença de Alzheimer ter sido extensamente estudada durante décadas e do progresso feito na investigação da demência, ainda não há cura ou tratamento farmacológico vigoroso para esta patologia [8]. Os objetivos clínicos do tratamento da Doença de Alzheimer consistem em aliviar os sintomas cognitivos, comportamentais e psicológicos e diminuir a progressão da doença [9].

Após vários ensaios clínicos realizados durante anos com o objetivo de curar a doença, ainda não existem terapias efetivas estabelecidas. Deste modo, os objetivos deste trabalho são realizar uma revisão da Doença de Alzheimer, abordando a sua epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, manifestações clínicas e diagnóstico assim como sistematizar as possibilidades de tratamento atualmente em investigação, acompanhando os ensaios clínicos mais recentes e examinando os seus resultados.

2. Metodologia

A metodologia usada neste trabalho foi a pesquisa bibliográfica exaustiva de informação dos últimos 20 anos nas bases de dados Medline/PubMed, Medscape e e-medicine. Foram também consultados alguns livros de referência. A pesquisa foi realizada em Inglês com as seguintes palavras-chave: “*Alzheimer’s disease*” combinada com “*history*”, “*epidemiology*”, “*etiology*”, “*genetics*”, “*clinical features*”, “*physiology*”, “*diagnostic*”, “*biomarkers*”, “*treatment*” e “*future*”. Também foi realizado um acompanhamento dos ensaios clínicos mais recentes relativos à Doença de Alzheimer no portal do “*clinical trials*”.

3. Doença de Alzheimer

3.1 Contextualização histórica

A Doença de Alzheimer foi descrita pela primeira vez em 1907, durante uma reunião da Sociedade dos Psiquiatras do Sudoeste Alemão em Tübingen, pelo psiquiatra e neuropatologista Alemão Alois Alzheimer [1,10].

Alois Alzheimer nasceu no dia 14 de Junho de 1864 na cidade Alemã de Marktbreit e faleceu no dia 19 de Dezembro de 1915, aos 51 anos, vítima de insuficiência renal e respiratória [1].

Em 1906 foram redescobertas as notas de Alzheimer relativas ao caso de Auguste Deter, a primeira paciente do médico Alemão [1,10]. Auguste Deter, uma mulher de 51 anos desenvolveu delírios paranóides, afetação da memória e subsequente afasia progressiva [10].

Após a morte de Auguste Deter em 1906, Alzheimer examinou o seu cérebro em detalhe e pôde verificar as manifestações histológicas que hoje estão associadas à Doença de Alzheimer: perda massiva de neurónios e presença de placas de amilóide e de emaranhados neurofibrilares. Curiosamente, as preparações histológicas de Alzheimer não incluíam o hipocampo ou a região entorrinal [1].

Em 1910, Emil Kraepelin atribuiu o epónimo de “Doença de Alzheimer” a esta patologia [1].

Nos meados do século XX, esta patologia, considerada rara e característica da faixa etária pré-senil, registava cerca de 100 casos [10].

No final dos anos 60, em Newcastle, no Reino Unido, Blessed, Tomlinson e Roth demonstraram uma correlação entre o número de placas neuríticas no córtex cerebral e a gravidade da afetação cognitiva. Através de estudos prospetivos não encontraram diferença qualitativa entre os casos com início pré-senil e início senil [10].

Os avanços no conhecimento do início e da progressão da clínica, da neuroimagem, da genética, da neuroquímica e das cascatas neuropatológicas e da biologia molecular das placas neuríticas e dos emaranhados neurofibrilares, são a base para as intervenções terapêuticas atuais e futuras desta doença [10].

3.2 Epidemiologia

A Doença de Alzheimer é a causa mais frequente de demência nas sociedades ocidentais [6]. Em 2012 estima-se que a prevalência mundial da Doença de Alzheimer seja de 24 milhões [6]. Devido ao rápido envelhecimento da população mundial, é expectável que a prevalência duplique a cada 20 anos [2,6]. Assim, estima-se que em 2050, 115 milhões de pessoas vão estar afetadas pela doença [2].

O aumento rápido na frequência da Doença de Alzheimer com o envelhecimento, associado à longa duração da doença, é um dos grandes responsáveis pela elevada prevalência mundial desta patologia [6].

Deste modo, a idade apresenta-se como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento da Doença de Alzheimer e contribui para que a doença constitua um problema de Saúde Pública de grande impacto nas próximas décadas [10].

A prevalência da Doença de Alzheimer aumenta exponencialmente com a idade, revelando marcado aumento após os 65 anos de idade. Entre os 60 e os 85 anos de idade há um aumento de sensivelmente 15 vezes na prevalência de demência, especialmente Doença de Alzheimer [6].

A prevalência desta doença nos EUA (5,5 milhões) é muito superior à verificada na África, Ásia e Europa [2,6].

A incidência da Doença de Alzheimer, depois dos 60 anos, duplica a cada 5 anos e aumenta 0,17% por ano aos 65 anos, 0,71% por ano aos 75 anos, 1,0% por ano aos 80 anos e 2,92% por ano aos 85 anos [6].

Em Portugal, estima-se que existam 90.000 pessoas com Doença de Alzheimer [11].

Os fatores demográficos que contribuem para o aumento do risco de Doença de Alzheimer incluem: alelo apoE4, género (o risco de Doença de Alzheimer é 3 vezes superior nas mulheres), baixa educação, história familiar de Doença de Alzheimer, doença arterial coronária, traumatismo craniano anterior significativo, hipertensão arterial, níveis de homocisteína elevados e dieta rica em gorduras; esta última talvez quando em combinação com a presença do alelo apoE4 [2,10].

Em populações retrospectivas ou em estudos clínicos, o uso de fármacos AINE's, de antioxidantes, de fármacos que diminuem os níveis de colesterol e de terapia de substituição hormonal, nas mulheres, parecem reduzir o risco de Doença de Alzheimer [10].

É da interação entre fator de risco, fator de proteção e patobiologia que surge o saldo final da doença [10].

3.3 Fisiopatologia

A Doença de Alzheimer é a proteopatia cerebral mais frequente [12].

Macroscopicamente, a Doença de Alzheimer é caracterizada por atrofia do hipocampo e do córtex cerebral, com envolvimento primário do córtex de associação fronto-temporal [13]. Esta atrofia está associada à dilatação simétrica dos ventrículos laterais (*hydrocephalus ex vacuo*), especialmente do corno temporal [13,14]. Estes achados são mais evidentes que aqueles esperados para a idade [13].

Microscopicamente, as características neuropatológicas cardinais da doença são a presença de placas extracelulares de β -amilóide, os emaranhados neurofibrilares intracelulares, que resultam da hiperfosforilação anormal da proteína tau, e uma extensa perda neuronal [13,15]. Outras lesões microscópicas incluem alterações pouco percebidas como a degeneração granulovacuolar e os corpos de Hirano [14].

Apesar das proteínas β -amilóide e tau desempenharem um papel importante no desenvolvimento da Doença de Alzheimer, outros mecanismos neurodegenerativos foram propostos [13]. Estes incluem: respostas pró-inflamatórias, disfunção mitocondrial, dano oxidativo, fatores genéticos e ambientais, apoptose e perturbações da homeostase iónica [9,16-19].

Os efeitos nocivos destas alterações patológicas são a base para a etiopatogénese da Doença de Alzheimer e, em última instância, vão resultar em disfunção sináptica e perda de células neuronais [13].

Estes processos ocorrem em áreas do cérebro particularmente vulneráveis, nomeadamente nos córtices límbico e de associação e em alguns núcleos subcorticais com projeções corticais extensas. Estas áreas são responsáveis pela memória e cognição [13].

A interação patológica entre o A β -42 e a proteína tau e a sua contribuição relativa para a neurodegeneração e perda sináptica e neuronal foram extensivamente investigadas mas ainda não estão completamente percebidas [13].

A proteína β -amilóide₄ é um peptídeo fisiológico que está presente no cérebro e no líquido céfalo raquidiano das pessoas saudáveis [13,14,20]. Apresenta uma configuração característica em folha beta. Resulta da clivagem proteolítica da PPA. A PPA, cujo gene está localizado no cromossoma 21q21, tem um papel importante no crescimento dos neuritos, na adesão celular, em funções sinápticas e na indução da apoptose [21]. A PPA pode sofrer proteólise intramembranosa regulada, pelas α , β e γ secretases, em duas vias - a via não amiloidogénica e a via amiloidogénica [22]. A proteína A β é formada pela clivagem sucessiva da β e γ secretases (via amiloidogénica) [13,21,22]. A clivagem da PPA pela α secretase é inócua (via não amiloidogénica) [22,23]. A clivagem pela α secretase é mediada pela ADAM10 e pela enzima de conversão do TNF α . A ação da β secretase é regulada pela protéase de aspartil BACE. Finalmente um complexo de múltiplas proteínas que inclui a PSEN1, nicastrina, Aph1 e Pen-2, é responsável pela clivagem por β secretase [23].

O padrão de clivagem da γ secretase, que produz o terminal-C do peptídeo A β , pode formar várias isoformas deste [13]. As mais comuns são a A β 40, com 40 aminoácidos, e a A β 42, com 42 aminoácidos [13,22]. A isoforma A β 40 é a mais prevalente. A A β 42 tem propriedades hidrofóbicas e agrega-se mais rapidamente do que a anterior, o que a torna mais amiloidogénica, mais susceptível a polimerizar, logo a formar placas senis [13,14].

A A β que não sofre degradação proteolítica agrega-se e polimeriza-se em várias formas estruturalmente distintas - oligómeros, protofibrilas, amiloesferóides e fibrilas, sendo a última catalisada pelo ião ferro, zinco e cobre - [13,24].

A eliminação de A β do cérebro é mediada por enzimas proteolíticas como a neprelisina e a enzima degradadora de insulina, por moléculas chaperonas como a apoE, por vias lisossomais (autofagia) e não lisossomais (proteossomas), por absorção pelos astrócitos e microglia, por transporte passivo para o líquido céfalo raquidiano através dos espaços perivasculares de Virchow Robin e por sequestro para o compartimento vascular por uma forma solúvel da LRP1 [24].

Na Doença de Alzheimer familiar, mutações que envolvem o gene PPA ou genes que codificam os componentes do complexo secretase, podem promover a via amiloidogénica, com consequente aumento do rácio A β 42/A β 40 e da sua agregação [13,25]. Na Doença de Alzheimer esporádica, há falha nos mecanismos de eliminação de A β [25].

Deste modo, a acumulação anormal de A β , com formação de oligómeros tóxicos, resulta do desequilíbrio entre a sua produção, agregação e eliminação [25].

As placas neuríticas são constituídas por um núcleo central de proteínas β -amilóides rodeado por agregados de axónios e dendrites distróficos. Há evidências que o centro das placas senis também contém outras proteínas como glicoproteínas de sulfato de heparina, apolipoproteína

E, proteínas do complemento e α 1-antiquimiotripsina [14]. A envolver estas placas há gliose, com hipertrofia e alteração da morfologia, e proliferação de astrócitos e microglia [15].

