

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Giovanna Del Nery Araújo

**PANORAMA ATUAL DA FARMACOTERAPIA PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

São Paulo

2018

Giovanna Del Nery Araújo

**PANORAMA ATUAL DA FARMACOTERAPIA PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Prof.^a Dra. Danila Torres Leite, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2018

Giovanna Del Nery Araújo

**PANORAMA ATUAL DA FARMACOTERAPIA PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

São Paulo, 31 de Outubro de 2018.

Profa. Danila Leite Torres

Profa. Dra. Beatriz Palmas Xylaras

Profa. Me. Flávia Thomazotti Claro

Ao meu querido avô, Antônio Del Nery Filho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter me dado saúde, inspiração e força para superar as dificuldades;

Agradeço aos meus pais por me apoiarem e me incentivarem nessa jornada;

Agradeço a minha orientadora por toda paciência, dedicação, prontidão e confiança;

Ao meu namorado, pela compreensão e acolhimento;

A minha terapeuta, por ser uma luz nos meus momentos de angústia;

Aos meus familiares, por estarem sempre na torcida;

A todos que direta ou indiretamente tornaram esse sonho possível.

“La vida no es la que uno vivió, sino la que
recuerda y como la recuerda para contarla.”

(Gabriel Garcia Marques)

ARAÚJO, Giovanna Del Nery. **PANORAMA ATUAL DA FARMACOTERAPIA PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**. 2018.72f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

A doença de Alzheimer é uma moléstia progressiva e degenerativa que acomete regiões responsáveis pela memória e cognição (córtex cerebral, hipocampo, córtex entorrinal e estriado ventral), afeta diretamente a autonomia e a qualidade de vida de seus portadores. Essa doença não representa apenas um impacto físico e psicológico ao paciente, que se torna dependente de cuidados ininterruptos, mas também um desafio aos familiares, aos cuidadores e à sociedade como um todo, além de gerar uma elevada demanda financeira tanto para o núcleo familiar como para a economia estatal. Por se tratar de uma doença do envelhecimento, somado ao aumento da expectativa de vida mundial diversas pesquisas vêm sendo realizadas com intuito de descobrir melhores alternativas aos fármacos já bem estabelecidos como terapia para o tratamento da Doença de Alzheimer. Foi realizada uma revisão com o propósito de sistematizar o conhecimento do uso e o alcance desses medicamentos, apoiando, assim, a prática e a organização teórica para futuras pesquisas na área. Após compilação de 31 artigos no período de janeiro de 2013 a janeiro de 2018, observou-se que além dos inibidores de acetilcolinesterase, amplamente utilizados na terapia efetiva dos diferentes graus de acometimento, para os estágios iniciais da doença o cilostazol, a melatonina e terapia com estrógenos são recomendados, nos estágios moderados o uso de antiinflamatórios não esteroidais, antioxidantes e imunoterapia são opções mais indicadas, já nas fases mais avançadas do comprometimento apenas a memantina alcança resultados satisfatórios.

Palavras-chave: Tratamento. Alzheimer

ARAÚJO, Giovanna Del Nery. **CURRENT PHARMACOTHERAPY PANORAMA OF ALZHEIMER'S DISEASE**. 2018.72f. Final paper (University graduate in Biomedicine) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2018.

Alzheimer's disease is a progressive and degenerative illness that affects regions of the brain. The disease interferes with memory and cognition. This represents not only a physical psychological impact on family, caregivers and society at all, as all it means rise of economic costs. As it resembles a disease of high ages and as life expectancy increase worldwide, researches are carried out to find better alternatives to drugs and pharmacological therapy for treatment. This is a review that aims at systematizing knowledge about the use and research of this drugs. This review offers an organization for future researches use in the area. This presents the computation of 31 articles from January 2013 to January 2018, it was observed that in addition to the acetylcholinesterase inhibitors, widely used in the effective therapy of the different degrees of impairment, in the early stages of the disease, cilostazol, melatonin and estrogen therapy are recommended, in the moderate stages the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antioxidants and immunotherapy are more indicated options, even in the more advanced phases of the compromise only memantine achieves satisfactory results.

Keywords: Treatment. Alzheimer

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	OBJETIVOS	13
3	METODOLOGIA	14
4	DESENVOLVIMENTO	15
4.1	Fisiopatologia e diagnóstico da doença de Alzheimer	23
4.2	Tratamentos farmacológicos	42
4.3	Abordagens terapêuticas não tradicionais	48
5	DISCUSSÃO	54
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
	REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

A Alzheimer's Disease International (ADI) em seu relatório de 2015, informa que a demência afeta quase 50 milhões de pessoas no mundo com um novo caso ocorrendo em algum lugar do mundo a cada 3 segundos (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2015).

A demência é uma das principais causas de incapacidade e dependência dos idosos na população mundial. Estima-se que entre 5% e 8% da população geral com mais de 60 anos sofra com esse mal (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2015).

A doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência, representando 50-56% dos casos na autópsia e em séries clínicas (TAI et al., 2017) e a causa mais comum de demência de início tardio, compreendendo entre 60 e 70% dos casos (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2015). A segunda causa mais comum é a demência vascular representando 20% dos casos (PARK et al., 2017).

Quase metade das pessoas com 85 anos ou mais tem DA tardia e a prevalência mundial irá quadruplicar até meados do século XXI (PARK et al., 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) incluiu a DA entre os maiores problemas mundiais de saúde. Atualmente, essa enfermidade acomete 35,6 milhões de pessoas em todo o mundo e as perspectivas apontam que em 2050, cerca de 115,4 milhões de pessoas apresentarão tal diagnóstico (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2000).

Os avanços na área da medicina contribuem para o prolongamento da expectativa de vida. À medida que a população acima dos 65 anos aumenta, também aumenta a incidência da DA (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2000).

O principal fator de risco para essa doença é a idade avançada. Sua incidência duplica a cada 5 anos após os 65 anos de idade, com 1.275 novos

casos diagnosticados por ano por 100.000 pessoas com 65 anos ou mais (TAI et al., 2017).

O fardo da DA recai fortemente sobre as mulheres em virtude da maior longevidade em comparação aos homens, representando uma incidência global duas vezes maior. Além da maior probabilidade de expressão, os sintomas cognitivos parecem ser mais graves (HENDERSON et al., 2015).

Nos países desenvolvidos, a DA tem um dos maiores encargos econômicos de todas as doenças (TAI et al., 2017) com estimativas em todo o mundo de um custo social de mais de US\$ 400 bilhões por ano (GROVE et al., 2014)

Dados da ADI apontam que em 2015, o custo social total mundial da demência foi estimado em US\$ 818 bilhões, o que representa 1,1% do PIB mundial (ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL, 2015).

Descrita pela primeira vez em 1907, pelo neurocirurgião alemão Alois Alzheimer, a DA tem como característica o aparecimento vagaroso de distúrbios cognitivos, como a perda de memória, que comprometem a qualidade de vida do idoso, tirando-lhe sua autonomia de forma progressiva (SMITH, 1999).

Via de regra, o primeiro aspecto clínico percebido é a deficiência da memória recente. Com a progressão da doença surge, não só o comprometimento das lembranças remotas, até então preservadas, como também da fluência verbal, do nível de atenção, da capacidade de operar equipamentos e de realizar cálculos (SERENIKI; VITAL, 2008).

Tais distúrbios intelectuais são frequentemente acompanhados por distúrbios de comportamento como agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão (SERENIKI; VITAL, 2008)

Duas formas de DA podem ser diferenciadas:

(...) a DA de início tardio (LOAD - do inglês, Late Onset Alzheimer's Disease) e a DA familiar (FAD - do inglês, Familial Alzheimer's Disease). A FAD é caracterizada por ser de surgimento prematuro, e, por isso também é chamada de DA de início precoce (do

inglês, Early Onset Alzheimer's Disease), ocorrendo antes dos 60 anos, com uma forte componente genética (transmissão mendeliana autossômica dominante), e representando de 1% a 6% de todos os casos de DA. Já a LOAD, a forma mais comum da doença, é caracterizada por ser de advento tardio (após os 60 anos) e possui um arquétipo muito complexo. Ambas as formas da doença são definidas pelas mesmas características patológicas (FALCO et al., p. 63,2016).

A fisiopatologia da DA relaciona-se com uma intensa perda sináptica e a morte neuronal observada em regiões que incluem o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral, áreas responsáveis pela cognição (SERENIKI; VITAL,2008)

Histopatologicamente, no parênquima cerebral dos pacientes com DA estão presentes depósitos fibrilares amiloidais, que estão localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a diferentes tipos de placas senis, acúmulo de filamentos anormais de proteína Tau e consequentemente a formação de novelos neurofibrilares, perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação. (SERENIK; VITAL,2008).

As placas citadas anteriormente, localizam-se principalmente nas amígdalas cerebelosas, no hipocampo e no córtex entorrinal do lóbulo temporal, enquanto as regiões parietais e frontais do córtex associativo são menos afetadas (SERRANO-POZO,2011).

Também são observados outros sinais bioquímicos, como a desregulação de cálcio, alteração na distribuição mitocondrial, estresse oxidativo, problemas na homeostase metálica e toxicidade sináptica (FALCO et al.,2016).

Mesmo não tendo uma etiologia muito bem esclarecida, uma série de teorias patogênicas tentam explicar a modificação cerebral observada na DA como a influência de alguns neurotransmissores, a vulnerabilidade celular de certos neurônios, além de alterações vasculares e metabólicas (RIBEIRO, 2010)

Até o momento, não existe uma terapia que interrompa ou retroceda a doença de forma efetiva, levando a cura. Porém, o acompanhamento terapêutico

das manifestações sintomáticas acontece de diferentes formas dependendo do estágio da doença (PEREIRA, 2013).

As terapias existentes até o momento incluem inibidores de acetilcolinesterase (AChE), as principais drogas licenciadas para o tratamento específico da DA (FORLENZA,2005) e a memantina, um antagonista de receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA). Ambos são indicados para alívio dos sintomas, fornecendo apenas benefícios clínicos modestos e temporários (GROVE et al., 2014).

Dentre os AChEIs, os mais utilizados são a rivastigamina, donezepil, galantamina e ainda tacrina, para os estágios iniciais da doença, enquanto para os estágios de moderado a severo, memantina é o medicamento mais indicado (CHAVES et al., 2008).

A terapia com reposição de estrógeno, o uso de anti-inflamatórios não esteroides e antioxidantes são abordagens terapêuticas passíveis de serem utilizadas (FORLENZA,2005).

Levando em conta os impactos atribuídos é de vital importância uma maior compreensão acerca do tema, visando melhorias na qualidade de vida dos portadores da doença de Alzheimer.

2 OBJETIVOS

Descrever os fármacos utilizados para o tratamento da Doença de Alzheimer e comparar a eficácia de cada droga em cada estágio da doença.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura no banco de dados Medline, em artigos publicados entre Janeiro de 2013 e Janeiro de 2018, em língua portuguesa e em língua inglesa. Foram usados os descritores: Alzheimer, Tratamento. Os critério de exclusão utilizados foram: artigos pagos, que não estivessem disponíveis na integra, que não contemplassem o tema da pesquisa e artigos de revisão bibliográfica. Adicionalmente foram consultados demais artigos para o desenvolvimento do trabalho.

4 DESENVOLVIMENTO

A pesquisa dos artigos foi realizada na base de dados Medline, no dia 10 de Janeiro de 2018, utilizando o conjunto de intersecção de termos de busca bibliográfica: Tratamento Alzheimer, na qual foram encontrados 4.774 artigos disponíveis. Realizou-se uma primeira avaliação, tendo por base os títulos e resumos dos artigos e rejeitou-se aqueles que não preencheram os critérios de exclusão ou apresentaram algum dos critérios de exclusão, totalizando 638 artigos triados. Quando um estudo não pode ser incluído ou rejeitado com certeza, o texto completo foi analisado secundariamente. Nesta segunda análise, excluiu-se ainda, aqueles artigos que utilizavam como metodologia experimentação animal e aqueles que abordavam como tratamento terapias naturais ou tratamentos farmacológicos para os sintomas subsequentes e que não tratavam diretamente a progressão e o desenvolvimento da doença. Ao final da triagem, os dados dos 31 artigos encontrados, foram compilados e expostos no Quadro 1, a seguir:

Quadro 1: Resumos dos Artigos Compilados, Segundo Critérios da Revisão Sistemática

ANO	AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	RESULTADO
2017	Decourt et al.	Poor Safety and Tolerability Hamper Reaching a Potentially Therapeutic Dose in the Use of Thalidomide for Alzheimer's Disease: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Avaliar a segurança e tolerabilidade da talidomida administrada por 24 semanas a pacientes com Alzheimer leve a moderado	Estudo paralelo de 24 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Homens e mulher com pelo menos 50 anos, dignosticados com DA de leve a moderada	Devido à baixa tolerabilidade, este estudo não conseguiu demonstrar um efeito benéfico na cognição.
2017	Kryscio et al.	Association of Antioxidant Supplement Use and Dementia in the Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium Trial	Determinar se os suplementos antioxidantes (vitamina E ou selênio) utilizados sozinhos ou em combinação podem prevenir demência em homens idosos assintomáticos.	Ensaio clínico randomizado duplamente cego em maio de 2002, que se transformou em um estudo de coorte de setembro de 2009 a maio de 2015	Homens com pelo menos 60 anos	Nenhum suplemento impediu a demência
2017	Tai et al.	Cilostazol as an add-on therapy for patients with Alzheimer's disease in Taiwan: a case control study.	Examinar a resposta terapêutica ao cilostazol como terapia complementar em pacientes com AD estável recebendo ACHIs em Taiwan.	Caso- controle	30 participantes com DA estável, usando cilostazol (50mg) duas vezes por dia como terapia complementar ao IChE e 30 participantes que não estavam recebendo Cilostazol como complemento	O cilostazol pode reduzir o declínio da função cognitiva em pacientes com DA estável quando aplicado como um terapia complementar
2016	Ivanoiu et al.	Long-term safety and tolerability of bapineuzumab in patients with Alzheimer's disease in two phase 3 extension studies.	Descreve a segurança e a tolerabilidade do bapineuzumab a longo prazo	Ensaio multicêntricos, de longa duração	Pacientes com provável diagnóstico de DA	Análises exploratórias da eficácia clínica não foram significativamente diferentes entre os grupos em ambos os estudos.