Os depósitos de A β 40 tendem a acumular-se nas paredes dos vasos sanguíneos das leptomeninges, do córtex cerebral e do cerebelo [13,14]. As placas cerebrovasculares ou angiopatia amilóide cerebral ou congofílica acompanham a patogénese da Doença de Alzheimer e podem conduzir à rutura vascular, a hemorragias multi lobares, à isquemia cerebral e raramente à vasculite inflamatória [13,15]. Apesar de raras, as hemorragias lobares representam uma das poucas complicações intracerebrais fatais desta doença [14].

A deposição de A β no parênquima ou nas paredes vasculares do cérebro parece resultar do aumento da atividade anabólica ou da diminuição da atividade catabólica desta proteína [13]. A hipótese da cascata de amilóide postula que o evento inicial da patogénese da Doença de Alzheimer é a excessiva formação e deposição de A β fibrilar e insolúvel e a consequente agregação em placas. Este evento inicia uma cascata neurotóxica, com formação de emaranhados neurofibrilares, que conduz, em último caso, à perda sináptica e neuronal em áreas críticas [13].

Investigações neuropatológicas encontraram uma correlação fraca entre o número de placas amilóides e a gravidade da demência, o que faz com que atualmente a hipótese da cascata de amilóide, como modelo explicativo da patogénese da Doença de Alzheimer, tenha menos apoio [13,26].

Há também evidências que a formação de agregados de A β 42 não fibrilares e solúveis, os oligómeros, têm um papel mais importante na cascata neurodegenerativa da Doença de Alzheimer do que as placas amilóides insolúveis [13].

A outra característica histopatológica cardinal da Doença de Alzheimer inclui as lesões neurofibrilares intraneurais. Estas apresentam-se como emaranhados neurofibrilares no corpo celular dos neurónios ou nas dendrites apicais, como filamentos do neurópilo nas dendrites distais, e associadas a placas de A β nos neuritos distróficos. Estes agregados peptídeos são formados por pares de filamentos helicais constituídos por proteína tau hiperfosforilada [13].

A proteína tau, cujo gene está localizado no cromossoma 17q21.1, é, através da sua ligação à tubulina, responsável pela montagem e estabilidade dos microtúbulos na célula neuronal e pelo transporte axoplasmático [13,15,21].

A conexão microtubular é regulada por um balanço complexo entre expressão e fosforilação das isoformas tau. Na Doença de Alzheimer, esta proteína é anormalmente hiperfosforilada em resíduos de Ser/Thr, separando-se dos microtúbulos axonais e agregando-se em

emaranhados neurofibrilares [13]. Estas alterações resultam na interrupção do transporte axonal e de organelos intracelulares, como o das mitocôndrias, conduzindo eventualmente à resistência da proteína à degradação, à perda de atividade biológica e à morte celular [13,21].

O nível de fosforilação da tau é provavelmente regulado por proteínas quinase que, através da fosforilação, modificam a tau e por fosfatases que desfosforilam a tau modificada anteriormente [21].

Na hiperfosforilação da proteína tau estão envolvidas inúmeras fosfoquinases, as quinases prolina [21]. Estas englobam a GSK3B, a CDK5, a ERK2 e a p38 [13,21].

A proteína tau é o principal constituinte dos emaranhados neurofibrilares mas outros têm sido identificados - ubiquitina, colinesterase e proteína β -amilóide4 - [27,28,29].

Contrariamente ao observado nas placas amilóides, o estado cognitivo e a duração da demência estão fortemente correlacionados com a densidade de emaranhados neurofibrilares e com os oligómeros AB solúveis [13,30].

Apesar destes emaranhados neurofibrilares serem considerados características histopatológicas cardinais da Doença de Alzheimer, também podem ser encontrados associados a outras doenças, como por exemplo Parkinsonismo pós encefalítico [14].

A deposição de tau e a neurodegeneração ocorrem em seis fases: nas fases I-II há envolvimento, clinicamente assintomático, do córtex transentorrinal; as fases III-IV são caracterizadas por lesões nas regiões entorrinais/transentorrinais e correspondem à fase de declínio cognitivo ligeiro; finalmente nas fases V-VI há destruição neocortical severa e desenvolvimento de demência [31].

Para além das placas extracelulares de β -amilóide e dos emaranhados neurofibrilares intracelulares, outra das características neuropatológicas e neuroquímicas da Doença de Alzheimer é a perda de sinapses, a morte seletiva de células neuronais e a diminuição de neurotransmissores específicos [15].

Nesta doença os neurónios particularmente vulneráveis são os da camada II do córtex entorrinal, os das camadas piramidais (por exemplo CA1) e das regiões subiculares do hipocampo, os da amígdala e os das camadas mais profundas (III, V, superficial VI) do neocortex temporal, parietal e frontal [13,15].

Apesar da maioria destes neurónios serem glutaminérgicos, o neurotransmissor mais comum no cérebro, há também perda/disfunção de certos neurónios de projeção subcortical como

neurónios colinérgicos no proséncéfalo basal, de neurónios noradrenérgicos no locus ceruleus e de neurónios serotoninérgicos no núcleo dorsal da rafe [15,24].

A neurodegeneração contribui por isso para a afetação da atenção, memória, humor e comportamento [24].

A perda sináptica ocorre no início da doença e antes da deposição de placas de amilóide e de emaranhados neurofibrilares. Quando localizada no hipocampo e no neocórtex está associada ao declínio cognitivo [13].

Apesar dos avanços no conhecimento da neuropatologia da Doença de Alzheimer, esta área ainda é alvo de grande debate e muito permanece sem explicação [13].

3.4 Bases genéticas

A herança de genes conhecidos que predis põe à Doença de Alzheimer engloba apenas 5-10% de todos os casos de doença com apresentação clínica [21].

Relativamente à idade de início, a Doença de Alzheimer pode ser precoce (idade inferior a 60-65 anos) ou tardia (idade superior a 60-65 anos). Segundo a história familiar, os casos de Alzheimer podem ser classificados em autossómicos dominantes, familiares ou esporádicos [32].

A Doença de Alzheimer de início tardio é responsável por 93-94% de todos os casos da doença [33]. Tem uma componente genética substancial com hereditariedade estimada em 58-79%. No início dos anos 90, foi descrita a associação entre o gene apoE e a Doença de Alzheimer de início tardio [13]. O *Genome Wide Association Study* confirmou que o gene apoE é o mais susceptível para a Doença de Alzheimer de início tardio [34].

O apoE tem três alelos comuns - $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$ - que correspondem a seis fenótipos. A Doença de Alzheimer está associada ao alelo $\epsilon 4$. A presença deste alelo aumenta o risco e diminui a idade média de início da doença de forma dose-dependente (os casos homocigóticos têm risco superior e idade de início mais precoce do que os heterocigóticos). Contudo, estimativas do risco de doença com base no apoE $\epsilon 4$ variam muito [13].

Num estudo recente, o risco de Doença de Alzheimer aos 85 anos variou de 51% a 52% para homens apoE $\epsilon 4/\epsilon 4$ e de 60% a 68% para mulheres apoE $\epsilon 4/\epsilon 4$ e de 22% a 23% para homens apoE $\epsilon 4/\epsilon 3$ e de 30% a 35% para mulheres apoE $\epsilon 4/\epsilon 3$ [35].

O alelo apoE ϵ 4 não é nem necessário nem suficiente para o desenvolvimento da patologia [36].

Desde 2009 foram identificados nove novos loci associados à doença de início tardio - CLU, PICALM, CR1, BIN1, ABCA7, MS4A, CD2AP, CD33 e EPHA1 -. Coletivamente estes genes explicam 50% das bases genéticas da Doença de Alzheimer de início tardio. Intervêm também em três novas vias explicativas da doença que estão associadas à função do sistema imunitário, ao metabolismo do colesterol e à disfunção sináptica e dos processos das membranas celulares [37].

Há estudos que sugerem que mutações no SORL1, que está envolvido nas vias de reciclagem, no processamento e no transporte da PPA, têm um papel na patogénese da Doença de Alzheimer de início tardio [13].

Recentemente foi descrita também a incerta associação entre um polimorfismo poli-T de comprimento variável (deoxitimidina homopolímero) no gene TOMM40, gene localizado a seguir ao apoE, e a idade de início da doença tardia [13].

A Doença de Alzheimer de início precoce é responsável por 6-7% de todos os casos da doença [33]. Casos autossómicos dominantes são usualmente encontrados na Doença de Alzheimer precoce; no entanto, quase 40% dos doentes com apresentação precoce são casos esporádicos [13,33].

A Doença de Alzheimer precoce está associada a três genes: PPA, PSEN1 e PSEN2. Mutações em PSEN1, contrariamente aquelas em PSEN2, são a causa genética mais comum e conhecida de Doença de Alzheimer familiar [38]. A idade de início dos sintomas nos pacientes com mutações em PSEN1 é geralmente 25-65 anos de idade e é similar entre doentes da mesma família. Naqueles com mutações em PSEN2 a idade de apresentação da doença é 45-88 anos de idade e varia dentro da mesma família [13].

As mutações em PPA, PSEN1 e PSEN2 são responsáveis por 71% dos pacientes com Doença de Alzheimer autossómica dominante e por 0,5% de todos os casos de Alzheimer [38]. Como tal, genes adicionais, como o APOE, parecem influenciar a patofisiologia da Doença de Alzheimer de início precoce [39].

Estima-se que a hereditariedade da doença de início precoce se cifre nos 92%-100%, percentagem quase compatível com uma doença inteiramente genética [40].

3.5 Manifestações clínicas

A Doença de Alzheimer é um distúrbio progressivo da memória recente, da linguagem, da função visuoespacial e da função executiva. Está associado, durante algum momento da doença, à elevada frequência de alterações neurocomportamentais [10].

Os casos típicos da doença apresentam-se com alteração precoce da memória e afetação subsequente da linguagem, da função visuoespacial e da função executiva. No entanto, a apresentação e progressão clínicas da patologia são variáveis [10].

A rejeição da doença, a anosognosia (incapacidade do paciente estar consciente da sua doença) e a perda de memória, pelo paciente, são manifestações comuns e podem conduzir à elaboração de uma história clínica não fidedigna [10,41].

Um achado clínico comum é o paciente que olha constantemente para o cuidador na tentativa de obter respostas às perguntas, muitas vezes simples, sobre a sua história clínica [10].

Perda de memória

A afetação da memória é uma condição *sine qua non* da Doença de Alzheimer. A Doença de Alzheimer pode manifestar-se com outros défices além da memória, mas geralmente aqueles associados à memória são os primeiros a serem detetados [10].

Os pacientes com Doença de Alzheimer precoce não apresentam défices, ou apresentam-nos ligeiramente, na memória imediata ou primária. No entanto, a memória de curto prazo ou recente é afetada mais severa e precocemente e é a ela que os doentes se referem quando se queixam de “perda de memória”. Esta alteração envolve a codificação e a recuperação da informação. A memória remota ou de longo prazo é a melhor preservada na demência [10].

Outra perturbação da memória dos doentes com Alzheimer acontece na memória episódica e semântica, esta última responsável por muitas das alterações de linguagem dos pacientes [10].

Nesta patologia, há preservação da memória processual e défice da declarativa e, como tal, os pacientes são capazes de exibir aprendizagens processuais ou implícitas na ausência de qualquer aprendizagem declarativa [10].

Afasia, apraxia e deficiências visuo-espaciais

Os distúrbios da linguagem, especificamente a fluência verbal e a nomeação, são geralmente manifestações precoces da doença. Em alguns casos, a afasia (perturbação na formulação e compreensão da linguagem) pode manifestar-se inicialmente e os distúrbios cognitivos mais tardiamente [10,42].

As dificuldades associadas à *praxis*, usualmente surgem nos estágios finais da doença, quando as alterações da memória e linguagem já são bem evidentes. Em alguns doentes, a apraxia (dificuldade na execução de gestos aprendidos) apresenta-se como a manifestação proeminente em detrimento da habilidade para realizar tarefas familiares [10,43].

A diminuição das capacidades visuoespaciais é um sintoma comum. Os défices processuais, como a desorientação visual, podem ser bem evidentes no estágio inicial da doença [10].

Alterações executivas subtis podem ser detetadas no início da doença mas apenas se forem pesquisadas detalhadamente. Os défices do lobo frontal mais óbvios como a intrusão e a falta de cuidado próprio usualmente surgem em estágios posteriores [10].

Outra das possíveis características iniciais desta patologia é a anosognosia [10].

Sintomas neuropsiquiátricos

Os sintomas neuropsiquiátricos estão presentes, durante a progressão da doença, em pelo menos 85% dos pacientes com Doença de Alzheimer. Estes dividem-se em [10]:

- . Distúrbios do afeto ou do humor;
- . Psicoses;
- . Mudanças na personalidade;
- . Mudanças comportamentais;

Distúrbios do afeto ou do humor:

A depressão é um sintoma comum na demência, embora a sua prevalência varie em função do tipo de demência. A depressão, diagnosticável como “depressão *major*” segundo os critérios DSM-IV, não é assim tão comum, talvez menos de 15-20% dos casos, no entanto os sintomas de depressão subclínica ocorrem em maior percentagem. 2/3 dos pacientes com Alzheimer apresentam pelo menos um sintoma de depressão [10].

A depressão pode manifestar-se através de agitação ou comportamentos disruptivos [10].

O início de depressão em idades mais avançadas é um fator de risco para o desenvolvimento subsequente de Doença de Alzheimer, em particular se já se verifica afetação cognitiva significativa [10].

Psicoses:

As alucinações e os delírios também são comuns [10].

Os delírios estão presentes, durante alguma fase da doença, em mais de 30% dos casos. Os delírios de roubo e suspeita são os mais comuns e são mais prevalentes nos homens [10].

As alucinações têm uma prevalência de mais de 20% na Doença de Alzheimer. As alucinações mais comuns são as visuais, seguidas das auditivas e raramente são olfativas [10].

As perturbações de identificação estão presentes em muitos casos [10].

O tipo de sintomas psicóticos prediz, até certo ponto, a evolução da doença. Pacientes com erros de identificação são mais novos, manifestam a doença mais cedo e têm uma taxa de mortalidade mais baixa [10].

Doentes com alucinações têm um declínio cognitivo mais acentuado [10].

Os delírios não têm relação óbvia com a função cognitiva ou com o nível de progressão da doença [10].

Mudanças na personalidade:

3/4 dos doentes com Alzheimer apresentam mudanças na personalidade subtis que incluem: apatia, afastamento social e desinibição. Podem estar, ou não, associadas a depressão [10].

Mudanças comportamentais:

30-85% dos pacientes, mesmo que com diferentes níveis de gravidade de demência, têm mudanças comportamentais. A maioria delas ocorre nos casos de Doença de Alzheimer moderada a grave. Podem incluir: agressão verbal e física, vagueio, agitação, comportamento sexual inadequado, não cooperação, incontinência urinária, distúrbios da alimentação, reações catastróficas, tentativas de automutilação, ansiedade e distúrbios do sono [10].

Apesar da apresentação comum envolver défices na memória, linguagem e nas habilidades visuoespaciais, o julgamento e a motivação também se deterioram [10].

O declínio final conduz ao acamar do doente, ao mutismo, à incontinência e a um estado irresponsivo, em tudo semelhante a um estado vegetativo persistente [10].

A morte resulta, comumente, de infeção ou de patologia cardíaca. A esperança média de vida destes doentes situa-se entre os 8 e os 12 anos após o início da doença e depende da idade de início dos sintomas [10].

Exame neurológico:

Na maioria dos casos o exame neurológico é normal [10].

Nos estágios iniciais, os doentes podem apresentar alterações ligeiras do tónus (*gegenhalten* ou mais comumente *mitghen*) [10].

Os reflexos patológicos podem surgir nas etapas finais da doença e incluem: preensão, busca e sucção [10].

Na fase final, o paciente apresenta deformidades na flexão dos membros e afetação da deglutição. Neste momento também é comum a perda de peso, que se inicia nos estágios intermédios da doença [10].

Sintomas parkinsonianos, após um ano do início das alterações cognitivas, podem estar presentes. Estes sintomas usualmente são do tipo acinético rígido e sem tremor [10].

3.6 Diagnóstico

A Doença de Alzheimer pode ser diagnosticada por clínicos experientes com uma taxa de exatidão de aproximadamente 90% [9].

O diagnóstico é difícil porque os adultos apresentam frequentemente co-morbilidades, também elas responsáveis por défice cognitivo, e porque, muitas vezes, os clínicos não têm conhecimento do estado basal anterior da doença [13,44].

Em 2011, o grupo de trabalho NIA-AA publicou recomendações relativas ao diagnóstico de demência da Doença de Alzheimer [45].

O grupo propõe a seguinte terminologia: demência da Doença de Alzheimer provável, demência da Doença de Alzheimer possível e demência da Doença de Alzheimer provável ou possível com evidência do processo patofisiológico da Doença de Alzheimer. Os primeiros dois conceitos pretendem ser usados em contexto clínico e o terceiro em contexto de investigação [45].

Segundo os autores, a Demência de todas as causas implica a presença de declínio cognitivo, verificado através da anamnese e do exame objetivo, o qual envolve no mínimo dois domínios, interfere nas atividades da vida diária e não é explicável por delírio ou outra perturbação psiquiátrica *major* [45].

A demência da Doença de Alzheimer provável é diagnosticada quando o paciente cumpre os critérios de demência e, em adição, apresenta história de pioria da cognição, por relatório ou observação, início insidioso da doença e quando os défices cognitivos mais proeminentes e

iniciais se enquadram numa destas categorias: memória, linguagem, função visuoespacial ou função executiva [45].

O nível de certeza em doentes que cumprem os critérios acima descritos aumenta na presença de: declínio documentado e/ou mutação genética causadora de Doença de Alzheimer e evidência fornecida pelos biomarcadores. No entanto, os autores não recomendam o uso rotineiro dos biomarcadores no diagnóstico [45].

O diagnóstico de demência da Doença de Alzheimer possível é firmado quando há progressão atípica da doença (início súbito de declínio cognitivo), ou informação clínica ou documentação objetiva do declínio cognitivo progressivo insuficientes, ou uma apresentação etiológica mista [45].

As recomendações da NIA-AA também integram informação obtida através de biomarcadores [45].

Segundo este grupo de trabalho, os biomarcadores da Doença de Alzheimer principais podem ser divididos naqueles relativos à deposição de AB e naqueles relativos à neurodegeneração ou lesão neuronal. Os primeiros compreendem a diminuição dos níveis de AB42 no líquido céfalo raquidiano e PET positiva para amilóide. Os segundos compreendem elevação dos níveis de tau no líquido céfalo raquidiano (e tau total e tau fosforilada); diminuição da captação, no córtex temporo-parietal, de 18fluorodeoxiglicose na PET; e atrofia desproporcionada na RMN estrutural dos lobos temporal medial, basal e lateral e no córtex medial parietal [45].

Na prática, o diagnóstico clínico da Doença de Alzheimer é feito quando os pacientes têm declínio progressivo da memória por um período superior a seis meses com consequente deterioração da saúde pessoal e das funções sociais ou ocupacionais. A presença objetiva de deterioração da memória deve ser documentada através de recurso ao MMSE e a outros testes neuropsicológicos [9].

Outros pontos diagnósticos essenciais incluem défice em duas ou mais áreas de cognição, ausência de perturbações da consciência, início da doença entre os 40 e os 90 anos de idade, ausência de doenças sistémicas ou outras doenças cerebrais que possam ser responsáveis pelo défice progressivo da memória e da cognição, evidência de atrofia cerebral à TAC ou à RMN sem outras lesões orgânicas significativas e ausência de doença metabólica [9].

Na maioria dos pacientes, a informação anterior pode ser obtida mediante uma história detalhada fornecida pelos cuidadores, exame físico e testes cognitivos para avaliar a memória, linguagem e atividades da vida diária associadas ao funcionamento cerebral [9].

Um diagnóstico preciso e precoce é importante para os pacientes e para as famílias. No entanto, a sua precocidade levanta várias questões éticas. É por isso fundamental medir as suas potenciais vantagens face às suas desvantagens [9,46].

Durante o processo diagnóstico é crucial excluir outras causas possíveis de declínio cognitivo, particularmente outros tipos de demência. A demência vascular, fronto-temporal e dos corpos de Lewy devem fazer parte do diagnóstico diferencial da Doença de Alzheimer [9].

Causas menos comuns de demência incluem hipotireoidismo, neurosífilis e sedação farmacológica. Se a história clínica levantar suspeitas devem ser consideradas intoxicação por metais pesados (mercúrio), VIH e doença de Creutzfeldt Jakob [9].

A neuroimagem estrutural (TAC ou RMN) pode ser útil na exclusão de enfarte, hematoma subdural, hidrocefalo de pressão normal e tumor [9].

Os exames complementares de diagnóstico que são úteis na exclusão de possíveis comorbilidades são: hemograma, função renal e hepática, análise de urina, níveis sanguíneos de vitamina B12, folato, TSH, cálcio e glicose [9,21].

O eletroencefalograma pode ajudar a diferenciar entre Doença de Alzheimer, sintomas subjetivos e diagnósticos psiquiátricos, podendo ser útil no diagnóstico diferencial de Doença de Alzheimer clinicamente atípica [13].

O recurso a biomarcadores pode aumentar a exatidão do diagnóstico da Doença de Alzheimer [9].

3.7 Biomarcadores

Um biomarcador é um parâmetro biológico que pode ser medido e avaliado objetivamente e é indicador de estado normal ou patológico ou de respostas farmacológicas a intervenções terapêuticas. Assim, um biomarcador pode ser usado no diagnóstico, na determinação do estágio da doença, na evolução e prognóstico e na monitorização da resposta a um tratamento. O biomarcador ideal da Doença de Alzheimer reúne todos estes parâmetros [23].