ANO	AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	RESULTADO
2016	Vandenberghe et al.	Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials.	Avaliar a eficácia e a segurança da aplicação intravenosa de bapineuzumab em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada	Ensaio de fase 3, multicêntricos, randomizados, duplamente cegos, controlados por placebo	50-88 anos com diagnóstico de AD provável	Não foi eficaz
2016	Luchsinger et al.	Metformin in Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial.	Avaliar a viabilidade, segurança e eficácia da metformina em pacientes com comprometimento cognitivo leve	Estudo piloto, randomizado	Homens e mulheres com idades entre 55 a 90 anos com CCL, com sobrepeso ou obesidade, sem diabetes tratado	Diferenças para outros resultados não foram significativas. Um estudo maior parece justificado para avaliar a eficácia e segurança cognitiva da metformina na DA
2016	Wattmo, Minthon, Wallin	Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy.	Descrever e comparar vários aspectos da progressão da doença em pacientes com DA leve a moderada na prática clínica de rotina da terapia com inibidores da colinesterase (IAChE).	Prospectivo, multicêntrico	Idade igual ou superior a 40 anos que receberam diagnóstico clínico de demência,	Importância de otimizar a dose de ChEI, mesmo para indivíduos com DA moderada. Os pacientes com DA mais avançada e neuroinflamação presumivelmente mais pronunciada podem ter benefícios cognitivos adicionais do tratamento de longo prazo com drogas antiinflamatórias.
2016	Oulhaj et al.	Omega-3 Fatty Acid Status Enhances the Prevention of Cognitive Decline by B Vitamins in Mild Cognitive Impairment.	Analisar a interação entre o status do ômega 3 e da vitamina B na cognição	Randomizado	70 anos ou mais com comprometimento cognitivo leve	Quando as concentrações de ácidos graxos ômega-3 são baixas, o tratamento com vitamina B não tem efeito sobre o declínio cognitivo, mas quando os níveis de ômega-3 estão na faixa normal superior, as vitaminas B interagem para retardar o declínio cognitivo

ANO	AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	RESULTADO
2016	Wahjoepramono et al	The Effects of Testosterone Supplementation on Cognitive Functioning in Older Men	investigar se o tratamento com testosterona melhora significativamente o desempenho em várias medidas do funcionamento cognitivo.	Randomizado, controlado por placebo, cruzado	44 homens com queixa de memória subjetiva e baixos níveis de testosterona	Melhora modesta na cognição global com o tratamento com testosterona
2016	Liu et al.	Efficacy and Safety of MMFS-01, a Synapse Density Enhancer, for Treating Cognitive Impairment in Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Avaliar a eficácia do MMFS-01 em reverter o comprometimento cognitivo	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, desenhado em paralelo	50-70 anos com comprometimento cognitivo.	Com o tratamento com MMFS-01, a capacidade cognitiva geral melhorou significativamente em relação ao placebo
2016	Siemers et al.	Phase 3 Solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients.	Examinar o efeito do solanezumab versus placebo no declínio cognitivo	Multinacional, randomizado, duplo cego, estudos controlados por placebo	Paciente com pelo menos 55 anos com DA de leve a moderada	Na população com DA leve, observou-se menor declínio cognitivo e funcional com o solanezumab versus placebo
2016	Arai et al.	Disease state changes and safety of long-term donepezil hydrochloride administration in patients with Alzheimer's disease: interim results from the long-term, large-scale J-GOLD study in Japan.	Investigar as alterações do estado da doença associadas à administração em longo prazo dessa droga e sua segurança em pacientes com doença de Alzheimer.	Estudo observacional em larga escala e em longo prazo	Pacientes com DA leve a moderada	Os percentuais de pacientes cujo estágio FAST melhorou ou permaneceu o mesmo em relação ao início do procedimento de administração de cloridrato de donepezila
2015	Kuzmickiene, Kaubrys	Cognitive Results of CANTAB Tests and Their Change Due to the First Dose of Donepezil May Predict Treatment Efficacy in Alzheimer Disease.	Estabelecer se medidas de base de testes de CANTAB e suas mudanças devido à primeira dose de donepezil são capazes de prever a eficácia do tratamento após 4 meses de terapia	Prospectivo, randomizado, avaliado por cego, estudo de acompanhamento	Setenta e dois pacientes com DA	As alterações cognitivas produzidas pela primeira dose de donepezil nas medidas de teste CANTAB PAL, PRM e SWM são capazes de prever a eficácia a longo prazo do donepezil na DA

ANO	AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	RESULTADO
2015	Henderson et al.	Raloxifene for women with Alzheimer disease: A randomized controlled pilot trial.	Determinar se o raloxifeno melhora a função cognitiva em comparação com placebo	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com um tratamento planejado de 12 meses.	Mulheres com DA tardia de gravidade leve a moderada	Não mostraram benefícios cognitivos do raloxifeno no grupo tratado
2015	Rijpmma et al.	Effects of Souvenaid on plasma micronutrient levels and fatty acid profiles in mild and mild-to-moderate Alzheimer's disease.	Avaliar os efeitos do alimento médico Souvenaid no desempenho cognitivo e de memória em pacientes com DA	Duplo-cegos, multicêntricos e controlados	Homens e mulheres ≥ 50 anos de idade que foram diagnosticados DA de leve a moderada	A suplementação oral com Souvenaid durante 24 e 48 semanas aumenta os níveis circulantes de nutrientes em pacientes com DA leve a moderada
2015	Liu et al.	Amyloid- β 11C-PiB-PET imaging results from 2 randomized bapineuzumab phase 3 AD trials.	Avaliar os efeitos do bapineuzumab no fator cerebral β -amilóide (Ab) usando 11C-Pittsburgh composto B (11C-PiB)-PET	Ensaio clínico, Randomizado	Pacientes com idade entre 50 e 88 anos com diagnóstico de DA	Os resultados da imagem 11C-PiB-PET demonstraram redução da acumulação fibrilar de Ab em pacientes com doença de Alzheimer tratados com bapineuzumab.
2015	Van den Elsen et al.	Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial.	Estudar a eficácia e segurança do tetrahidrocannabinol oral (THC) em baixas doses no tratamento de sintomas neuropsiquiátricos relacionados à demência	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Pacientes com demência clinicamente relevante	Não foram apresentadas diferenças significativas nem mudanças na agitação, qualidade de vida ou nas atividades diárias.
2015	Butchart et al.	Etanercept in Alzheimer disease: A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial.	Determinar se o etanercept é bem tolerado e obter dados preliminares sobre sua segurança na doença de Alzheimer.	Duplo-cego	Pacientes com 55 anos ou mais diagnosticado com DA	Não houve mudanças estatisticamente significativas na cognição, comportamento ou função global.

ANO	AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	RESULTADO
2015	Farlow; et al.	A 24-Week, Open-Label Extension Study to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of 13.3 mg/24 h rivastigmine Patch in Patients With Severe Alzheimer Disease.	Avaliar, em longo tempo de uso, a segurança, tolerância e eficácia de altas doses de rivastigmina patch (13,3 mg/ 24h) em pacientes em estágios graves	Duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	Homens e mulheres maiores de 50 anos diagnosticados com DA com score entre 3-12 (Alzheimer grave)	A administração do adesivo cutâneo 13,3mg/ 24h foi efetiva
2015	ADAPT-FS Research Group	Follow-up evaluation of cognitive function in the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial and its Follow-up Study.	Examinar os efeitos do naproxeno e do celecoxibe na cognição em idosos	Randomizado	Paciente com 70 anos ou mais com parente de primeiro grau com Alzheimer	O tratamento por 1 a 3 anos com naproxeno ou celecoxibe não protegeu contra declínio cognitivo em idosos com história familiar de DA.
2014	Wade et al.	Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial.	Avaliar efeitos da Melatonina na cognição e sono, em pacientes c/ DA leve a moderada, tratados c/ terapia padrão de DA (IChE com e sem memantina)	Randomizado, controlado por placebo, 6 meses	Pacientes com idade entre 52 e 85 anos diagnosticados com DA leve a moderada	Melatonina tem efeito positivo no funcionamento cognitivo e na manutenção do sono em pacientes com DA em comparação com placebo, particularmente naqueles com comorbidade de insônia.
2014	Adler , Mueller , Articus	The transdermal formulation of rivastigmine improves caregiver burden and treatment adherence of patients with Alzheimer's disease under daily practice conditions.	Avaliar a eficácia e adesão dos pacientes com DA ao adesivo transdérmico de rivastigmina	Estudo prospectivo, multicêntrico, observacional	Pacientes ambulatoriais (57,5% feminino; idade média 77 ± 7 anos) com diagnóstico de DA	A rivastigmina transdérmica é uma alternativa de tratamento eficaz, que pode melhorar a adesão e a satisfação do tratamento do paciente e aliviar o cuidador.
2014	Grimaldi et al.	A pilot study on the use of interferon beta-1a in early Alzheimer's disease subjects.	Avaliar a segurança e possível eficácia de baixas doses de IFNβa em pacientes diagnosticados com DA	Duplo-cego, randomizado, placebo controlado, estudo multicêntrico	Pacientes entre 50 e 75 anos diagnosticados c/ DA com score entre 20 e 26	Demonstra a tolerabilidade, segurança a curto prazo e viabilidade do uso de IFNβ1a no tratamento de pacientes idosos em risco de declínio cognitivo relacionado à DA

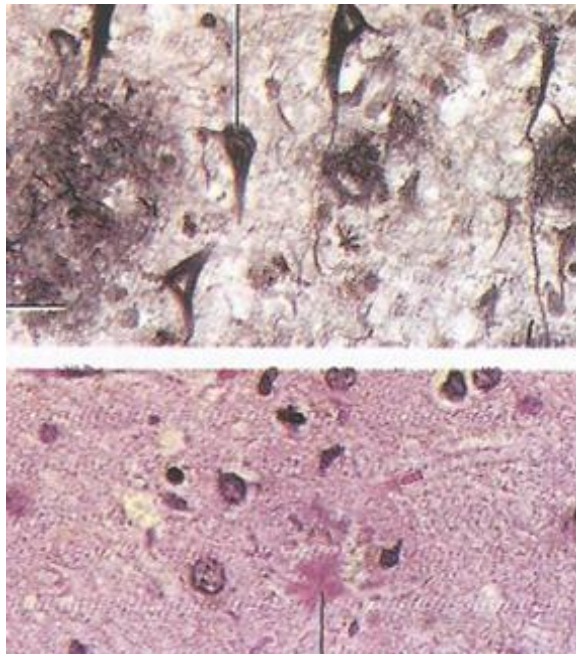
ANO	AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	RESULTADO
2014	Waal et al.	The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study	Explorar o efeito do souvenaid comparado ao controle em pacientes com DA leve.	Randomizado, controlado, duplo-cego, de grupos paralelos e multi-país de 24 semanas.	Paciente com DA leve	Os resultados atuais sugerem que o souvenaid preserva a organização das redes cerebrais em pacientes com DA leve em 24 semanas
2014	Doody et al.	Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease.	Avaliar a eficácia do solanezumab na doença de Alzheimer	Ensaio duplo-cegos de fase 3	Pacientes com DA de leve a moderada	O solanezumab não melhorou a cognição ou a capacidade funcional.
2014	Ohnishi et al.	The prediction of response to galantamine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease.	Avaliar a eficácia e a segurança da galantamina no tratamento de pacientes com Alzheimer em estágios iniciais a moderado	Randomizado, placebo, duplo-cego (24 semanas)	Pacientes com Alzheimer nos estágios de leve a moderado	A galantamina tem maiores efeitos de tratamento em pacientes que apresentam melhora da função de memória recente durante as primeiras 4 semanas de administração de galantamina
2013	Yatabe et al.	Efficacy of increasing donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease patients who show a diminished response to 5 mg donepezil: a preliminary study.	Avaliar a eficácia e segurança de aumentar a dose de donepezil para 10 mg por dia	Estudo aberto	6 homens e 21 mulheres com DA leve a moderada cujos cuidadores tinham confirmado a progressão dos sintomas durante o tratamento com donepezil 5 mg por dia	Melhora a função cognitiva com o aumento da dose de donepezil.
2013	Sabbagh et al.	Evaluating the cognitive effects of donepezil 23 mg/d in moderate and severe Alzheimer's disease: analysis of effects of baseline features on treatment response.	Investigar a resposta cognitiva em pacientes tratados com 23mg/dia ou 10mg/dia de donepezil	Randomizado, de grupos paralelos, duplo-cego	Pacientes com DA moderado a grave	O donepezil 23 mg / d proporcionou benefícios cognitivos estatisticamente significativos em relação ao donepezil 10 mg / d, independentemente da gravidade funcional