O relatório consensual do grupo de trabalho sobre marcadores moleculares e bioquímicos da Doença de Alzheimer estabeleceu os seguintes critérios para um biomarcador da doença [47]:

- . Deve detetar uma manifestação fundamental da neuropatologia;
- . Deve ser sensível, específico, fiel, reprodutível e pouco caro;
- . Deve ser obtido através de procedimentos simples e não invasivos;

Apesar deste relatório ter sido formulado há 10 anos, ainda não há um biomarcador universalmente aceite que agrupe todos estes critérios; no entanto, alguns dos biomarcadores existentes cumprem alguns dos pressupostos [47].

Os biomarcadores da Doença de Alzheimer dividem-se em três classes: genéticos, moleculares e de imagem [47].

A maioria destes é baseada na hipótese amilóide e na hipótese tau [47].

Genéticos

Os biomarcadores genéticos foram identificados através de resultados de estudos epidemiológicos genéticos da Doença de Alzheimer familiar e esporádica [48].

O marcador genético melhor caracterizado é o alelo $\epsilon 4$ do gene da apolipoproteína E. É um marcador confiável para o desenvolvimento da doença e uma ferramenta de estratificação para a resposta terapêutica [48].

Recentemente foram identificados inúmeros genes associados ao aumento do risco de Doença de Alzheimer e que podem ser potenciais marcadores no futuro [48].

Moleculares

Os marcadores moleculares correspondem maioritariamente a componentes da cascata patofisiológica da doença. Estes biomarcadores podem ser medidos no líquido céfalo raquidiano [48].

Estes marcadores incluem componentes da via amilóide (A β 40, A β 42, rácio A β 42/A β 40, e outras formas de A β) e da via tau (tau e tau fosforilada). Estes foram validados para o diagnóstico, particularmente para o diagnóstico precoce [48].

Apesar de permitirem um diagnóstico positivo da doença, não foi demonstrada uma relação entre a progressão da doença e as alterações quantitativas nos biomarcadores, à exceção dos estágios iniciais da doença (progressão para demência do tipo Alzheimer está correlacionada com nos níveis céfalo raquidianos de alguns biomarcadores) [49].

Esta falta de associação é uma limitação ao uso dos biomarcadores na avaliação da resposta farmacodinâmica; no entanto, são usados como marcadores da resposta clínica [48].

Biomarcadores plasmáticos efetivos constituiriam um teste minimamente invasivo, todavia os esforços para usar A β plasmático foram infrutíferos [50].

Imagem

As duas abordagens imagiológicas mais exploradas são a RMN e a Imagem Nuclear com PET e SPECT [48].

Os biomarcadores de imagem podem ser divididos em duas classes. A primeira é independente da fisiopatologia e pode ser usada para determinar a topografia das lesões neuronais. Esta inclui RMN com análise volumétrica, PET-FDG e SPECT. A RMN estrutural e a FDG-PET têm maior poder estatístico na deteção de mudanças na doença do que os marcadores clínicos e cognitivos. A segunda classe engloba marcadores fisiopatológicos específicos (placas de amilóide, degeneração neurofibrilar) e não específicos (ativação microglial). A imagem metabólica dos processos fisiopatológicos permite a confirmação das lesões amilóides no cérebro, a presença de degeneração neurofibrilar e a ativação microglial. Estes marcadores de imagem são úteis no diagnóstico [48].

Foi demonstrada uma associação entre o declínio cognitivo e a progressão de lesões estruturais na RMN, em particular atrofia global ou hipocampal [48].

O tamanho das placas amilóides parece não diferir com o estágio da doença o que faz com que o PET-amilóide seja considerado um marcador de estágio da doença e não da sua progressão [48].

Apesar de haver pouca informação na literatura referente aos biomarcadores neurofisiológicos, estes têm bastante interesse ao permitirem a identificação de disfunção da atividade cerebral de um modo objetivo e reproduzível. Algumas anormalidades de sincronização no eletroencefalograma podem estar associadas com o risco de progressão e com a gravidade do declínio cognitivo da Doença de Alzheimer [48].

4. Tratamento

4.1 Tratamento sintomático

O tratamento atualmente disponível para a Doença de Alzheimer é sintomático. Este é capaz de, pelo menos transitoriamente, melhorar alguns aspetos cognitivos e funcionais e reduzir alguns sintomas neuropsiquiátricos fazendo com que o paciente e os seus membros mais próximos sofram menos com a doença [13].

Se houver interrupção da terapêutica após período de administração contínuo, os pacientes vão apresentar-se indistinguíveis daqueles nunca antes tratados, o que significa que o tratamento atual não intervém na progressão da doença [13].

Os objetivos clínicos do tratamento da Doença de Alzheimer são [9]:

1. Aliviar os sintomas cognitivos;
2. Aliviar os sintomas comportamentais e psicológicos da demência;
3. Diminuir a progressão da doença;

O tratamento pode ser farmacológico ou não farmacológico [13].

4.1.1 Tratamento não farmacológico

O tratamento não farmacológico dos pacientes com Alzheimer tem a mesma importância que o farmacológico na melhoria da qualidade de vida dos pacientes e dos cuidadores [9].

O stress e a exaustão do cuidador são tópicos importantes na abordagem da doença. Técnicas de treino comportamental e aconselhamento apropriado relativo a habilidades de cuidados devem ser partilhadas com todos os cuidadores de pacientes com Doença de Alzheimer [9].

Os pacientes com Doença de Alzheimer podem ser referenciados para centros de dia [9].

As questões de segurança associadas à vagueação e ao julgamento diminuído devem ser consideradas em todos os pacientes com demência [9].

Atitudes preventivas devem ser consideradas precocemente [9].

Se necessário, os clínicos podem referenciar os pacientes e os seus familiares para reuniões psicossociais e de apoio [9].

Relativamente às iniciativas não farmacológicas que ajudam a manter ou a ampliar o estatuto cognitivo, funcional e global destes pacientes, evidências atuais sugerem que o treino e a estimulação cognitivas oferecem modestos, no entanto significativos, benefícios. Os resultados são mais limitados aos domínios cognitivos, aos quais a intervenção é dirigida [13]. Não há atualmente evidência de que os jogos de treino cerebral apresentem benefícios significativos nas pessoas com Doença de Alzheimer [51].

O tratamento não farmacológico também pode ser útil na abordagem de sintomas neuropsiquiátricos como apatia, depressão, ansiedade, psicose, agitação, irritabilidade, agressão e distúrbios do sono. Este tratamento inclui: medidas de higiene de sono, atividades estruturadas como atividades diárias e exercício diário, fototerapia, atividades físicas e sociais, aromaterapia (com lavanda e erva-cidreira), terapia com animais, musicoterapia e terapia com presença simulada (com cassete de áudio ou vídeo com familiares) [13].

4.1.2 Tratamento farmacológico

Inibidores da colinesterase

Atualmente os três fármacos inibidores da colinesterase aprovados para a Doença de Alzheimer ligeira a moderada (resultados do MMSE entre 10 e 24) são: Donepezilo, Rivastigmina e Galantamina [9].

Recentemente tal tratamento foi estendido a pacientes com Doença de Alzheimer severa (MMSE <10) [9].

Estes fármacos são vistos como o tratamento *standard* e de primeira linha da Doença de Alzheimer [5].

Revisões sistemáticas destes três inibidores de colinesterase que incluem ensaios duplamente cegos, aleatórios e controlados por placebo demonstraram benefícios nas funções cognitivas, atividades da vida diária e função global em pacientes com Doença de Alzheimer ligeira a moderada, sem diferença de eficácia significativa entre eles [52]. O Donepezilo é também aprovado nos EUA para o tratamento da Doença de Alzheimer severa [53].

A hipótese colinérgica para a Doença de Alzheimer conclui que os sistemas colinérgicos no prosencéfalo basal são afetados precocemente na doença, incluindo perda de neurónios colinérgicos e perda de função enzimática para a síntese e degradação de acetilcolina, resultando em perda de memória e deterioração de outras funções cognitivas e não cognitivas como sintomas neuropsiquiátricos [54].

Foi proposta uma estratégia para ampliar a transmissão colinérgica através do uso de inibidores da colinesterase na fenda sináptica [5].

Os inibidores da acetilcolinesterase foram os primeiros fármacos aprovados pela FDA para o tratamento da Doença de Alzheimer [55].

A Tacrina, aprovada em 1993 pela FDA, foi o primeiro fármaco inibidor de colinesterase usado no tratamento da Doença de Alzheimer. Provocava consistentemente inúmeras reações adversas, no entanto o mecanismo pela qual provocava estes efeitos adversos nunca foi completamente percebido. Deixou de ser usado devido à elevada prevalência de hepatotoxicidade [55].

O Donepezilo é outro inibidor da acetilcolinesterase. É rapidamente absorvido após administração oral. Tem um tempo de semi-vida superior à tacrina (tabela 1) [7].

É melhor tolerado pelos pacientes e causa menores reações adversas. Estas reações são dose dependentes e incluem principalmente náuseas, tonturas, diarreia e anorexia [7].

Alguns ensaios clínicos sugerem que este fármaco melhora a função cognitiva e estabiliza a capacidade funcional dos pacientes [7].

É usado no tratamento da Doença de Alzheimer ligeira a moderada [13].

Tabela 1 - Comparação das características farmacológicas dos 5 inibidores da acetilcolinesterase. Adaptado da referência [7].

	Tacrina	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Huperzina A
Alvos enzimáticos	AChE BuChE	AChE	AChE BuChE	AChE	AChE
Dose recomendada	160 mg/dia 4 vezes/dia	10 mg/dia 1 vez/dia	Penso: 9.5 mg/24 h Cápsula: 12 mg/dia 2 vezes/dia	24 mg/ dia 2 vezes/dia	0.4 mg/ dia 2 vezes/dia
Semi-vida plasmática	2-4 horas	Cerca de 70 horas	Penso: cerca de 3 horas Cápsula: cerca de 1 hora	Cerca de 7 horas	Cerca de 60 horas
Tratamento do estágio da doença	_____	Todos	Ligeira a moderada	Ligeira a moderada	Ligeira a moderada
AChEIC ₅₀ (nM)	190	22	48.000	800	47
BuChEIC ₅₀ (nM)	47	4.1	54.000	73.000	30
Reações adversas	Toxicidade hepática	Diarreia, náuseas	Diarreia, náuseas	Náuseas, perda de peso	Náuseas

A Rivastigmina é um derivado carbonato. Inibe sensivelmente tanto a acetil como a butiril colinesterase. Após administração oral, atinge a concentração plasmática máxima numa hora. É o único fármaco sem envolvimento da izoenzima do citocromo P450 no metabolismo, podendo, por isso, minimizar as interações farmacológicas. Muitos ensaios clínicos sugerem que a Rivastigmina tem um efeito significativo na cognição, na memória e na *praxis* [7].

O penso de Rivastigmina é o primeiro tratamento transdérmico para a Doença de Alzheimer e pode oferecer benefícios superiores àqueles de administração oral, nomeadamente no domínio da linguagem [7,56]. Estes pensos podem ser usados no tratamento da doença ligeira a moderada [56].

A Galantamina é um extrato de flores e bolbos de lírios, narcisos e plantas relacionadas. É um inibidor seletivo da acetilcolinesterase. Melhora a disfunção cognitiva e confere proteção

neuronal ao prevenir a citotoxicidade causada pela agregação de amiloide beta. Também é possível que a Galantamina amplie a neurotransmissão central. A eficácia clínica da Galantamina é quase equivalente à do Donepezilo [57].

Huperzina A é um alcaloide recente isolado de plantas chinesas *Huperzia Serrata*. É um inibidor reversível, potente, altamente específico e eficaz da acetilcolinesterase. Consegue atravessar a barreira hematoencefálica e confere neuroprotecção contra o dano neuronal. Apresenta inibição mais forte e melhor seletividade do que a Tacrina e a Galantamina [58].

Para além dos fármacos anteriormente mencionados, muitos inibidores de acetilcolinesterase como o Metrifonato e a Fisostigmina e os seus derivados são usados no tratamento da Doença de Alzheimer. Estes podem conferir protecção contra o dano oxidativo e toxicidade da amiloide beta [7].

Revisões e metanálises recentemente publicadas relativas aos inibidores da colinesterase demonstram que este conjunto de fármacos atrasa o declínio da função cognitiva medida pela ADAS-cog, da função clínica global, do comportamento e das atividades da vida diária em períodos de 6-12 meses. Estes benefícios parecem ser aplicáveis na Doença de Alzheimer ligeira, moderada e severa [52].

Quando comparados com pacientes tratados com placebo, aqueles tratados com inibidores da colinesterase, geralmente apresentam uma melhoria ligeira nas funções cognitivas nos primeiros três meses. Depois desse período, o declínio médio na função cognitiva é menos rápido nos 3-9 meses subsequentes. Aos 6 meses, a melhoria cognitiva (*versus* placebo) é 2.7 pontos superior à gama média do ADAS-cog [52].

Os sintomas que registaram melhoria incluem a atenção, pensamento, memória, *praxis*, linguagem, compreensão e comunicação [59].

É preferível iniciar o tratamento com inibidores da colinesterase nos estágios iniciais da doença. Um estudo de 52 semanas relativo à eficácia da Rivastigmina em pacientes com Doença de Alzheimer ligeira a moderada demonstrou que aqueles que iniciaram o tratamento com inibidores da colinesterase 6 meses mais tarde atingiram níveis cognitivos menores do que aqueles que iniciaram o tratamento imediatamente após o diagnóstico [60]. A função cognitiva manteve-se preservada após 12 meses de tratamento com Rivastigmina nos pacientes com Doença de Alzheimer em comparação com pacientes não tratados, que demonstraram declínio marcado na cognição durante o mesmo período [61].

Casos de intolerância ou falta de benefícios clínicos podem justificar a troca entre inibidores de colinesterase [62].

Apesar de aumentarem a transmissão sináptica, os inibidores da acetilcolinesterase também apresentam diversas limitações. São fármacos caros, que usualmente apresentam benefícios limitados. Podem lesionar a membrana neuronal e podem estar associados ao aumento dos episódios de síncope, bradicardia e colocação de *pacemakers*. Deste modo, o risco dos eventos adversos deve ser bem ponderado face aos benefícios farmacológicos [7].

São por isso necessárias mais orientações no seu uso clínico [5].

Antagonista N-metilo-d-aspartato

Outra opção terapêutica para a Doença de Alzheimer moderada a grave é a Memantina [5].

A Memantina é um antagonista não competitivo do recetor de N-metilo-d-aspartato [63]. Pode prevenir a neurotoxicidade excitatória na demência e tem efeitos benéficos na função cognitiva, nas atividades da vida diária e nos comportamentos de pessoas com Doença de Alzheimer moderada a grave depois dos seis meses [63]. Pode ainda reduzir os sintomas comportamentais e psicológicos [64].

Os eventos adversos mais frequentes em ensaios com a Memantina foram: tonturas, cefaleias e confusão. Um grupo reduzido de pacientes pode desenvolver agitação [65].

Terapia de combinação

Estudos duplamente cegos, aleatórios e controlados por placebo demonstraram benefícios significativos na função cognitiva, linguagem, atividades da vida diária, comportamento e estado global em pacientes com Doença de Alzheimer moderada a severa com terapia de combinação (Memantina e Donepezilo) em comparação com o grupo placebo (Memantina e placebo) [66].

No entanto, estes benefícios não foram demonstrados em pacientes com Doença de Alzheimer ligeira a moderada [67].

Tratamento de sintomas comportamentais e psicológicos da demência na Doença de Alzheimer

Os sintomas neuropsiquiátricos não cognitivos ou sintomas comportamentais e psicológicos da demência na Doença de Alzheimer são comuns em todos os estágios clínicos da doença, com aumento da prevalência com a progressão da demência. Estes sintomas são os principais determinantes para a exaustão do cuidador e institucionalização dos pacientes [5].

Não há tratamentos aprovados para estas situações. Geralmente intervenções não farmacológicas são advogadas primeiro. Quando os sintomas são muito severos ou

ameaçadores, o tratamento farmacológico pode ser iniciado imediatamente e acompanhado por medidas não farmacológicas. O tratamento empregue deve ser administrado na dose mínima eficaz e deve ser encarado como transitório [13].

Os inibidores da colinesterase e a Memantina podem ter um efeito nos sintomas comportamentais, no entanto quando os sintomas comportamentais e psicológicos de demência na Doença de Alzheimer são mais severos, estes fármacos podem não ser tão efetivos e outros fármacos podem ser necessários [52].

No tratamento da depressão severa, a maioria dos clínicos usa fármacos antidepressivos. A sua eficácia foi demonstrada em muitos ensaios, mas não em todos. A Sertralina é o fármaco mais documentado, mas outros ISRS e outras classes podem ser usados, desde que os efeitos adversos sejam considerados [68].

No tratamento da agressão, agitação e psicose são comumente usados fármacos neurolépticos. A prescrição de Risperidona no tratamento da agressão mostrou-se eficaz; no entanto, o seu uso no tratamento da agitação e psicose bem como o uso de outros neurolépticos apresentaram resultados fracos ou conflituosos. Os efeitos benéficos, geralmente moderados, devem ser pesados face a eventos adversos mais sérios como sedação, parkinsonismo, infeções respiratórias, edema do tornozelo e aumento no risco de enfarte e morte [68].

Anti-convulsionantes como a Carbamazepina são úteis na agitação mas as interações farmacológicas não devem ser esquecidas [68].

As benzodiazepinas podem ser úteis em casos pontuais; no entanto, devem ser usadas por um período de tempo curto [68].

Tratamento de co-morbilidades

O tratamento da doença de Alzheimer também envolve a abordagem das co-morbilidades. Frequentemente causam agravamento súbito do declínio cognitivo ou aparecimento de sintomas neuropsiquiátricos. Nestas situações, as causas médicas, como doença metabólica ou infecciosa bem como patologia cerebrovascular devem ser pesquisadas e tratadas [13].

Tratamento de outros sintomas

Outros sintomas que devem ser abordados e que surgem maioritariamente nos estágios mais avançados da doença incluem parkinsonismo, instabilidade da marcha, mioclonias, convulsões, contraturas, úlceras de pressão, dor e má nutrição [13].

4.2 Tratamento fisiopatológico

Durante a década passada, foram propostas muitas hipóteses para a patogénese da Doença de Alzheimer. Entre estas, a teoria da cascata de beta amiloide e da hiperfosforilação da proteína tau foram aquelas mais amplamente aceites [4].

Deste modo, tanto a amiloide beta como a tau são os alvos principais das terapias modificadoras da doença na patologia de Alzheimer. Assim, a Doença de Alzheimer pode ser prevenida ou efetivamente tratada através da: diminuição da produção de amiloide β e tau; prevenção da agregação ou má dobragem destas proteínas; neutralização ou remoção dos agregados tóxicos ou formas mal dobradas desta proteína; ou da combinação destas modalidades [5].

4.2.1 Modulação da deposição de amiloide (Tabela 2)

Uma das características da Doença de Alzheimer é a presença de placas senis no hipocampo. Estas placas resultam da deposição extracelular de A β , um polipeptídeo com 40 a 42 aminoácidos [4].

O A β resulta da clivagem sequencial da PPA, uma proteína transmembrana, por duas proteases - β e γ secretases - [4].

Alternativamente a PPA poder ser processada por uma α secretase que gera um peptídeo neutrófilo solúvel em vez do peptídeo A β [4].

Segundo esta hipótese, a prevenção secundária da Doença de Alzheimer pode ser estabelecida através da diminuição da produção de A β , da estimulação da eliminação de A β formado e da prevenção da agregação de A β em placas amilóides (Figura 1) [4].

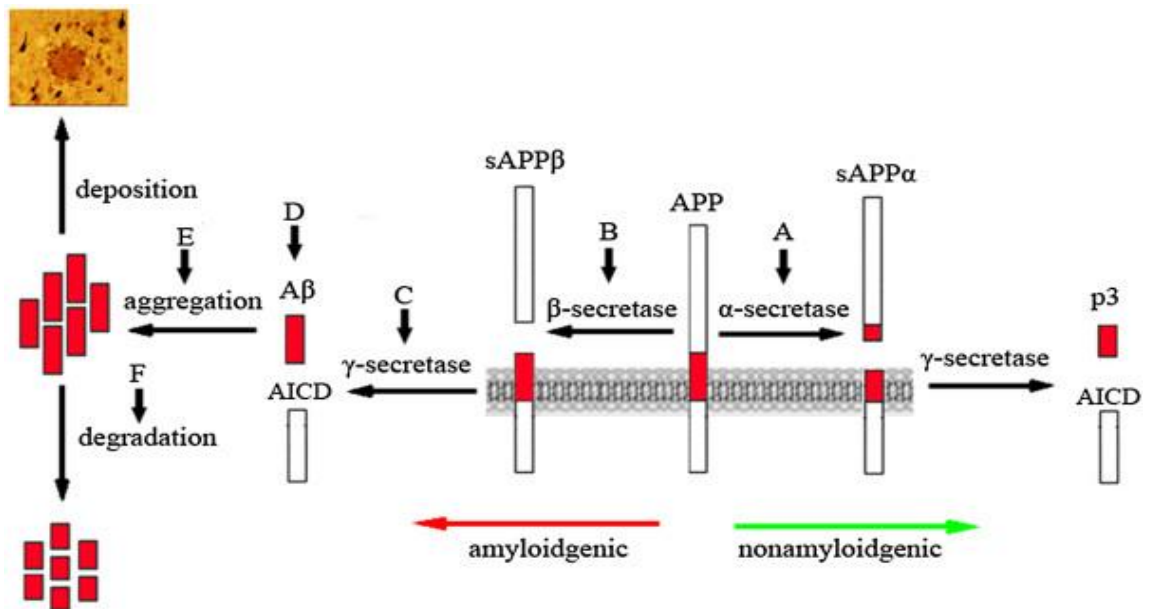


Figura 1 - Estratégias baseadas na hipótese da cascata de Aβ que têm como alvo Aβ. O processamento da PPA e a produção e a degradação de Aβ estão ilustrados; os potenciais alvos terapêuticos estão indicados com setas verticais marcadas com letras: A - ativadores da α-secretase; B - inibidores da β-secretase; C - inibidores/moduladores da γ-secretase; D - imunoterapia; E - inibidores da agregação Aβ; F - ativadores da degradação Aβ. Adaptado da referência [4].