ANO	AUTOR	TÍTULO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	RESULTADO
2013	Grossberg et al.	The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors.	Avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade de uma dose mais alta de memantina, uma vez ao dia, formulação de liberação prolongada em pacientes com moderada a grave AD simultaneamente tomando inibidores da colinesterase	Duplo-cego, randomizado	Homens e mulheres com pelo menos 50 anos de idade, com diagnóstico clínico da provável DA	A memantina de liberação prolongada foi eficaz, segura e bem tolerada nessa população.
2013	Kulkantrakorn et al.	Rivastigmine patch for treatment of Alzheimer's disease in clinical practice in Thailand.	Avaliar a segurança, a tolerabilidade e o resultado cognitivo do adesivo de rivastigmina no tratamento de DA leve a moderada	Estudo observacional prospectivo, multicêntrico e hospitalar	Homens e mulheres que não têm potencial para engravidar tinham pelo menos 50 anos de idade e DA provável de leve a moderada	Melhoria estatisticamente significativa na função cognitiva, mas com um benefício clinicamente marginal
2013	Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial Research Group	Results of a follow-up study to the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT).	Avaliar a eficácia do naproxeno e do celecoxibe na prevenção primária da doença de Alzheimer	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico	Pacientes com 70 anos ou mais que tenham parentes de primeiro grau com demência	Celecoxibe ou naproxeno não previnem a DA em adultos com história familiar de demência.

4.1 Fisiopatologia e diagnóstico da doença de Alzheimer

A DA inicia-se décadas antes do aparecimento dos sintomas (DOODY et al., 2013) com o acúmulo no cérebro de fragmentos anormais de proteína peptídeos β -amiloide ($A\beta$) e proteína Tau que formam as placas amiloides e emaranhados neuronais (Figura 1), a aparência dos mesmos está intimamente relacionada com a perda neuronal e a progressão do declínio cognitivo observados na doença (GRIMALDI et al., 2010).

Figura 1 – Depósito β amiloide corado por coloração de Hematoxilina-Eosina (inferior) e placas amiloides encefálicas e emaranhado fibrilar neuronal evidenciados por impregnação de prata (superior)



Fonte: (KIERSZENBAUM, 2016)

Emaranhados e placas encontram-se em localizações específicas, enquanto os filamentos das placas são extracelulares, a maioria dos filamentos emaranhados estão presente na porção intracelular, depositados no corpo das células nervosas, bem como em neurites de neurônios. (TASI et al., 2015)

Além dos sítios, também se diferem em relação à composição molecular: o peptídeo β -amiloide ($A\beta$) é o principal componente da placa, enquanto a proteína Tau é o principal componente do emaranhado. (TASI et al., 2015)

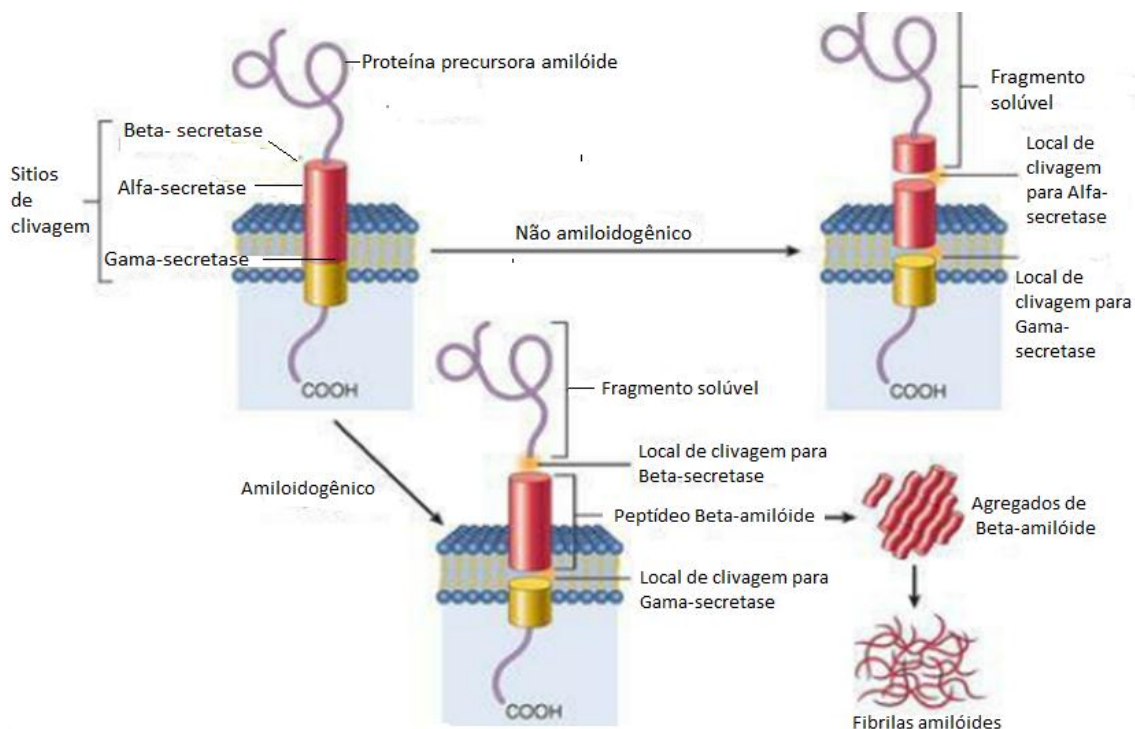
O peptídeo β -amiloide ($A\beta$) é produzido por endoproteólise da proteína precursora amiloide (APP) pela ação de complexos enzimáticos conhecidos como α , β e γ -secretases que realizam uma clivagem sequencial da APP (KIERSZENBAUM, TRES; 2016)

Esse peptídeo pode ser composto por 40 ou 42 aminoácidos ($A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$). O primeiro é produzido em pequenas quantidades, o segundo, excessivamente. Esse último é o principal responsável pela formação das placas amilóides, pois apresenta uma maior tendência de agregação (NASSIF, 2006; TASI et al.,2015).

A APP, uma proteína única transmembranar semelhante a receptor, tem um importante papel na regulação da sobrevivência neuronal, na plasticidade das sinapses, no crescimento neurítico e na adesão celular (NASSIF, 2006; KIERSZENBAUM; TRES, 2016)

A clivagem da APP está alterada na DA (Figura 2). O processamento amilodogênico inicia-se pela BACE-1, com a liberação de um pequeno fragmentos $APP\beta$, a clivagem da proteína ocorre na porção intracelular, um substrato da γ -secretase gera fragmentos $A\beta$ e AICD, o último é liberado no citoplasma sinalizando a transcrição nuclear, já o $A\beta$ solúvel é liberado no espaço extracelular, onde se agrega fibrilas amiloides insolúveis, formando placas amiloides em grande número no neocórtex e no hipocampo (KIERSZENBAUM; TRES, 2016)

Figura 2 – Representação Esquemática do Mecanismo de Processamento da Proteína Precursora Amilóide



Fonte: (KUMAR et al., 2010)

As causas do metabolismo alterado de APP e da deposição de A β ainda não estão completamente elucidadas, mas algumas possibilidades incluem o aumento do estresse oxidativo devido ao envelhecimento, danos no metabolismo energético, perda da homeostase iônica celular e as mutações no gene de APP, BACE, Presenilina 1 e 2 (NASSIF, 2006).

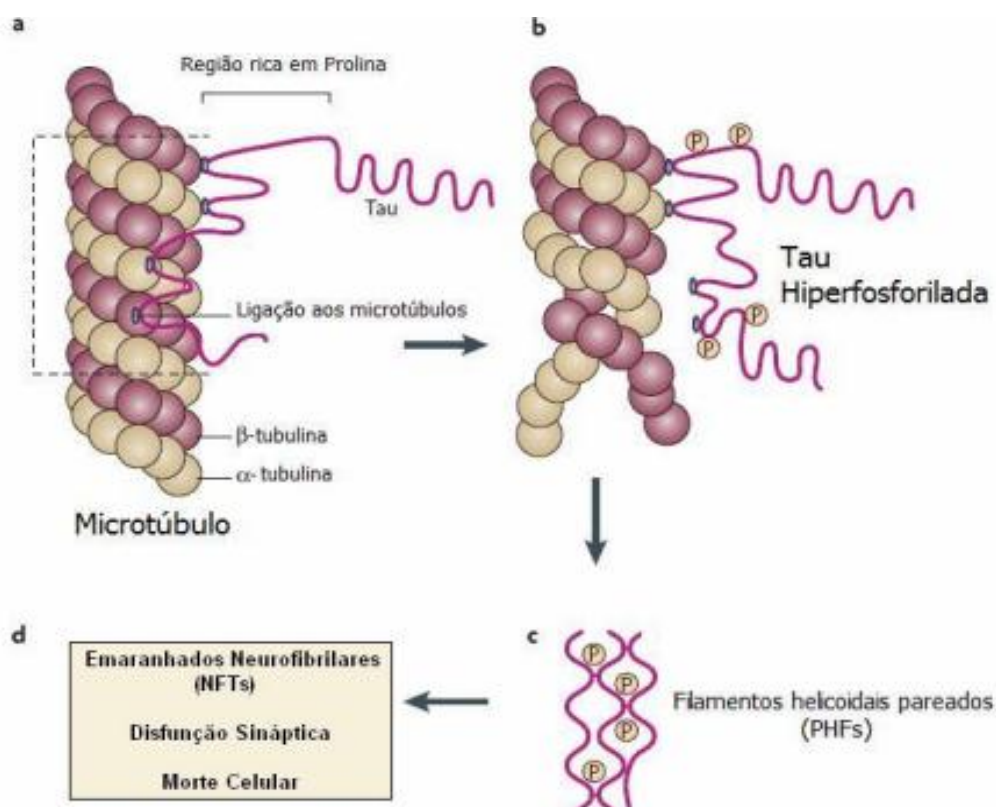
Essas mutações aumentam a proporção de A β 42 em relação a A β 40 e podem estar relacionadas com a DA, especialmente de origem familiar. A primeira a ser identificada localiza-se no cromossomo 21, no gene da APP. Outro gene de susceptibilidade, dessa vez relacionado aos casos de DA de origem tardia, é aquele que codifica a APOE, uma proteína responsável pelo transporte de colesterol, quando expressa na forma anormal APOE ϵ 4 facilita a agregação do A β (NASSIF, 2006).

A proteína Tau, associada a microtúbulos, é encontrada essencialmente em neurônios. Quando esses são normais, esta proteína promove a união dos

monômeros de tubulina e estabilização dos microtúbulos e da vesícula axonal de transporte (KIERSZENBAUM; TRES, 2016)

O nível de fosforilação da proteína Tau determina a polimerização. Quando hiperfosforilada é insolúvel, não tem afinidade por microtúbulos e torna-se menos efetiva em mantê-los unidos. Na DA, a proteína está fosforilada de forma anormal, (Figura 3) desprende-se dos microtúbulos, acumula-se no corpo celular do neurônio, forma filamentos helicoidais pareados intracelulares (emaranhados neurofibrilares), e leva à desestruturação do citoesqueleto (NASSIF, 2006; TASI et al.,2015)

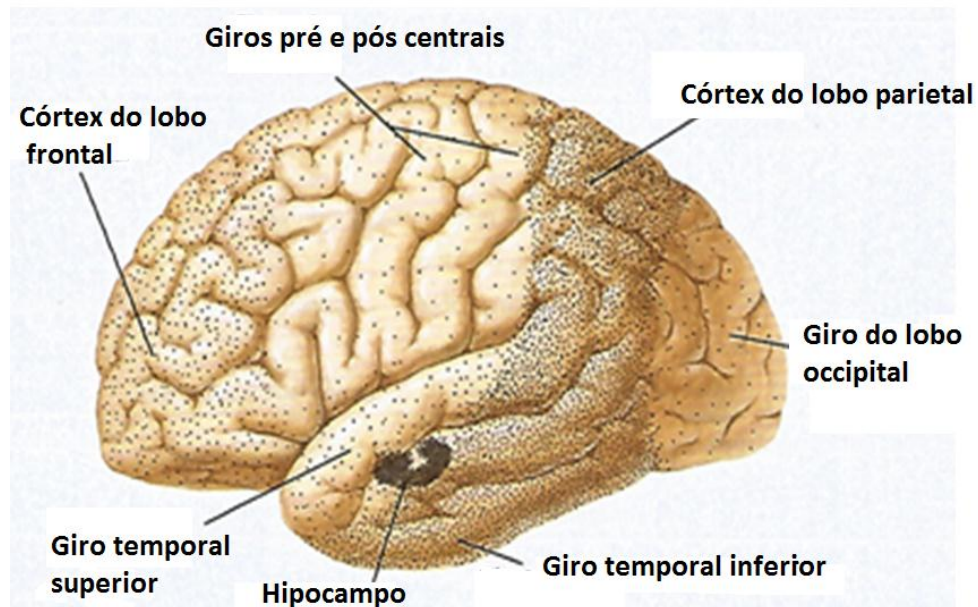
Figura 3 – Despolimerização do Microtúbulos e Hiperfosforilação da Tau. a. A proteína Tau estabiliza os microtúbulos que dão suporte aos neurônios. b. Fosforilação em sítios serina/treonina desestabilizam os microtúbulos. c. Proteína hiperfosforilada se dissocia dos microtúbulos formando filamentos helicoidais pareados. d. Formação de agregados insolúveis, os emaranhados neurofibrilares, contribuindo para a disfunção sináptica e morte celular observadas na DA.