Tabela 2 - Tratamento fisiopatológico: modulação da deposição de amiloide; + resultados encorajadores; - resultados desapontantes; +/- resultados duvidosos. Adaptado da referência [5].

Fármacos que interferem na deposição de AB	Agentes diminuidores seletivos de AB42	Imunoterapia
<p>Inibidores da Agregação AB:</p> <p><i>Tramiprosate</i>: fase III (-)</p> <p><i>Colostrinin</i>: fase II (+/-)</p> <p><i>Scyllo-inositol</i>: fase II (+/-)</p>	<p>Inibição da enzima de clivagem do sítio B na PPA:</p> <p>Inibidores não peptídicos: ensaios em modelos animais (+)</p> <p>CTS-21166: fase I (+)</p>	<p>Imunização ativa (vacinação):</p> <p>NA-1792: fase II (-)</p> <p>CAD-106, V950, ACC-001: fase II</p> <p>MABT5102A, PF-04360365, R1450: fase I (+)</p> <p>GSK933776A: fase I</p> <p>Vacina com epitopo de DNA, Anticorpos contra sítio B- secretase, Vacina de administração nasal: ensaios em modelos animais (+)</p>
<p>Fármacos que interferem com os metais:</p> <p>PBT2: fase II (+)</p>	<p>Inibição da γ-secretase:</p> <p><i>Semagacestat</i>: fase III (-)</p> <p><i>Tarenflurbil</i>: fase III (-)</p> <p><i>Avagacestat</i>: fase II</p> <p>Potenciação da secretase-α:</p> <p><i>Etazolate</i>: fase IIa (+)</p>	<p>Imunização Passiva (Anticorpos monoclonais):</p> <p><i>Bapineuzumab</i>: fase II (+)</p> <p><i>Solanezumab</i>: fase II</p> <p>IVIg: fase III</p>

Fármacos que interferem na deposição de AB

Inibidores da agregação AB:

O único inibidor da agregação de AB a alcançar a fase III foi o *Tramiprosate* (ácido glicosaminoglicano 3-amino 1-propanosulfórico) [69].

É desenhado para interferir na ligação entre glicosaminoglicanos e AB; no entanto, promove agregação anormal da proteína tau nas células neuronais [70].

Este fármaco apresentou resultados desapontantes [5].

O *Colostrinin* inibe a agregação de AB e a neurotoxicidade em ensaios celulares e melhora a função cognitiva em modelos animais, apesar de os resultados serem duvidosos [5].

O *Scyllo-inositol* é capaz de estabilizar os agregados oligoméricos de AB e inibir a sua toxicidade no hipocampo do rato [5].

Os resultados da eficácia clínica primária não foram significativos [5].

Fármacos que interferem com os metais:

O zinco e o cobre estão ambos envolvidos na agregação do AB42. Vários quelantes do zinco e do cobre demonstram inibir a agregação de AB *in vitro* e em estudos animais. O PBT2 é uma quinolina 8-OH de segunda geração atenuante da protéase-metal que afeta a oligomerização tóxica do AB mediada por cobre e zinco [5].

Um estudo recente de fase IIa concluiu que o perfil de segurança é favorável para os desenvolvimentos futuros da PBT2 [5].

Agentes diminuidores seletivos de AB42

Inibição da enzima de clivagem do sítio B na PPA:

A enzima BACE1 é um alvo terapêutico promissor, apesar desta inibição apresentar dois inconvenientes. Primeiro esta enzima tem funções fisiológicas importantes e, como tal, a sua inibição pode ter consequências tóxicas. Segundo, o sítio ativo desta enzima é grande e muitos dos compostos volumosos necessários para inibir a atividade de BACE1 não atravessam a barreira hematoencefálica. Foram desenvolvidos novos inibidores da β -secretase não peptídeo miméticos que demonstraram elevada seletividade para a BACE2. Estão a ser estudadas em ensaios animais mas apresentaram resultados promissores [5].

Até à data, alguns inibidores de β -secretase entraram em ensaios clínicos. O primeiro ensaio clínico de fase I publicamente anunciado foi o CTS-21166. Neste ensaio clínico, o inibidor de β -secretase na máxima dose demonstrou resultados promissores ao reduzir os níveis de AB plasmáticos dos voluntários em 80%. Curiosamente os níveis de AB40 não se elevaram rapidamente após o fármaco ter sido *washed out*. Uma questão importante que se mantém sem resposta é qual a diminuição necessária nos níveis cerebrais de AB para o fármaco ser considerado clinicamente significativo em doentes com Doença de Alzheimer [71].

Inibição da γ -secretase:

O inibidor da γ -secretase mais estudado é o *Semagacestat* (LY 450139). Demonstrou reduzir a formação de AB (de forma dose dependente) no líquido cefalorraquidiano de pessoas saudáveis [72].

No entanto, dois grandes ensaios clínicos de fase III com pacientes com Doença de Alzheimer ligeira a moderada foram prematuramente interrompidos devido à observação da diminuição dos efeitos na cognição e na funcionalidade dos pacientes que receberam o fármaco quando comparados com os que receberam o placebo [5].

Dois grandes estudos de fase III em pacientes com Doença de Alzheimer ligeira tratados com *Tarenflurbil* (ou Flurbiprofeno R), um modulador da γ -secretase putativo, também foram completamente negativos [5].

Está a decorrer um estudo de fase II de um inibidor potente de γ -secretase, o BMS-708163 (*Avagacestat*) [73].

Potenciação da secretase- α :

O *Etazolate* (EHT 0202) promove o alívio sintomático e modifica a progressão da doença ao estimular a via da α -secretase neurotrófica (não amiloidogénica) e ao inibir a morte neuronal induzida por AB [74].

O *Etazolate* demonstrou num estudo de fase IIa, em 159 pacientes randomizados com Doença de Alzheimer ligeira a moderada, ser seguro e globalmente bem tolerado. Estes resultados encorajadores suportam o desenvolvimento do EHT 0202 para avaliar a sua eficácia clínica e para confirmar a sua tolerabilidade num estudo coorte maior e durante mais tempo [74].

Imunoterapia

O mecanismo subjacente à degradação do amiloide pela imunoterapia ainda não foi completamente elucidado [5].

Pelo menos seis mecanismos, não exclusivamente mútuos, são considerados como capazes de promover a resposta humoral, a saber [5]:

1. Fragmentação direta das placas por anticorpos de conformação seletivos;
2. Ativação de células microgliais induzida por anticorpos e fagocitose dos depósitos de proteína patológica;
3. Fagocitose ativada mediada por não complemento das células microgliais;
4. Neutralização dos oligómeros tóxicos solúveis;
5. Alteração do equilíbrio que promove efluxo cerebral de proteínas específicas criando uma diminuição periférica ao degradar as células amiloide beta circulantes mediadoras de resposta imune;
6. Hidrólise mediada por imunoglobulinas M;

A imunoterapia pode ser uma das abordagens mais promissoras na prevenção da agregação de AB [5].

A terapia vacinal para a Doença de Alzheimer foi inventada por Dale Schenk e os seus colegas em 1999 [75].

Tanto a imunização ativa (vacinação) como a passiva (anticorpos monoclonais) estão a ser estudados nos pacientes com Doença de Alzheimer, após resultados promissores de experiências *in vitro* em estudos animais [4].

O primeiro ensaio clínico com vacina foi o NA-1792, que consistia em AB sintético e um coadjuvante T auxiliar QS21 [5,7]. Os pacientes com Doença de Alzheimer ligeira a moderada foram tratados com esta vacina. O ensaio foi cancelado porque 6% dos pacientes desenvolveram meningoencefalite subaguda após uma a três injeções intramusculares de vacina. Pensa-se que a meningoencefalite foi provocada pela resposta autoimune mediada por células T [76].

Dos 300 pacientes tratados, 59 (19.7%) desenvolveram a resposta humoral pré-determinada [76].

Entre os grupos de respondedores e placebo não houve diferenças significativas no ADAS-cog, na avaliação da disfunção na demência, no nível de demência clínica, no MMSE ou na impressão clínica global de mudança. O grupo reduzido de pacientes que fez avaliação do líquido céfalo raquidiano, registou diminuição nos níveis de proteína tau quando em comparação com o grupo placebo [76].

A ocorrência de meningoencefalite levou ao desenvolvimento de novas vacinas que contêm os epitopos dos anticorpos mas não os sítios reativos das células T do AB42 [4,5].

Vacinas que estão a ser testadas em ensaios de fase I e II incluem: CAD-106, V950, ACC-001; MABT5102A; PF-04360365; R1450 E GSK933776A. As três últimas apresentaram resultados promissores [5].

Dadas as reações adversas da imunização ativa e a variabilidade das respostas dos anticorpos dos pacientes mais velhos às vacinas, a imunização passiva contra certos domínios de AB emergiu como estratégia imunoterapêutica alternativa [4].

A maior preocupação com esta terapia é a ocorrência de microhemorragias cerebrais [4].

O estudo mais avançado é o do anticorpo monoclonal AAB-001 (*Bapineuzumab*) que entrou em fase III em 2009 [5].

Esta abordagem envolve imunização passiva com anticorpos monoclonais humanos dirigidos contra o terminal N do AB [5].

O AAB-001 demonstrou os melhores resultados num pequeno subgrupo não ApoE [5].

O segundo estudo mais avançado é o ensaio de fase II do LY2062430 (*Solanezumab*) que envolve vacinação passiva de anticorpos monoclonais dirigidos contra um domínio central de AB [77].

Em estudos pré clínicos animais, o anticorpo humano monoclonal relacionado melhorou o estado comportamental e diminuiu a formação de placas [77].

Os resultados de fase II foram reportados e não houve preocupação de segurança [77].

Recentemente, estão a ser usadas IgIV, disponíveis comercialmente, no tratamento de pacientes com Doença de Alzheimer com base na hipótese que as IGIV contêm auto-anticorpos naturais que reconhecem e bloqueiam especificamente os efeitos da AB [78].

Em 2009 um ensaio clínico de fase III envolvendo mais de 360 pacientes com Doença de Alzheimer foi iniciado e pode vir a fornecer evidências conclusivas para o efeito das imunoglobulinas intravenosas como tratamento da Doença de Alzheimer [78].

A vacinação passiva requer infusões repetidas o que implica um custo elevado. Assim, a vacinação ativa é sempre tomada em consideração [4].

Informação de estudos pré-clínicos em ratos sugere que novas estratégias imunoterapêuticas, como a vacina com epitopo de DNA, anticorpos contra o sítio de clivagem da β -secretase na PPA e a imunoterapia de administração nasal podem ser usados como métodos seguros e efetivos na terapia da Doença de Alzheimer [5].

A revisão anual de anticorpos monoclonais terapêuticos em fase 2/3 ou fase 3 ativos em estudos clínicos realça dois anticorpos para a Doença de Alzheimer a ter em consideração em 2013. Eles são o *Gantenerumab*, uma imunoglobulina g 1 humana cujo alvo é o β -amilóide e o *Solanezumab*. Ambos estão em fase III dos ensaios clínicos [79].

Apesar da maioria da imunoterapia ter demonstrado melhoria na função cognitiva e redução da carga de β -amilóide através de estudo com PET, os eventos adversos continuam a ser a questão que necessita de resolução [4].

4.2.2 Modulação da deposição de tau (Tabela 3)

Tabela 3 - Tratamento fisiopatológico: modulação da deposição de tau; + resultados encorajadores; - resultados desapontantes. Adaptado da referência [5].

Fármacos que interferem com a deposição de tau	Fármacos que interferem com a fosforilação de tau	Imunoterapia
Azul de Metileno: fase II (+)	Inibidores da tau quinase (Lítio): fase I (-) na Doença de Alzheimer; (+) no Declínio Cognitivo Ligeiro	Vacinação: ensaios pré-clínicos

Fármacos que interferem com a deposição de tau

O Azul de Metileno (Fenotiazina ou Cloreto de Metiltionínio) já é usado em humanos e está atualmente a ser avaliado em ensaios clínicos [5].

Testes clínicos de fase II demonstraram resultados promissores relativamente ao uso de Azul de Metileno como terapia potencial para a Doença de Alzheimer ao revelarem melhorias na função cognitiva dos pacientes com Doença de Alzheimer após 6 meses de administração [5].

Fármacos que interferem com a fosforilação de tau

O inibidor de GSK3 mais estudado é o Lítio, mas outros compostos estão em desenvolvimento nomeadamente a Pirazolopirazina, a Pirazolopiridina, o Aminotiazol AR-AO14418 e o Valproato de Sódio [80].

Em estudos recentes, o efeito do tratamento de curta duração nos resultados cognitivos e biológicos em pessoas com declínio cognitivo ligeiro amnésico foi demonstrada; no entanto, os resultados na Doença de Alzheimer foram desapontantes [5].

Imunoterapia

A vacinação cujo alvo é a proteína tau foi considerada; no entanto, o desenvolvimento de uma terapia com sucesso é complicada porque a proteína tau é intracelular [81].

4.2.3 Modulação da inflamação e do dano oxidativo

Fármacos anti-inflamatórios

Muitos estudos clínicos sugeriram que os AINE's, ao inibirem a formação das placas senis, podiam ser usados para prevenir a Doença de Alzheimer [7,82]. Apesar desta premissa, estudos prospetivos mostraram que estes fármacos, nomeadamente o Rofecoxib e o Naproxeno, não diminuíram o declínio cognitivo em pacientes com Doença de Alzheimer ligeira a moderada [82].

Relativamente ao Ibuprofeno, ainda não existe evidência de estudos aleatórios, duplamente cegos e controlados por placebo que este fármaco seja eficaz nos pacientes diagnosticados com Doença de Alzheimer. O Ibuprofeno, tal como os outros AINE's, tem um registo

identificável de efeitos secundários que pode incluir hemorragia gastrointestinal. Deste modo, e antes de recomendar o Ibuprofeno no tratamento da Doença de Alzheimer, é necessário demonstrar que os seus efeitos benéficos superam os efeitos secundários de elevado risco [83].

Moléculas que têm como alvo o dano oxidativo

Os antioxidantes podem prevenir a degeneração das células nervosas ao eliminar o oxigénio ativo ou ao prevenir a sua formação [7].

Os antioxidantes potenciais incluem Mitoquinona, vitamina E, Gingko Biloba, polifenóis naturais como o chá verde, vinho, mirtilos e curamina, ácidos gordos w3, suplementação com folato, vitaminas B6 e B12, Selegilina e Melatonina [5,7].

A vitamina E, uma vitamina lipofílica, é o antioxidante mais utilizado [7]. Muitos ensaios clínicos sugeriram que pode prevenir a ação oxidativa ao diminuir a morte celular induzida por AB e ao atenuar a toxicidade nas células do neuroblastoma [84]. No entanto, alguns ensaios clínicos com a vitamina E e ácidos gordos w3 não demonstraram efeitos benéficos em pacientes com Doença de Alzheimer [85].

Com o objetivo de determinar se a diminuição dos níveis de homocisteína com suplementação de doses elevadas de folato, vitaminas B6 e B12 diminui o declínio cognitivo em pacientes com Doença de Alzheimer, foi conduzido um estudo de 18 meses. O estudo demonstrou que os suplementos foram eficazes na diminuição dos níveis de homocisteína; no entanto, não revelou efeito benéfico na medida cognitiva primária (taxa de alteração na avaliação ADAS-cog) [86].

A Melatonina é sintetizada pela glândula pineal. Este metabolito de triptofano regula o ritmo circadiano, elimina radicais livres, melhora a imunidade e inibe a oxidação das biomoléculas. Os seus recetores parecem ser importantes no mecanismo de aprendizagem e memória em ratos e podem alterar eletrofisiologicamente processos associados à memória como a potenciação de longo termo. Os doentes com Alzheimer apresentam níveis de Melatonina diminuídos no plasma e no líquido céfalo raquidiano e perda do ritmo diurno regulado por esta [87]. A Melatonina previne a morte cerebral provocada por deposição de proteína β -amilóide, inibe a agregação da última e altera os níveis de lípidos nas membranas mitocondriais. Estudos em ratos sugerem que previne a hiperfosforilação da proteína tau e que pode ser efetiva para o tratamento da Doença de Alzheimer [4].

Em pacientes com Doença de Alzheimer, a suplementação de Melatonina melhorou a ritmicidade do ritmo circadiano e produziu efeitos benéficos na memória [4].

Dados recentes revelaram que o fator de necrose tumoral tem efeitos na fisiologia sináptica [88].

Estas influências complexas na saúde neuronal sugerem que a manipulação desta citoquina pode ter um impacto importante na doença caracterizada por ativação glial, neuroinflamação mediada por citoquinas e disfunção sináptica. Em função destes dados, foi realizado um estudo de 6 meses com 15 pacientes com Doença de Alzheimer provável tratados semanalmente com injeção paraespinal de Etanercepte, um inibidor do fator de necrose tumoral [88].

Os resultados foram satisfatórios ao evidenciarem melhoria rápida na função cognitiva dos pacientes com Doença de Alzheimer [88].

5. Conclusões e perspetivas futuras

A Demência está progressivamente a ser reconhecida como um dos problemas médicos mais importantes nos idosos. Nos países desenvolvidos, aproximadamente 1 em cada 10 pessoas acima dos 65 anos sofre de uma forma de demência, números que aumentam para mais de 1/3 naqueles acima dos 85 anos [2].

O tratamento atualmente disponível para a Doença de Alzheimer (Donepezilo, Rivastigmina, Galantamina e Memantina) é sintomático e não desacelera ou previne a progressão da doença. No entanto, estes fármacos demonstraram benefícios modestos, mas consistentes, na cognição, atividades da vida diária e função global [52].

A procura de abordagens modificadoras da doença focou-se em compostos que têm como alvo as vias de A β e tau, a neuroinflamação e o dano oxidativo [4].

Até à data, muitos dos tratamentos com alvo na via de A β como *Tarenflurbil*, *Tramiprosate* e *Semagacestat* foram ineficazes nos estágios clínicos finais dos ensaios [5,69]. O *Colostrinin*, o *Scyllo-inositol*, o PBT2, o *Avagacestat*, o *Etazolate* e a imunização passiva e ativa ainda estão a ser testados em ensaios clínicos avançados [5].

Ensaio clínicos com fármacos que interferem com a via tau, como o Lítio estão a decorrer [80].

Ensaio clínicos com antioxidantes como a vitamina E e os ácidos gordos w3 não mostraram efeitos benéficos [86].

O inibidor de fator de necrose tumoral *Etanercept* mostrou melhoria na função cognitiva de pacientes com Doença de Alzheimer moderada a severa [88].

O desenvolvimento de fármacos modificadores da Doença de Alzheimer é uma necessidade mundial! A patogénese da Doença de Alzheimer é um processo complexo, por isso a criação deste tipo de terapia é uma tarefa difícil. Estes fármacos devem modificar, ao estabilizar ou lentificar, as fases moleculares patofisiológicas da doença que conduzem à neurodegeneração e finalmente à demência. As novas estratégias devem focar-se na avaliação da potencial atividade neuroprotetora destes fármacos nos estágios pré-sintomáticos da doença. A ajuda dos biomarcadores na predição da progressão da doença antes do desenvolvimento de demência é fundamental [4,5].

A última década foi um período de intensa investigação em torno dos mecanismos subjacentes à Doença de Alzheimer, particularmente da amilóide- β . Contudo, até à data ainda não há nenhuma terapia curativa promissora e uma aura de incerteza relativamente aos resultados

clínicos das abordagens que têm como alvo a AB começa a surgir. Proximamente são esperados os resultados dos estudos de fase III que têm como alvo a β -amilóide.

Apesar da importância atribuída a esta proteína na etiologia da doença, o amilóide é apenas uma parte de um processo multi fatorial que incorpora vários fatores e vias deletérias. Acredito que o futuro da investigação da Doença de Alzheimer vai continuar a basear-se nas hipóteses da cascata de β -amilóide e da proteína tau no entanto vai alargar-se, abranger e enfatizar também a multiplicidade de mecanismos fisiológicos responsáveis pela doença.

Alguns dos resultados de estudos recentemente concluídos constituem uma esperança para o futuro do tratamento curativo da Doença de Alzheimer, todavia ainda são as primeiras etapas de um longo percurso que se adivinha bastante promissor.

6. Bibliografia

1. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci.* 2011 Apr;32(2):275-9.
2. Povova J, Ambroz P, Bar M, Pavukova V, Sery O, Tomaskova H, et al. Epidemiological of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2012 Jun;156(2):108-14.
3. Salawu FK, Umar JT, Olokoba AB. Alzheimer's disease: a review of recent developments. *Ann Afr Med.* 2011 Apr-Jun;10(2):73-9.
4. Hong-Qi Y, Zhi-Kun S, Sheng-Di C. Current advances in the treatment of Alzheimer's disease: focused on considerations targeting AB and tau. *Transl Neurodegener.* 2012 Oct 30;1(1):21.
5. Yiannopoulou KG, Papageorgiou SG. Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013 Jan;6(1):19-33.
6. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8).
7. Sun XT, Jin L, Ling PX. Review of drugs for Alzheimer's disease. *Drug Discov Ther.* 2012 Dec;6(6):285-90.
8. Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Winblad B. Natural history of Alzheimer's disease and other dementias: review of the literature in the light of the findings from the Kungsholmen Project. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998 Nov;13(11):755-66.
9. Chu LW. Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Med J.* 2012 Jun;18(3):228-37.
10. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice.* 4th Edition. Butterworth-Heinemann; Massachusetts: 2004.
11. Alzheimer Portugal [internet]. 2012 [cited 2012 Nov 25]. Available from: <http://www.alzheimerportugal.org/scid/webAZprt/default.asp>.
12. Jucker M, Walker LC. Pathogenic protein seeding in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Ann Neurol.* 2011 Oct;70(4):532-40.
13. Alves L, Correia AS, Miguel R, Alegria P, Bugalho P. Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. *Front Neurol.* 2012;3:63.
14. Perl DP. Neuropathology of Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med.* 2010 Jan-Feb;77(1):32-42.
15. Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med.* 2011 Apr 6;3(77):77sr1.
16. Wyss-Coray T. Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat Med.* 2006 Sep;12(9):1005-15.