Fonte: (HOPPE, 2009)

Por atingirem áreas responsáveis pelas funções cognitivas (Figura 4), leva aos sintomas característicos que afetam linguagem, memória e visão, assim como a emoção ou personalidade (FU et al., 2016; KIERSZENBAUM; TRES, 2016).

Figura 4 - Esquemática das Áreas Afetadas pela Doença de Alzheimer



Fonte: (MISULIS; HEAD, 2008)

Hipóteses sobre as bases moleculares da DA sofreram alterações graduais ao longo do tempo devido aos avanços tecnológicos (RIBEIRO, 2010)

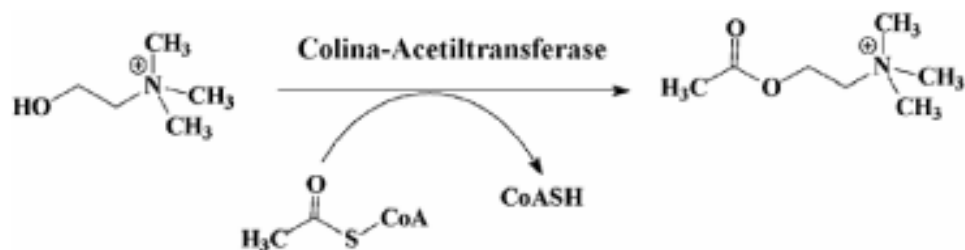
No início da década de 80, a hipótese mais antiga foi introduzida, descrita como hipótese colinérgica na disfunção amnésica do idoso (FALCO et al., 2015). De acordo com essa hipótese, a desregulação colinérgica é o bastante para causar déficits de memória (SERENIK; VITAL, 2008).

No Sistema Nervoso Central (SNC), a interação da acetilcolina (ACh) com os receptores colinérgicos muscarínicos estão relacionadas com o controle das funções cognitivas como memória, aprendizado e atenção, em respostas emocionais, na modulação do estresse, no sono e na vigília (VENTURA et al., 2010)

No córtex cerebral das pessoas acometidas pela DA, a colina aciltransferase e acetilcolinesterase tem suas atividades reduzidas e os neurônios colinérgicos mostram-se degenerados (SERENIK; VITAL,2008).

A ACh é biossintetizada a partir da acetil-coenzima A (acetil-CoA) e colina, pela ação da enzima colina-acetiltransferase (Figura 5) (VIEGAS JUNIOR et al.,2004)

Figura 5– Reação de Síntese da Acetilcolina (ACh)

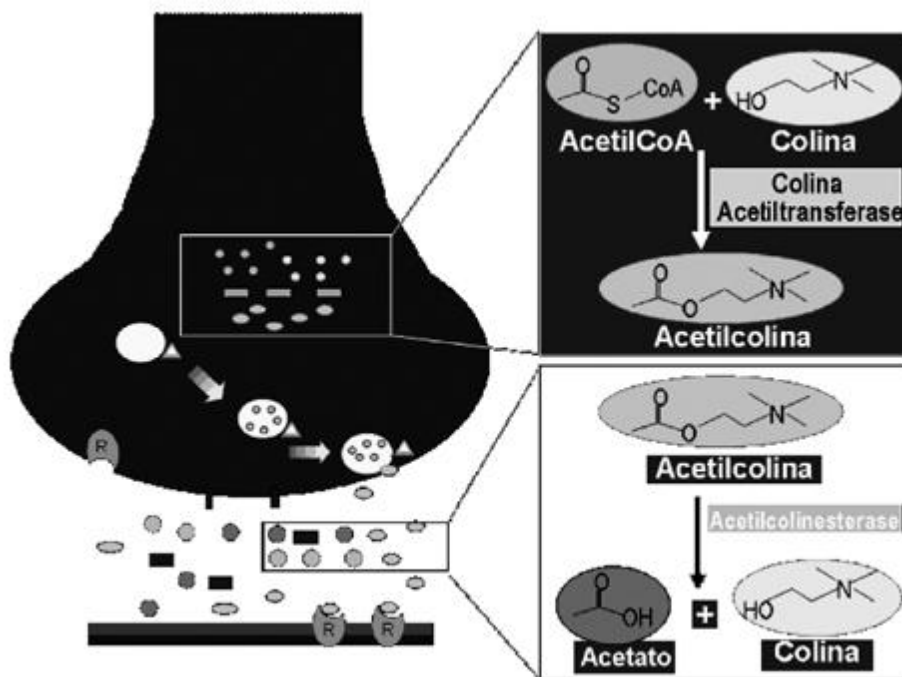


Fonte: (VIEGAS JUNIOR et al., 2004)

Os autores Minett e Bertolucci (2000) afirmam que a deficiência de ACh presente na DA deve-se a atrofia do nucleus basalis de Meynert, o qual é a fonte produtora da enzima colina acetiltransferase(CAT), transportada para estruturas-alvo no sistema nervoso central (SNC): formação hipocampal, córtex cerebral e amígdala, dentre outros.

Na sinapse colinérgica (Figura 6), a acetilcolina sintetizada é armazenada em vesículas sinápticas que são transportadas ao longo do axônio e ficam estocadas no terminal pré-sináptico até que haja estímulo para sua liberação na fenda sináptica. Uma vez liberada na fenda, a acetilcolina se liga em receptores colinérgicos pós e pré sinápticos. A ação da acetilcolina é interrompida quando ela é hidrolisada pela enzima acetilcolinesterase (AChE), que gera como produtos de reação acetato e colina. A colina é então recaptada pelo neurônio pré-sináptico e é substrato para a nova síntese de acetilcolina (MINETT; BERTOLUCCI, 2000, VENTURA et al, 2010).

Figura 6— Representação Esquemática da Síntese, Liberação, Degradação e Recepção da Acetilcolina na Fenda Sináptica. Transportador vesicular de acetilcolina (▲), transportador de colina (■) e receptor de acetilcolina (R)



Fonte: (VENTURA et al., 2010)

A AChE possui uma alta eficiência catalítica, com capacidade de hidrolisar até 6×10^5 moléculas de ACh por molécula de enzima por minuto. Ela possui um sítio ativo com três resíduos principais de aminoácidos: a serina (Ser200), a histidina (His440) e o ácido glutâmico (Glu327) envolvidos diretamente no processo de hidrólise da ACh (PETRONILHO; PINTO, VILLARA, 2011)

Falco e colaboradores (2015) relatam que o antagonismo de receptores nicotínicos e muscarínicos podem estar relacionados com a deterioração cognitiva, de forma que ambos receptores participam dos processos amnésicos.

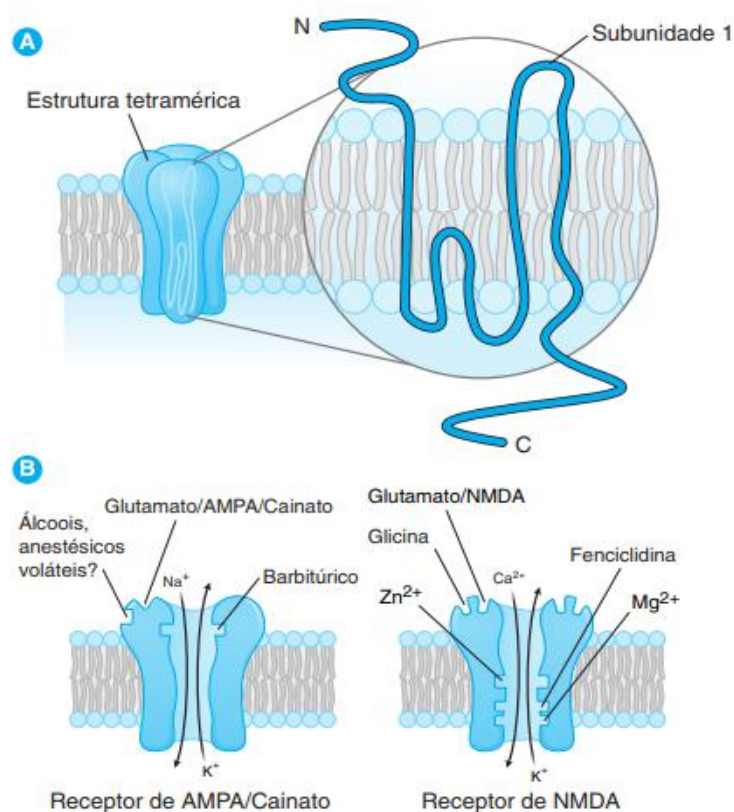
Estudos demonstraram uma redução do número de receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos, muitos dos quais localizados nas terminações colinérgicas pré-sinápticas, porém com preservação dos receptores muscarínicos pós-sinápticos (LIMA, 2008). A redução do número de receptores nicotínicos funcionais no cérebro está relacionada com os sintomas neurológicos e a gravidade da doença (ARROYO et al, 2002). Viegas Júnior e colaboradores (2004) relatam que a redução de receptores acomete os receptores nicotínicos

e muscarínicos do tipo M2 pré-sinápticos, porém receptores M2 e M1 pós-sinápticos não são comprometidos.

Além da hipótese colinérgica, outra hipóteses que também surgiu na década de 80, foi a hipótese glutamatérgica, também conhecida como “excitotóxica” (FALCO et al., 2015). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral e está envolvido em funções cerebrais fisiológicas, como desenvolvimento, plasticidade sináptica, migração celular e diferenciação (ZIMMER, 2015).

A neurotransmissão glutamatérgica tem sua atividade mediada por receptores de 3 tipo: N-metil-d-Aspartato (NMDA), do ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxalepropionico (AMPA) e de cianeto (KA)(FALCO et al, 2015) tais receptores são canais iônicos de resposta excitatória rápida (Figura 7) (ZIMMER, 2015).

Figura 7– Representação Esquemática dos Receptores Ionotrópicos do Glutamato



Fonte: (GOLAN, 2009)

Primariamente, os receptores NMDA são expressos no córtex cerebral, na medula espinal e no hipocampo e apresentam complexa estrutura com diferentes sítios de ligação para o glutamato e outros moduladores (FALCO et al., 2015).

Em certos casos, como quando o metabolismo energético celular está alterado, esses receptores são ativados excessivamente (FALCO et al., 2015)

Essa disfunção do mecanismo de controle de transmissão sináptica causa aumento nos níveis de glutamato na fenda e conseqüentemente hiperativação dos receptores glutamatérgicos, um processo patológico chamado excitotoxicidade (ZIMMER, 2015) que consiste em extensa morte neuronal que ocorre em resposta à ativação exacerbada e anômala de receptores de glutamato, com entrada excessiva de cátions, particularmente cálcio. O processo excitotóxico é auto-propagável, pois a cada morte neuronal mais glutamato é liberado o meio extracelular, ativando mais receptores, realimentando o processo de injúria (MOREIRA, 2009)

Diversos trabalhos indicam que o A β induz ativação exacerbada de receptores de glutamato, promovendo ou potencializando essa excitotoxicidade glutamatérgica. Os oligômeros de B-amiloide induzem a abertura do canal ionotrópico do receptor NMDA, o que resulta em aumento do influxo de cálcio, ativação de vias de sinalização associadas a fosforilação da proteína Tau e conseqüentemente, morte neuronal (ZIMMER, 2015).

Variações na composição de subunidades do receptor NMDA podem ser responsáveis pela vulnerabilidade local de neurônios à excitotoxicidade. Estudos *in vitro* demonstraram que o A β pode aumentar a toxicidade mediada por glutamato e pela transmissão mediada por receptor NMDA, A degeneração causada pelo A β *in vivo* também foi relacionada à ativação excessiva dos receptores NMDA (SILVA, 2009).

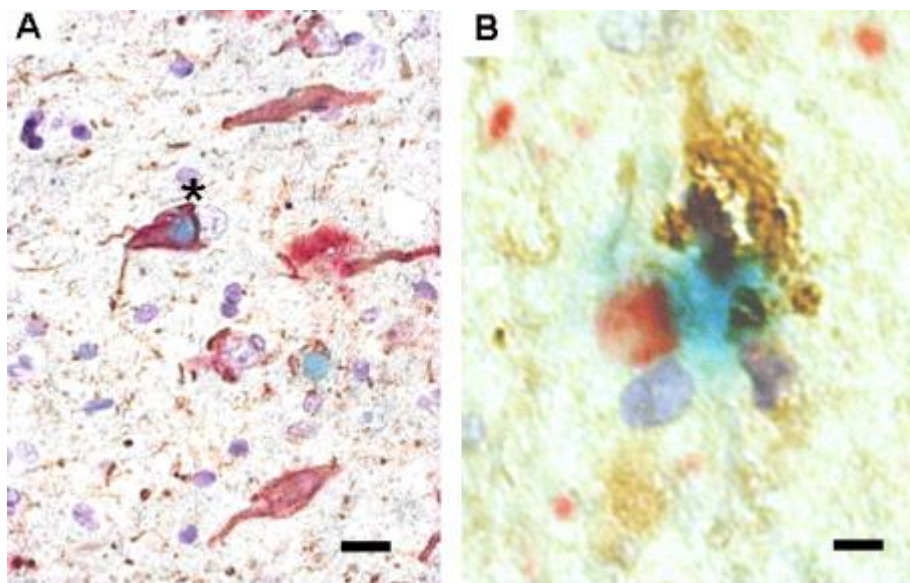
Durante a última década, diversos autores se atentam à relação entre os processos neuroinflamatórios e a fisiopatogenia da DA (ZIMMER, 2015).

Paradoxalmente, acredita-se que inicialmente a inflamação tenha um papel protetor na integridade cerebral, por se tratar de uma reação adaptativa.

Já quando em cronicidade, acentua o processo de neurodegeneração (ZIMMER, 2015).

As células microgliais sintetizam diversos compostos neurotóxicos, tais como: radicais superóxidos, glutamato e óxido nítrico, acumulam-se ao redor das placas (Figura 8) e quando estão expostas ao peptídeo A β liberam citocinas pró inflamatórias (interleucina -1, interleucina 6, interleucina 8 e fator de necrose tumoral) que medeiam reações de fase aguda e ativam a cascata do complemento, esse processo interfere nas funções mitocondriais e altera a neurogênese hipocampal (PEÇANHA; NERI, 2007; SERENIK; VITAL, 2008 ; DE SÁ CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012).

Figura 8 – Imagem de Alta Expressão de Interleucina 1 em Micróglia Ativa pelo Método de Imunohistoquímica. (A) Neurônio com presença de Corpos de Lewy (azul), emaranhados neurofibrilares (marrom) e proteína A β (vermelho); (B) Micróglia ativa com alta expressão de IL-1 (marrom), Corpo de Lewy (vermelho) e emaranhados neurofibrilares (azul) (barra = 15 μ A e 5 μ B)



Fonte: (GRIFFIN et al., 2006)

Os astrócitos também liberam moléculas pró-inflamatórias (interleucinas, prostaglandina, leucotrienos, tromboxanos e fatores do complemento) sob o estresse e a injúria neuronal (SERENIK; VITAL, 2008; DE SÁ CAVALCANTI; ENGELHARDT, 2012).

Todos esses fatores, a ativação da resposta imune inata e a produção de A β colaboram para a disfunção e a morte dos neurônios. O acúmulo de AB em conjunto com a inflamação induz o estresse oxidativo e diminui a sinalização da insulina no cérebro (NAZARET, 2017). A insulina, produzida constitutivamente no tecido cerebral e com capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (FALCO, 2016), é responsável pela regulação dos processos de aprendizagem, além de atuar no processamento da memória, na densidade sináptica, na plasticidade dendrítica e na promoção da sobrevivência neuronal (NAZARET, 2017).

Nesse sentido, parece haver uma relação bidirecional entre Diabetes Mellitus (DM) e a DA (NAZARET, 2017). De forma geral, pacientes acometidos pela DA apresentam níveis diminuídos de insulina e seus receptores em menor número (FALCO, 2016). Essa queda no metabolismo da glicose é um evento inicial na evolução da DA pressagiando o déficit cognitivo (IBIAPINA et al., 2011).

O peptídeo A β é um competidor inibitório direto da ligação e ação da insulina (NAZARET, 2017). Como os receptores de insulina dos neurônios são sensíveis às perturbações do peptídeo é considerado um marcador inicial da deterioração (IBIAPINA et al., 2011). Os efeitos tóxicos de A β podem promover resistência à insulina, que por sua vez pode levar ao acúmulo de A β , o que sugere um mecanismo de feedback positivo na progressão da doença (FALCO, 2016).

A deficiência de insulina no interior do cérebro pode acelerar a progressão da DA através de alguns mecanismos, a saber: diminuição da utilização de glicose, particularmente no hipocampo e no córtex entorrinal; aumento do estresse oxidativo; aumento da fosforilação da proteína tau; formação de emaranhados e aumento da agregação de peptídeo A β secundário à inibição da enzima insulina-degradante (IBIAPINA et al., 2011)

Estudos apontam também uma forte associação entre níveis elevados de colesterol no sangue e a propensão a desenvolver DA (SERENIK; VITAL, 2008). As apolipoproteínas (Apo) são proteínas presentes no plasma, cuja função é o transporte de triglicerídeos e colesterol para os órgãos, quando liberado, esse colesterol auxilia na manutenção da formação e conexão das sinapses (FALCO,

2016). Ao se ligar ao A β , a ApoE promove mudanças de conformação patológicas no peptídeo, fazendo com que este seja depositado de forma acelerada no cérebro. Dessa forma, o Colesterol regula a proteólise da APP, o que favorece a formação da substância A β (SERENIK; VITAL,2008).

Outros estudos apontam uma relação entre metais e os processos neurodegenerativos presentes na DA (SERENIK; VITAL,2008). Metais como o cobre, o zinco e o ferro foram encontrados dispostos anormalmente nos depósitos amiloidais cerebrais de pacientes portadores da DA distribuídos principalmente em áreas hipocâmpais, no interior do núcleo, nas áreas periféricas das placas senis e nas amígdalas cerebrais (FALCO, SERENIK; VITAL,2008).

Esses biometais podem mediar a dimerização dos monômeros de A β , formando pequenos oligômeros de A β -metal e, eventualmente, levando à formação de agregados maiores favorecendo a agregação de A β e aumentando a sua toxicidade (FALCO, 2016).

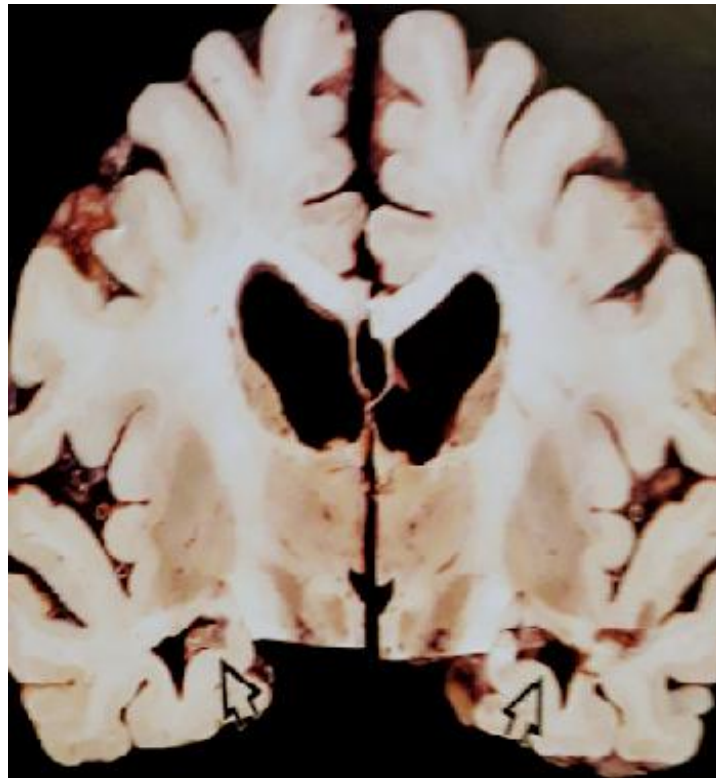
A nível cerebral os referidos metais podem produzir espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de oxigênio e radicais hidroxila contribuindo para o aumento do estresse oxidativo (BASSI; FERNANDES; DE LAPENA, 2017).

O curso da DA pode ser descrito em diferentes estágios, a apresentação clínica e a progressão dos sintomas ao longo do tempo podem mostrar considerável heterogeneidade entre os indivíduos afetados (WATTMO; MINTHON; WALLIN, 2016)

A magnitude da DA tem uma maior relação com os emaranhados neurofibrilares do que a placas senis (NITZSCHE; MORAIS; JUNIOR, 2015).

Nos exames de neuroimagem e na autópsia são observadas atrofia das regiões corticais, principalmente na parte medial do lobo temporal e nas áreas de associação dos lobos frontal e parietal (Figura 9) (NITZSCHE; MORAIS; JUNIOR, 2015).

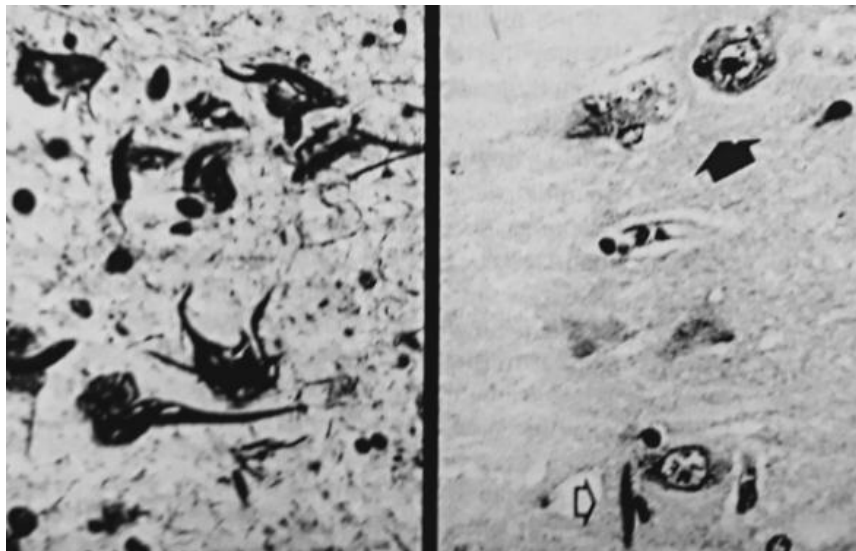
Figura 9 - Espécime de Necropsia Coronal de um Paciente com DA Precoce Histologicamente Provada mostrando aumento dos ventrículos laterais. Os cornos temporais são proporcionalmente aumentados e os hipocampos (seta) aparecem discretamente atrofiados.



Fonte: (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2003)

Na microscopia ótica (Figura 10) são observadas características típicas do envelhecimento de forma aumentada, tais como placas senis, degeneração granulovascular, emaranhados neurofibrilares, glicose astrocítica e angiopatia amiloide, podendo ser observados eventualmente corpúsculos de Lewy (GONÇALVES; CARMO, 2012).

Figura - 10 Degeneração Neurofibrilar em Neurônios do Hipocampo (Von Braunmuhl) à esquerda e Degeneração Granulovacuolar (flecha superior) e Corpo de Hirano (flecha inferior) (Nissl) à direita.



Fonte: (PARDO, 1997)

Simultaneamente à progressão fisiopatológica, ocorre a alteração do comprometimento cognitivo leve para os estágios iniciais da demência (FORLENZA, 2005).

Os estágios degenerativos da DA podem ser subdivididos em: leve, moderado e grave (XIMENES; RICO; PEDREIRA, 2014). Inicialmente, a região mais afetada pela lesão são áreas responsáveis principalmente pela memória, composta pelo hipocampo, subículo e córtex, (NITZSCHE; MORAIS; JUNIOR, 2015).

Na ressonância magnética (RM) de alta resolução é visualizada atrofia da formação hipocampal, local das alterações neuropatológicas mais precoces da doença (NITRINI et al., 2005).

Em geral, a doença começa com leves alterações de memória, na capacidade de se comunicar e de executar tarefas (WATTMO; MINTHON; WALLIN, 2016).

O estágio leve perdura entre dois e três anos, com sintomas de perda de memória episódica e grande dificuldade de adquirir novos aprendizados (XIMENES; RICO; PEDREIRA, 2014).

Posteriormente, as áreas corticais associativas são afetadas, com alterações na fala, função executiva, no comportamento social e nas habilidades visuoespaciais (NIETZSCHE; MORAIS; JUNIOR, 2015).

Os estágios intermediários duram de dois a dez anos, alguns dos sintomas presentes nessa fase são alterações na compreensão da linguagem e na comunicação verbal (afasia afluenta), dificuldade na nomeação de objetos (anomia) e na forma de expressar ideias (agnosia), bem como incapacidade de execução de movimentos coordenados (apraxia). Também são relatados: alterações posturais e no tônus muscular, comprometimento da marcha e desequilíbrio (XIMENES; RICO; PEDREIRA, 2014).