17. Reddy PH. Abnormal tau, mitochondrial dysfunction, impaired axonal transport of mitochondria, and synaptic deprivation in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2011 Sep 30;1415:136-48.
18. Cai Z, Zhao B, Ratka A. Oxidative stress and B-amyloid protein in Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med.* 2011 Dec;13(4):223-50.
19. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol.* 2011 May;121(5):571-87.
20. Pleckaityte M. [Alzheimer's disease: a molecular mechanism, new hypotheses, and therapeutic strategies]. *Medicina (Kaunas).* 2010;46(1):70-6. (abstract)
21. Thomas P, Fenech M. A review of genome mutation and Alzheimer's disease. *Mutagenesis.* 2007 Jan;22(1):15-33.
22. Lazarov O, Marr RA. Neurogenesis and Alzheimer's disease: at the crossroads. *Exp Neurol.* 2010 Jun;223(2):267-81.
23. Hooper C, Lovestone S, Sainz-Fuertes R. Alzheimer's Disease, Diagnosis and the Need for Biomarkers. *Biomark Insights.* 2008 May 27;3:317-323.
24. Kurz A, Perneczky R. Novel insights for the treatment of Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Mar 30;35(2):373-9.
25. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet.* 2010 Apr 15;19(R1):R12-20.
26. 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.
27. Perry G, Friedman R, Shaw G, Chau V. Ubiquitin is detected in neurofibrillary tangles and senile plaque neurites of Alzheimer disease brains. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987 May;84(9):3033-6.
28. Mesulam MM, Asuncion Moran M. Cholinesterases within neurofibrillary tangles related to age and Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1987 Aug;22(2):223-8.
29. Hyman BT, Van Hoesen GW, Beyreuther K, Masters CL. A4 amyloid protein immunoreactivity is present in Alzheimer's disease neurofibrillary tangles. *Neurosci Lett.* 1989 Jul 3;101(3):352-5.
30. Nordberg A. Molecular imaging in Alzheimer's disease: new perspectives on biomarkers for early diagnosis and drug development. *Alzheimers Res Ther.* 2011 Dec 2;3(6):34.
31. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. *Neurobiol Aging.* 1995 May-Jun;16(3):271-8; discussion 8-84.
32. 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 Jun;13(6):597-605.

33. Campion D, Dumanchin C, Hannequin D, Dubois B, Belliard S, Puel M, et al. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum. *Am J Hum Genet.* 1999 Sep;65(3):664-70.
34. Coon KD, Myers AJ, Craig DW, Webster JA, Pearson JV, Lince DH, et al. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry.* 2007 Apr;68(4):613-8.
35. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, et al. APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Mol Psychiatry.* 2011 Sep;16(9):903-7.
36. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993 Aug 13;261(5123):921-3.
37. Morgan K. The three new pathways leading to Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011 Jun;37(4):353-7.
38. Ertekin-Taner N. Genetics of Alzheimer's disease: a centennial review. *Neurol Clin.* 2007 Aug;25(3):611-67.
39. van Duijn CM, de Knijff P, Cruts M, Wehnert A, Havekes LM, Hofman A, et al. Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 1994 May;7(1):74-8.
40. Wingo TS, Lah JJ, Levey AI, Cutler DJ. Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2012 Jan;69(1):59-64.
41. Verhulsdonk S, Quack R, Hoft B, Lange-Asschenfeldt C, Supprian T. Anosognosia and depression in patients with Alzheimer's dementia. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013 Apr 15.
42. Moreaud O, David D, Brutti-Mairesse MP, Debray M, Memin A. [Aphasia in elderly patients]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2010 Mar;8(1):43-51. (abstract)
43. Gross RG, Grossman M. Update on apraxia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008 Nov;8(6):490-6.
44. Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends Biotechnol.* 2011 Jan;29(1):26-32.
45. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9.
46. Mattsson N, Brax D, Zetterberg H. To know or not to know: ethical issues related to early diagnosis of Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis.* 2010 Jun 27;2010.
47. McCorquodale D, Myers AJ. Biomarkers in the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: potential and pitfalls. *Biomark Med.* 2008 Jun;2(3):209-14.
48. Bordet R, Dartigues JF, Dubois B, Goehrs JM, Vernoux L, Semah F, et al. Biomarkers for the early stages of clinical development in Alzheimer's disease. *Therapie.* 2010 Jul-Aug;65(4):285-90, 77-3.

49. Snider BJ, Fagan AM, Roe C, Shah AR, Grant EA, Xiong C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*. 2009 May;66(5):638-45.
50. Biagioni MC, Galvin JE. Using biomarkers to improve detection of Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2011 Apr;1(2):127-39.
51. Bianchetti A, Zanetti O, Trabucchi M. Non pharmacological treatment in Alzheimer's disease. *Funct Neurol*. 1997 May-Aug;12(3-4):215-7.
52. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 (1).
53. Cummings J, Jones R, Wilkinson D, Lopez O, Gauthier S, Waldemar G, et al. Effect of donepezil on cognition in severe Alzheimer's disease: a pooled data analysis. *J Alzheimers Dis*. 2010;21(3):843-51.
54. Bartus RT, Dean RL, 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*. 1982 Jul 30;217(4558):408-14.
55. Fan LY, Chiu MJ. Pharmacological treatment for Alzheimer's disease: current approaches and future strategies. *Acta Neurol Taiwan*. 2010 Dec;19(4):228-45.
56. Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, et al. IDEAL: a 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease. *Neurology*. 2007 Jul 24;69(4 Suppl 1):S14-22.
57. Seltzer B. Galantamine-ER for the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2010;5:1-6.
58. Wang R, Yan H, Tang XC. Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine. *Acta Pharmacol Sin*. 2006 Jan;27(1):1-26.
59. Qaseem A, Snow V, Cross JT, Jr., Forciea MA, Hopkins R, Jr., Shekelle P, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 4;148(5):370-8.
60. Farlow M. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2002;14 Suppl 1:93-126.
61. Almkvist O, Darreh-Shori T, Stefanova E, Spiegel R, Nordberg A. Preserved cognitive function after 12 months of treatment with rivastigmine in mild Alzheimer's disease in comparison with untreated AD and MCI patients. *Eur J Neurol*. 2004 Apr;11(4):253-61.
62. Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. *Int Psychogeriatr*. 2011 Apr;23(3):372-8.
63. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 (2).
64. Maidment ID, Fox CG, Boustani M, Rodriguez J, Brown RC, Katona CL. Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2008 Jan;42(1):32-8.

65. Alva G, Cummings JL. Relative tolerability of Alzheimer's disease treatments. *Psychiatry (Edgmont)*. 2008 Nov;5(11):27-36.
66. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):317-24.
67. Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT, Memantine MEM-MD-12 Study Group. 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 Feb;5(1):83-9.
68. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 2010 May;22(3):346-72.
69. Gauthier S, Aisen PS, Ferris SH, Saumier D, Duong A, Haine D, et al. Effect of tramiprosate in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: exploratory analyses of the MRI sub-group of the Alphase study. *J Nutr Health Aging*. 2009 Jun;13(6):550-7.
70. Santa-Maria I, Hernandez F, Del Rio J, Moreno FJ, Avila J. Tramiprosate, a drug of potential interest for the treatment of Alzheimer's disease, promotes an abnormal aggregation of tau. *Mol Neurodegener*. 2007;2:17.
71. Hey J, Koelsch G, Bilcer G, Jacobs A, Tolar M, Tang J. Single dose administration of the b-secretase inhibitor CTS21166 (ASP1720) reduces plasma Aβ40 in human subjects. Presented by Dr Koelsch in the International Conference on Alzheimer's Disease (ICAD), Chicago, IL, USA, 26-31 July 2008. Available at: <http://www.alzforum.org/new/detail.asp?id=1790>.
72. Siemers E, Skinner M, Dean RA, Gonzales C, Satterwhite J, Farlow M, et al. Safety, tolerability, and changes in amyloid beta concentrations after administration of a gamma-secretase inhibitor in volunteers. *Clin Neuropharmacol*. 2005 May-Jun;28(3):126-32.
73. Tong G, Wang JS, Sverdllov O, Huang SP, Slemmon R, Croop R, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, single-ascending dose study of the oral gamma-secretase inhibitor BMS-708163 (Avagacestat): tolerability profile, pharmacokinetic parameters, and pharmacodynamic markers. *Clin Ther*. 2012 Mar;34(3):654-67.
74. Vellas B, Sol O, Snyder PJ, Ousset PJ, Haddad R, Maurin M, et al. EHT0202 in Alzheimer's disease: a 3-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Curr Alzheimer Res*. 2011 Mar;8(2):203-12.
75. Xing XN, Zhang WG, Sha S, Li Y, Guo R, Wang C, et al. Amyloid beta 3-10 DNA vaccination suggests a potential new treatment for Alzheimer's disease in BALB/c mice. *Chin Med J (Engl)*. 2011 Sep;124(17):2636-41.

76. Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005 May 10;64(9):1553-62.
77. Brody DL, Holtzman DM. Active and passive immunotherapy for neurodegenerative disorders. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:175-93.
78. Dodel R, Neff F, Noelker C, Pul R, Du Y, Bacher M, et al. Intravenous immunoglobulins as a treatment for Alzheimer's disease: rationale and current evidence. *Drugs*. 2010 Mar 26;70(5):513-28.
79. Reichert JM. Which are the antibodies to watch in 2013? *MABs*. 2013 Jan-Feb;5(1):1-4.
80. Martinez A, Perez DI. GSK-3 inhibitors: a ray of hope for the treatment of Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis*. 2008 Oct;15(2):181-91.
81. Galimberti D, Scarpini E. Disease-modifying treatments for Alzheimer's disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Jul;4(4):203-16.
82. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, et al. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jun 4;289(21):2819-26.
83. Tabet N, Feldman H. Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 (2).
84. Mas E, Dupuy AM, Artero S, Portet F, Cristol JP, Ritchie K, et al. Functional Vitamin E deficiency in ApoE4 patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(3):198-204.
85. Barten DM, Albright CF. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2008 Apr-Jun;37(2-3):171-86.
86. Aisen PS, Saumier D, Briand R, Laurin J, Gervais F, Tremblay P, et al. A Phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1757-63.
87. Wu YH, Swaab DF. The human pineal gland and melatonin in aging and Alzheimer's disease. *J Pineal Res*. 2005 Apr;38(3):145-52.
88. Griffin WS. Perispinal etanercept: potential as an Alzheimer therapeutic. *J Neuroinflammation*. 2008;5:3.