Com a evolução da doença, aparecem alterações na substância branca (Figura 11), comprometimento do córtex temporoparietal e do giro do cíngulo (SOUZA et al., 2017).

Figura 11 - Hipertrofia Difusa dos Giros e da Substância Branca e Dilatação Ventricular em Comparação com o Cérebro Normal (parte superior)



Fonte: (BRASILEIRO FILHO, 2012)

Essa progressão, com frequência, é acompanhada de retraimento social, mudanças no comportamento e sintomas psicóticos (WATTMO; MINTHON; WALLIN, 2016)

As áreas corticais primárias, responsáveis pela motricidade, não sofrem alteração até as fases mais avançadas (Figura 12) (NIETZSCHE; MORAIS; JUNIOR, 2015)

Figura 12 - TC Axial sem Contraste em uma Mulher de 54 anos com DA grave de Início Precoce Mostrando uma Dilatação Acentuada dos Cornos Temporais (setas pretas) e dos Sulcos (setas brancas)



Fonte: (KANDEL; SCHWARTZ; JESSELL, 2014)

Nos estágios terminais, de oito a doze anos, há comprometimentos amplo das funções cerebrais, alterações no ciclo circadiano, incapacidade de locomoção e alterações comportamentais, por vezes o paciente torna-se irritado e agressivo, podendo também apresentar sintomas psicóticos (XIMENES; RICO; PEDREIRA, 2014).

A identificação de fatores predisponentes, o diagnóstico da doença em seu estágio inicial e do encaminhamento ágil e adequado garantem resultados mais satisfatórios (BRASIL, 2017). Além de ser fundamental tanto no rastreamento do processo, quanto para a garantia de um suporte ao paciente e sua família no que

tange a qualidade de vida e bem estar mesmo na presença da DA (GONÇALVES; CARMO, 2012).

Como elucidado por Chaves et al. (2000) o Alzheimer é caracterizado por uma combinação entre o diagnóstico clínico e o patológico, que só é atingido de forma definitiva quando o paciente se enquadra nos critérios clínicos e apresenta na necropsia as alterações histológicas características da doença, com a identificação do número apropriado de placas e enovelados em regiões específicas do cérebro.

É realizado um processo de investigação diagnóstica que se baseia em critérios clínicos padronizados, uma anamnese bem detalhada (com paciente e familiar ou cuidador), rastreio cognitivo, exames laboratoriais e de imagem cerebral (BRASIL, 2017).

Três sistemas podem ser utilizados como critérios clínicos padronizados, com similaridade quanto ao valor diagnóstico, são eles: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke- Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) e Diagnostic and Statistic Manual (DSM). O primeiro classifica a DA em: provável, possível e definitiva (APOLINARIO et al., 2011)

Na DA provável, duas ou mais áreas da cognição apresentam déficits, tem-se piora progressiva da memória e de outras funções cognitivas, inicia-se entre 40 e 90 anos de idade e transtornos sistêmicos, de consciência ou outra doença cerebral encontram-se ausentes (APOLINARIO et al., 2011)

Ela pode ser estabelecida através de testes objetivos, como o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), que estima quantitativamente o prejuízo cognitivo dos pacientes e classifica a demência em leve, moderada e grave. Útil também no acompanhamento do paciente com diagnóstico de demência já definido Este teste (Figura 13) consiste em várias questões agrupadas em sete categorias, totalizando uma pontuação de 30 pontos, quanto maior a pontuação atingida, maior o desempenho cognitivo (APOLINARIO et al., 2011).

Figura 13 – Mini exame do estado mental

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL
(Folstein, Folstein & McHugh, 1.975)

Paciente: _____
Data da Avaliação: ____/____/____ Avaliador: _____

ORIENTAÇÃO

- Dia da semana (1 ponto)()
- Dia do mês (1 ponto)()
- Mês (1 ponto)()
- Ano (1 ponto)()
- Hora aproximada (1 ponto)()
- Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)()
- Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)()
- Bairro ou rua próxima (1 ponto)()
- Cidade (1 ponto)()
- Estado (1 ponto)()

MEMÓRIA IMEDIATA

- Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta()
Depois repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

- (100 - 7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto)()
(alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente)

EVOCAÇÃO

- Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)()

LINGUAGEM

- Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)()
- Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)()
- Comando: "pegue este papel com a mão direita dobre ao meio e coloque no chão (3 pts)()
- Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)()
- Escrever uma frase (1 ponto)()
- Copiar um desenho (1 ponto)()

SCORE: (____/30)



Fonte: (BRASIL, 2017)

Além do MEEM, outros testes podem ser utilizados como o Questionário do Informante sobre o Declínio Cognitivo do Idoso (IQCODE), o questionário de Pfeccer ou Escala Bayer de atividades diárias, recordação de objetos apresentados como figuras, teste de trilhas, fluência verbal e desenho do relógio (APOLINARIO et al., 2011)

Por se tratar de um instrumento de rastreio e levando em conta a heterogeneidade escolar e cultural da população, fatores que influenciam diretamente no resultado dos testes, posteriormente outros métodos são necessários para confirmação da perda cognitiva, principalmente para aqueles que apresentam scores abaixo da média ou medianos (NITRINI et al., 2005).

Já os critérios da DMS para DA incluem o desenvolvimento de múltiplos déficits cognitivos manifestados, tanto por comprometimento da memória (capacidade prejudicada de aprender novas informações ou recordar informações anteriormente aprendidas), como perturbação da linguagem, apraxia e incapacidade de reconhecer ou identificar objetos (APOLINARIO et al., 2011)

Os exames de sangue são aplicados na exclusão de possíveis causas secundárias (CARAMELLI et al., 2011) As análises clínicas consistem em: hemograma completo, dosagem de eletrólitos (sódio, potássio, cálcio), glicemia, ureia, creatinina, TSH, ALT/TGP, AST/TGO, vitamina B12, ácido fólico, sorologia para Sífilis e HIV (BRASIL, 2017).

Outro interessante uso desse material biológico na prática clínica surgiu nas últimas décadas, o de potencial fonte de biomarcadores plasmáticos (CARAMELLI et al., 2011), uma abordagem que otimiza o diagnóstico, pois identificam processos fisiopatológicos da DA, mesmo em pacientes assintomático. (DUBOIS et al., 2010). Entretanto, ainda são moderadamente utilizados pela falta de padronização interlaboratorial e difícil acesso para a população (CLEMENTE; PINTO, 2017).

Análises genéticas realizadas através de técnicas de avaliação da expressão gênica em larga escala, como microarrays de cDNA ou a técnica de SAGE (Serial Analysis of Gene Expression) são capazes de identificar mutações

nos genes codificadores para APP, APOE PSEN 1 e PSEN 2, que estão consistentemente associadas com o estabelecimento da DA (FRIDMAN et al., 2004).

A obtenção da neuroimagem na avaliação do paciente com declínio cognitivo é útil para excluir lesões estruturais que podem contribuir para a demência, como infarto cerebral, neoplasias e coleções de líquido extracerebral (BRASIL, 2017).

A Ressonância Magnética (RM) tem uma boa visualização e discriminação, sua identificação aponta para atrofia cerebral (principalmente na região temporal) e dilatações ventriculares (SOUZA et al., 2017)

A tomografia por emissão de prótons (PET) é outra ferramenta que pode ser utilizada para analisar o metabolismo cerebral de glicose, que se apresenta de forma reduzida principalmente no giro cingulado e na região temporal. Em conjunto com marcadores, tal como 11C-PIB, também informa sobre a deposição de placa β amiloide nas estruturas cerebrais (SOUZA et al., 2017)

Nenhum exame de imagem, no entanto, é capaz de diagnosticar de forma precisa a DA (APOLINARIO et al., 2011)

Mesmo não havendo evidências suficientes que sustentem o uso do eletroencefalograma (EEG) como instrumento de avaliação na evolução da DA (APOLINARIO et al., 2011) o exame é recomendado como método auxiliar, principalmente nos casos em que após as avaliações clínicas iniciais, ainda existem dúvidas sobre o diagnóstico (NITRINI, 2005).

4.2 Tratamentos farmacológicos

Por se tratar de uma doença com relevância para a saúde pública, com aumento crescente na população e com grande impacto sobre a qualidade de vida do paciente acometido, há uma necessidade urgente de desenvolver novos tratamentos para a DA (CUMINGS et al., 2016).

O tratamento da DA envolve estratégias farmacológicas, com uso de agentes que melhoram sintomas específicos; ou não farmacológicas como

intervenções psicossociais realizadas com o paciente e seus familiares (VENTURA et al., 2010).

O tratamento farmacológico pode atuar em 4 esferas: 1) terapêutica específica, na reversão dos processos fisiopatológicos que levam à demência; 2) abordagem profilática, a fim de retardar o início da doença ou prevenir o declínio cognitivo; 3) tratamento sintomático, com objetivo de restaurar, mesmo que parcialmente, as capacidades cognitivas, funcionais e comportamentais dos portadores da DA e 4) terapia complementar, no tratamento das manifestações não-cognitivas: depressão, agitação, agressividades e distúrbios de sono (FORLENZA, 2005).

Todavia, as drogas atualmente aprovadas para a terapia da DA, restringem-se a retardar a evolução do quadro, levando apenas a uma melhora temporária do estado do paciente (FORLENZA, 2005). Ainda não há um tratamento que leve a cura desse mal, somente alternativas paliativas e de alívio sintomáticos (CHAVES et al., 2008).

Muitas pesquisas terapêuticas atuais buscam atuar na hipótese amilóide e em meios de corrigir a desproporção entre a produção e a depuração da proteína β -amilóide ($A\beta$) que leva aos processos patológicos citados anteriormente. Abordagens farmacêuticas incluem a redução da produção de $A\beta$, inibindo sua agregação e facilitando sua remoção (CUMINGS et al., 2016).

Atualmente, o principal esquema para a terapia específica da DA é o uso de três inibidores da colinesterase (donepezil, rivastigmina e galantamina) e antagonista de baixa afinidade dos receptores NMDA – memantina (PARSONS, 2013).

Alguns critérios de inclusão para o tratamento são definidos no Protocolo de Diretrizes Clínicas para o Tratamento da Doença de Alzheimer (2017):

(...)

PARA INIBIDORES DA ACETILCOLINESTERASE (DONEPEZILA, GALANTAMINA, RIVASTIGMINA):

- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do NIA-AA e ABN;

- MEEM com escore entre 12 e 24 para pacientes com mais de 4 anos de escolaridade ou entre 8 e 21 para pacientes com até 4 anos de escolaridade;
- Escala CDR = 1 ou 2 (demência leve ou moderada);
- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma completo (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, cálcio, glicose, ALT/AST, creatinina), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico.

PARA MEMANTINA:

Memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase:

- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do NIA-AA, ABN;
- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma completo (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, cálcio, glicose, creatinina e transferases hepáticas - ALT/TGP e AST/TGO), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico.
- Escore na escala CDR= 2 (demência moderada);
- Escores no MEEM entre 12 e 19, se escolaridade maior que 4 anos, ou entre 8 e 15, se escolaridade menor ou igual a 4 anos.

Memantina em monoterapia:

- Diagnóstico de DA provável, segundo os critérios do NIA-AA, ABN;
- TC ou RM do encéfalo e exames laboratoriais que afastem outras doenças frequentes nos idosos que possam provocar disfunção cognitiva: hemograma completo (anemia, sangramento por plaquetopenia), avaliação bioquímica (dosagem alterada de sódio, potássio, cálcio, glicose, creatinina e transferases hepáticas - ALT/TGP e AST/TGO), avaliação de disfunção tireoidiana (dosagem de TSH), sorologia para lues (VDRL) e HIV (em pacientes com menos de 60 anos) e nível sérico de vitamina B12 e ácido fólico;
- Escore na escala CDR = 3 (demência grave);

- MEEM com escore entre 5 e 11, para escolaridade maior que 4 anos, ou entre 3 e 7, quando escolaridade menor ou igual a 4 anos. (BRASIL, 2017).

O nível de resposta terapêutica a curto prazo pode variar nas várias fases da DA. Estudos relataram uma melhor resposta cognitiva de 6 meses para todos os três IChE em indivíduos nos estágios moderado a grave, enquanto os benefícios a longo prazo do tratamento com IChE foram mais pronunciados naqueles pacientes com DA mais leve (WATTMO; MINTHON; WALLIN, 2016)

Os IChE compensam os déficits colinérgicos proporcionando alívio sintomático (FARLOW et al., 2015). Tais medicamentos apresentam melhores resultados no controle da doença sem, no entanto, impedir sua progressão (LIMA,2008). Sua atuação consiste na inibição das enzimas acetilcolinesterase e /ou butirilcolinesterase (BchE) fazendo com que uma maior quantidade de acetilcolina esteja disponível na fenda sináptica, tendo efeitos não só sobre os sintomas cognitivos como também comportamentais (LIMA,2008)

A primeira droga dessa classe de medicamentos a ser utilizada foi a tacrina, um inibidor reversível da AchE e BchE de meia vida curta. Por seu efeito hepatotóxico e sua dificuldade de posologia (4 tomadas diárias), sua indicação foi descontinuada. (LIMA, 2008)

Atualmente, estão disponíveis os IChE de segunda geração: rivastigmina, donepezil e galantamina. Esses IChE são amplamente aprovados para DA de leve a moderada (FARLOW et al., 2015).

A rivastigmina é um inibidor pseudo-irreversível da AchE e BchE de duração intermediária. Por atuar inibindo de forma simultânea essas duas enzimas, acarreta benefícios adicionais ao tratamento (LIMA,2008)

Inicialmente, a rivastigmina foi desenvolvida para administração por via oral na preparação de cápsula e soluções. Seus efeitos colaterais comuns são náuseas e vômitos causados pela meia vida curta e flutuação dos níveis sanguíneos (KULKANTRAKORN et al., 2013).

A rivastigmina é o único IChE que apresenta excreção renal, portanto, não representa risco de hepatotoxicidade. (LIMA,2008) e sua eficácia é dependente da dose (FARLOW et al., 2015).

A não adesão medicamentosa é uma questão importante em idosos com doenças múltiplas e crônicas, o problema pode se agravar se a doença subjacente estiver associada a demência, como a DA. A fim de evitar tais consequências indesejadas e melhorar a tolerabilidade gastrointestinal, em 2007, a rivastigmina foi disponibilizada na forma de adesivo cutâneo (ADLER; MUELLER; ARTICUS, 2014), uma forma de aplicação prática, que libera a substância continuamente e deve ser colocada 1 vez ao dia, por ser visível, garante aos familiares e cuidadores a certeza de que o medicamento está sendo tomado da forma adequada (LIMA, 2008).

Nas primeiras semanas de tratamento com o adesivo cutâneo, a dose utilizada é de 4,6mg/dia, após esse período deve ser titulado para o emplasto de 9,5mg/dia, considerada a dose de manutenção diária recomendada até o momento (ADLER; MUELLER; ARTICUS, 2014).

Outro IChE que é pilar no tratamento da DA é o donepezil, um inibidor reversível da AchE de longa duração. A terapia farmacológica é iniciada com uma administração única diária 5 mg e conforme a resposta ao tratamento, essa dose pode ser aumentada para 10mg. Podem ocorrer Interações medicamentosas com outros fármacos que utilizam a via do citocromo P450 (LIMA,2008).

Em um primeiro momento, o donepezil foi indicado na supressão da progressão sintomática de pacientes que se enquadravam nos estágios de leves a moderados. Posteriormente, ficou comprovada sua eficácia também nos casos mais graves da doença. Assim, pode ser utilizado como tratamento de todos os graus da DA (ARAI et al., 2014).

A galantamina, um inibidor reversível de AchE de duração intermediária pode atuar por meio de dois mecanismos farmacológicos capazes de manter a concentração de Ach na fenda sináptica: a inibição da AchE e ações de ligantes

modulados alostericamente pela ligação dos receptores nicotínicos de Ach (OHNISHI et al., 2014).

Sua posologia inicial são 4mg em duas tomadas diárias, chegando a uma dose de manutenção entre 8 a 12mg. Recentemente, uma formulação de liberação prolongada foi desenvolvida, composta por uma dose única de 16 ou 24mg. Esta formulação está relacionada a menores índices de efeitos colaterais como náuseas e vômitos (LIMA,2008).

Para melhores resultados, recomenda-se que a terapia com IChE seja iniciada de forma precoce, prontamente ao diagnóstico. A resposta ao tratamento varia de cada indivíduo, mas de forma geral os benefícios são percebidos a partir de 12 semanas de tratamento (LIMA,2008).

A eficácia terapêutica depende do uso contínuo dos medicamentos, piora cognitiva, comportamental e/ou funcional são observadas poucas semanas após a interrupção (LIMA,2008).

A memantina é um agonista não competitivo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) de moderada afinidade, que é aprovada em vários países do mundo para o tratamento da DA de moderada a grave (GROSBURG et al., 2013).

Sua ação neuroprotetora contra os efeitos excitotóxicos dos receptores do glutamato permite que os mesmos se ativem fisiologicamente durante a formação da memória, contudo bloqueiam a abertura dos canais e sua ativação patológica. No estado de repouso, os receptores NMDA são bloqueados pela ação da memantina, que em condições fisiológicas é deslocada de seu sítio de ligação. Por outro lado, durante a ativação patológica não se desprende do receptor (LIMA, 2008).

É administrada como formulação de liberação imediata, com uma dose máxima recomendada de 20mg/dia (GROSBURG et al., 2013). Inicialmente é prescrito uma dose de 5mg, que pode ser titulada, até a dose diária usual recomendada (LIMA, 2008).

Por conta de problemas com má adesão medicamentosa, a disponibilidade de uma formulação de memantina de liberação prolongada, uma

vez ao dia, proporcionaria melhor conveniência e poderia permitir uma dosagem diária aumentada sem afetar o perfil favorável de segurança e tolerância da droga. (GROSBURG et al., 2013).

Alguns dos efeitos colaterais comumente apresentados, incluem: diarreia, insônia, vertigem, excitação, cansaço, inquietação e cefaleia. Como sua excreção é exclusivamente renal, não são esperadas interações farmacocinéticas relacionadas as enzimas do citocromo P450, inclusive se administrada em conjunto com os IChE (LIMA, 2008).

Em paciente com DA de moderada a grave, que já fazem uso de doses estáveis de IChE, a combinação com a memantina é segura, bem tolerada e possui resultados favoráveis nos padrões comportamentais e cognitivos. Por outro lado, naqueles pacientes em que o diagnóstico é realizado nas fases mais avançadas da doença, inicialmente recomenda-se a terapia com a memantina, caso haja necessidade pode posteriormente adicionar um IChE (LIMA,2008).

4.3 Abordagens terapêuticas não tradicionais

Outras abordagens terapêuticas foram propostas na tentativa de controle dos déficit cognitivos e funcionais da DA, como o uso de estrógenos, anti-inflamatórios, estatinas e antioxidantes (LIMA, 2008)

Muitos mecanismos associados ao início e à progressão da DA tem sido descritos e um dos principais mecanismo implicados na DA é o estresse oxidativo, que pode ser modificado por meio da dieta e/ou suplementos antioxidantes (KRYSCIO et al., 2017).

Desse modo, a vitamina E e o Selênio foram empregados como adjuvantes do tratamento da DA, exercendo um suposto efeito neuroprotetor (KRYSCIO et al., 2017).

Várias vias da doença e fatores de risco para DA são afetados por fatores nutricionais, como a redução da integridade e função das membranas neuronais e o metabolismo dos fosfolipídios. (RIJPMA et al., 2015).

Assim, pacientes com DA são frequentemente relatados como tendo níveis plasmáticos mais baixos de certos nutrientes, como: uridina, selênio, folato

e vitaminas A, do Complexo B, C e E, além de EPA e DHA. O que sugere uma conexão entre o estado nutricional e a presença da doença. (RIJPMA et al., 2015).

O teor inadequado de vitamina B no organismo, resulta no acúmulo de homocistéina, um aminoácido não essencial, que em elevadas quantidades no plasma tem correlação importante com comprometimento cognitivo, Alzheimer e demências (OULHAJ et al., 2016).

O nível de Magnésio intracelular mostra-se um fator crítico, nos neurônios ele serve como um segundo mensageiro que controla o suprimento de energia neuronal e a densidade funcional das sinapses. A elevação do magnésio intracelular neuronal pode aumentar a densidade funcional e a plasticidade das sinapses nos neurônios hipocámpais, o que está linearmente correlacionado com a melhora da memória (LIU et al., 2016).

Outra alternativa eficaz contra o aparecimento da demência é a ingestão de peixes ricos em ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa, como o ácido eicosapentaenoico (EPA) ômega 3 e o docosaexaenoico (DHA), este último constitui de 30 a 40% dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa no córtex cerebral da substância cinzenta (OULHAJ et al., 2016).

Para atender as necessidades nutricionais distintas dos pacientes com DA, foi criado o alimento médico *souvenaid*, que contém nutrientes específicos que atuam na formação da membrana neuronal e assim diminuem a perda e disfunção sináptica da DA (RIJPMA et al., 2015).

A terapia de reposição estrogênica foi proposta como ação preventiva do déficit cognitivo em mulheres pós menopausa (KRYSCIO et al., 2017).

Os estrógenos exercem efeitos cerebrais mediante a transdução de sinais a partir de receptores da superfície neuronal, promovendo a liberação de neurotransmissores e aumentando o fluxo sanguíneo cerebral (KRYSCIO et al., 2017).

O raloxifeno, um modulador seletivo de receptor de estrógeno (SERM) oral, é aprovado para o tratamento da osteoporose em mulheres pós

menopausa. Altas doses de raloxifeno reduzem o risco de comprometimento cognitivo leve e levaram a uma redução não significativa da DA em mulheres (HENDERSON et al., 2015).

A redução dos níveis de testosterona nos homens durante o envelhecimento, está associada a um declínio gradual nos níveis de hormônios sexuais nos homens, juntamente com a deterioração na saúde geral, humor e habilidade cognitiva. Em estudos epidemiológicos de homens idosos saudáveis concentrações mais altas de testosterona foram associadas com melhor cognição global, funções executivas e memória verbal (WAHJOEPRANO et al., 2016).

Atualmente, inúmeras tentativas de alterar os processos inflamatórios na DA têm sido realizadas utilizando diferentes drogas anti-inflamatórias (GRIMALDI et al., 2014).

Várias linhas de evidências de estudos moleculares e epidemiológicos sugerem que os antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) podem proteger contra o declínio cognitivo e o comprometimento de idosos (ADAPT-FS,2015).

Os AINEs inibem as enzimas ciclooxigenase (COX) que medeiam a síntese de prostaglandinas. Como resultado, eles suprimem a síntese de várias citocinas que promovem processos inflamatórios que, por sua vez, têm sido implicados na patogênese da DA. (ALZHEIMER'S DISEASE,2013).

Alguns AINEs também demonstraram modular a atividade das gaba secretases e, assim, reduzir a produção do principal componente das placas amilóides que se acumulam no cérebro de pacientes com DA (ALZHEIMER'S DISEASE,2013).

Assim, alguns AINES como o naproxeno, um inibidor não-seletivo da COX e o celecoxibe, um inibidor seletivo da COX-2 poderiam retardar o início da demência entre idosos com história familiar de DA (ADAPT-FS,2015).

O interferon beta (IFN β) também é capaz de prevenir o declínio cognitivo por modular vias neuroinflamatórias. Seus mecanismos de ação incluem uma mudança da produção de citocinas pró-anti-inflamatórias; inibição da ativação de

células T, bloqueio da produção de radicais livres de oxigênio por fagócitos mononucleares e redução da expressão de MHC II; um papel protetor contra a ruptura da BHE, reduzindo a atividade das metaloproteases e, assim, impedindo a infiltração das células T no SNC (GRIMALDI et al., 2014).

Em pacientes com DA, níveis séricos moderadamente aumentados de TNF- α estão associados a uma taxa aumentada de declínio cognitivo (BUTCHART et al., 2015).

Como esse fator desempenha um papel na comunicação sistêmica ativando a resposta imune central, o uso de um inibidor de TNF- α , como o etanercept, pode representar uma eficácia cognitiva comportamental benéfica a longo prazo em uma população de demência da DA por meio da inibição da sinalização periférica para o cérebro (BUTCHART et al., 2015).

No entanto, o etanercept é uma molécula de tamanho grande, incapaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), exigindo, portanto, injeções pericervicais, que acarretam riscos potenciais para os pacientes (DECOURT, 2017).

Outro fármaco capaz de reduzir a inflamação do SNC e a amiloidogênese na DA é a Talidomida, um inibidor e um imunomodulador muito potente do TNF- α , que resultou em uma redução significativa da produção de A β resultando em melhora cognitiva em pacientes após vários meses de tratamento (DECOURT, 2017).

Uma outra abordagem terapêutica para interromper a progressão da doença na DA é a imunoterapia passiva com anticorpos monoclonais (mAbs) direcionados contra A β , que, acredita-se, reduzem o acúmulo de A β e promovem sua depuração do cérebro (IVANOIU, 2016).

Bapineuzumab é um anticorpo monoclonal específico para o terminal N da proteína amilóide (A β), concebido para diminuir a placa e promover a depuração de A β . Em pacientes com DA leve a moderada, o bapineuzumab é capaz de reduzir a proteína Tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano (LCR) (VANDENBERGHE, 2016).

Solanezumab é um anticorpo monoclonal anti-amilóide IgG1 que se liga ao domínio médio do peptídeo A β aumentando a depuração do A β solúvel (SIEMERS et al, 2016). Sua eficácia na doença de Alzheimer ocorre através de um efeito central ou através do fluxo de A β do sistema nervoso central sistema para a circulação periférica (DOODY et al., 2014).

Outro biomarcador que pode ser usado é o semagacestade, um inibidor de γ -secretase (SIEMERS et al., 2016). É utilizado como potencial terapia para a DA, pois inibe funcionalmente a γ -secretase ao invés de inibir competitivamente os sítios ativos da enzima (DOODY et al., 2013).

Novas modalidades de tratamento para DA como imunoterapia, inibidores de γ -secretase e atenuação da circulação cerebral são promissoras (TAI et al., 2017).

O cilostazol, um anti-agregante plaquetário, é um inibidor da fosfodiesterase 3 (PDE3) de nucleotídeo cíclico. Possui muitas atividades farmacológicas, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e anti-apoptóticos no cérebro. Ao ser utilizado com terapia para a DA pode prevenir a morte neuronal e o comprometimento cognitivo, já que melhora a circulação cerebral, reduz o acúmulo de beta-amilóide beta (A β), além de melhorar o funcionamento cerebral (TAI et al., 2017).

Estudos demonstram que a diabetes e a resistência à insulina podem afetar a depuração amilóide no cérebro (LUCHSINGER, 2016).

A metformina, um medicamento pertencente à classe das biguanidas, reduz os níveis periféricos de insulina, na DA esses níveis afetam a depuração cerebral de A β . Também diminui fatores que representam risco para o desenvolvimento da DA como a inflamação, coagulação, além de prevenir a síndrome metabólica (diabetes, hipertensão, obesidade, dislipidemia) (LUCHSINGER, 2016).

Alterações neuropatológicas precoces na DA são acompanhadas por níveis diminuídos de melatonina no líquido cefalorraquidiano (LCR). Os níveis reduzidos de melatonina correlacionar-se significativamente com a gravidade

das deficiências mentais e do sono em pacientes com demência (WADE et al., 2014).

A melatonina é o principal hormônio produzido e secretado à noite pela glândula pineal no LCR e na circulação. Tem um papel importante na regulação do relógio biológico, particularmente no ciclo sono-vigília e na indução do sono fisiológico. Efeitos benéficos da melatonina no declínio cognitivo e no sono na DA e em pacientes com comprometimento cognitivo leve (WADE et al., 2014).

Pesquisas contínuas identificaram vários mecanismos moleculares envolvidos na DA, fornecendo esperança para o desenvolvimento de novas terapias modificadoras da doença, em vez de tratamentos meramente sintomáticos (VAN DEN ELSEN et al., 2015).

O D-9-tetrahydrocannabinol (THC), o principal constituinte da maconha, tem propriedades psicoativas e analgésicas e pode portanto, servir como um tratamento farmacológico alternativo (VAN DEN ELSEN et al., 2015).

Estudos sugerem efeito neuroprotetor dos canabinóides na patologia da doença da própria DA, que é primariamente baseada na redução da resposta inflamatória pelas células da micrógliia e no aumento da depuração de amiloide (VAN DEN ELSEN et al., 2015).

Os receptores CB2 são encontrados principalmente nas células e órgãos do sistema imunológico. Portanto, o THC provavelmente tem uma ampla gama de interações do receptor mediadas por CB1 com o sistema endocanabinóide que afeta a emoção, a cognição e o comportamento. Além disso, os efeitos psicotrópicos também são exercidos por meio da interação com outros receptores e neurotransmissores, como acetilcolina, dopamina, serotonina, ácido g-aminobutírico, glutamato, norepinefrina, prostaglandinas e peptídeos opióides (VAN DEN ELSEN et al., 2015).

5 DISCUSSÃO

Como já mencionado, no Quadro 1 (página 16) estão organizadas as informações dos artigos selecionados especificamente para a análise desse trabalho. O uso de IChE como terapia específica para a DA está bem estabelecido. Estudos subsequentes a partir de 2013 (data de início da compilação dos dados desta revisão sistemática) analisam a eficácia desse grupo de fármacos.

Kulkantrakorn et al. (2013), Adler.; Mueller; Articus (2014), Farlow et al. (2015), concordam quanto aos benefícios apresentados pela rivastigmina no tratamento de pacientes portadores de DA.

Para Kulkantrakorn et al. (2013) O adesivo de rivastigmina foi seguro e bem tolerado durante as 16 semanas de tratamento em pacientes com DA de leve a moderada que nunca haviam sido tratados com rivastigmina. Além disso, tiveram melhoras estatisticamente significativas na função cognitiva, mas não apresentou benefícios clinicamente marginais.

Segundo Adler.; Mueller; Articus (2014) a rivastigmina mostrou ser uma alternativa eficaz de tratamento, que pode melhorar a adesão, complacência e satisfação do paciente e aliviar o cuidado.

No primeiro ensaio clínico do tratamento com rivastigmina em pacientes com DA grave, Farlow et al. (2015) comprovou que a administração de 13,3 mg/dia de adesivo de rivastigmina pode fornecer benefícios para essa população específica.

O uso do donepezil foi discutido por Grossberg et al. (2013) Sabbagh et al. (2013), Kuzmickienė; Kaubrys (2015), Arai et al. (2016).

Em dados apresentados por Sabbagh et al. (2013) benefícios de donepezil 23mg/dia sobre a dose de 10mg/dia pode ser alcançados independentemente da idade do paciente, sexo, peso, duração do tratamento anterior com donepezil 10mg/dia e severidade funcional.

Como demonstra Kuzmickienė; Kaubrys (2015) fatores demográficos e clínicos, como a gravidade da demência e a idade dos pacientes com DA, influenciam significativamente a resposta ao donepezil. Alguns resultados indicaram que menor capacidade cognitiva e idade mais avançada previam melhor resposta cognitiva, mas pior resposta funcional. Constatou-se que a comorbidade também influencia a resposta ao tratamento com inibidores de IChE: a melhora é mais provável de ocorrer apenas em pacientes com DA sem doenças concomitantes e somente naqueles que demonstraram uma resposta positiva aos 3 meses de tratamento. Preditores cognitivos da resposta à terapia com donepezil na DA também foram estudados, levando a conclusões de que os domínios das habilidades motoras viso-espaciais e do funcionamento léxico-semântico são os preditores mais confiáveis da resposta ao donepezil na DA.

Para Arai et al. (2016) a eficácia do donepezil resultou em resultados clinicamente favoráveis em comparação com os dados do ensaio clínico no Japão. No entanto, o ensaio clínico foi realizado há 10 anos. Avanços na compreensão da DA e do donepezil, cuidados médicos e de enfermagem e terapia não-médica podem ter contribuído para a obtenção de resultados favoráveis.

Ohnishi et al. (2014) avalia a ação de outro IChE, a galantamina.

Para Ohnishi et al. (2014) a resposta inicial à administração de galantamina em pacientes com DA de leve a moderada parecer confiável preditor do tratamento subsequente com galantamina. Embora várias questões ainda precisem ser esclarecidas, os resultados do estudo sugerem que a galantamina tem maior resultado no tratamento dos efeitos adversos em pacientes que apresentam melhora na função da memória durante as primeiras 4 semanas de administração da galantamina.

Em ensaio clínico realizado por Grossberg et al. (2013) com pacientes que apresentavam DA moderada a grave., incluindo pacientes em terapia com IChE donepezil em doses estáveis, demonstrou vantagens significativas da memantina de liberação prolongada (28mg) sobre placebo, apresenta benefícios aos sintomas comportamentais, como esses sintomas estão associados ao aumento da gravidade da doença e declínio funcional demonstra um benefício

cl clinicamente importante, melhoras na fluência semântica também são observadas.

A ação de medicamentos que possam atuar como terapia alternativa, também foram postas em discussão.

Em seu estudo Wade et al, (2014) analisou o uso da melatonina por um período de 24 semanas em pacientes com DA de leve a moderada que estavam fazendo uso de doses estáveis de IACHÉ, ficou demonstrado evidências clinicamente significativas e segurança a longo prazo, principalmente naqueles pacientes que sofriam de insônia, provavelmente pelo fato de que o bom sono é fundamental para o processamento adequado da cognição e da memória.

Segundo Van Den Elsen et al, (2015) não foi encontrado benefício no uso diário de 4,5 mg de THC oral após 3 semanas de tratamento, a diferença entre os pacientes que estavam fazendo uso da substância e do placebo não foi significativa nem foram apresentadas mudanças na agitação, qualidade de vida ou outras atividades diárias, sugerindo que a dosagem era baixa, sendo necessário pesquisas usando doses mais altas.

Quanto ao uso de AINEs para o tratamento da DA, Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevential Trial Research Group et al, (2013) e Adapt-Fs Research Group et al, (2015) e Wattmo, Minthon, Wallin, (2016), analisaram a eficácia desse grupo de fármacos de forma divergente.

Ao longo do período do estudo Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevential Trial Research Group et al, (2013) de prevenção primária de AINEs em pacientes livres de demência, não houve diferenças notáveis no risco cumulativo de DA ou demência por todas as causas após atribuição anterior de naproxeno e celecoxibe.

Adapt-Fs Research Group et al, (2015) pode-se afirmar que os tratamentos não parecem prevenir o aparecimento de demência nem atenuar o declínio na cognição global ou nos domínios cognitivos específicos ao longo de dez anos de acompanhamento.

Para Wattmo, Minthon, Wallin, (2016) os pacientes com DA mais avançada e neuroinflamação presumivelmente mais pronunciada podem ter benefícios cognitivos adicionais do tratamento de longo prazo com drogas anti-inflamatórias, já que o uso de AINEs foi um fator de proteção para um melhor resultado cognitivo na DA moderada, sugerindo que pacientes com maior geração de neurônios e inflamação cerebral têm vantagens adicionais de tratamento de longo prazo com essas drogas. Além de que afirmar que uma dose média mais elevada de IChE está independentemente associada a um declínio cognitivo e funcional mais lento entre o grupo de participante com DA moderada, enfatizando a importância de otimizar a dose para pacientes desse grupo.

A correlação entre o estado nutricional e a presença da DA foi discutida por alguns autores, que investigaram se o aumento dos níveis séricos de nutrientes como: Magnésio, Ômega 3, Vitamina E, Selênio tem efeitos sobre a progressão da doença.

Waal et al. (2014) e Riipna et al.(2015), avaliaram a ação do alimento médico souvernaid.

Para Waal et al. (2014) A preservação da organização funcional da rede EEG observada no grupo que recebeu souvernaid reforça a hipótese de que esse composto melhora a formação e função sináptica e tem um efeito biológico nos cérebros de pacientes com DA leve.

O ensaio clínico realizado por Riipna et al.(2015) não foi observada nenhuma alteração na cognição, em pacientes com DA leve a moderada ou naqueles que tomavam souvernaid para DA em 12 semanas de estudo. Estes resultados sugerem que a intervenção precoce é provavelmente fundamental para um efeito sobre a cognição.

Segundo Liu et al. (2016) O tratamento com MMFS-01 resultou em uma melhoria em vários domínios cognitivos individuais. Após 6 semanas de tratamento com MMFS-01, observamos melhorias na função executiva e memória de trabalho, ambas associadas ao córtex pré-frontal, e após 12 semanas, observamos melhora na memória episódica, associada ao hipocampo. Essas observações sugerem que os mecanismos de ação do MMFS-01 podem

funcionar em diferentes escalas de tempo em diferentes áreas do cérebro. Este estudo destaca a importância do aumento do magnésio intracelular neuronal, um intermediário chave do controle da densidade das sinapses, na melhoria das habilidades cognitivas em idosos.

Estudo realizado por Oulhaj et al. (2016) revelou efeitos benéficos significativos de concentrações de ácido graxo ômega-3 maiores em determinados resultados cognitivos e clínicos do tratamento com vitamina B em pessoas idosas. Para os participantes com altos níveis basais de ácidos graxos ômega-3, o grupo tratado com vitamina B apresentou melhor desempenho que o placebo, enquanto aqueles com baixos ácidos graxos ômega-3 básicos não se beneficiaram da suplementação com vitamina B. Quando as concentrações plasmáticas de ácido graxo ômega-3 são baixas, o tratamento com vitamina B não diminui o declínio cognitivo. Em contraste, quando os níveis de ácidos graxos ômega-3 estão na faixa superior do normal, os efeitos retardadores das vitaminas B na atrofia cerebral e no declínio cognitivo são aumentados. Os efeitos dessa interação entre os dois nutrientes na atrofia e cognição do cérebro são consistentes com a visão de que eles retardam o processo da doença.

Ensaio clínico de larga escala realizado por Dysken et al, (2014) avaliou a eficácia de α -tocoferol (vitamina E) em DA de leve a moderada e a combinação desse composto com a memantina. Quando comparado com o placebo, o grupo α -tocoferol isolado mostrou benefícios significativos, paradoxalmente, a combinação do mesmo com a memantina teve menos efeito do que o α tocoferol sozinho ou memantina sozinha. Assim, esses achados sugerem que uma dose de 2000 μ /L de α tocoferol é capaz de retardar o declínio funcional de DA leve a moderada.

Os resultados encontrados por Kryscio et al, (2017) mostram que nem a vitamina E nem o selênio tiveram um significativo efeito na incidência da doença, não sendo capaz de evitar novos casos. Por isso o uso suplementar dessas vitaminas não previnem a demência e não são recomendados como agentes preventivos.

O uso de terapias hormonais com estrógeno e testosterona foi investigado por Henderson et al, (2015) e Wahjoepramono et al, (2016), respectivamente.

Em seu ensaio piloto, Henderson et al, (2015) buscou confirmar a viabilidade da terapia com raloxifeno em mulheres com DA tardia de gravidade de leve a moderada por um período de 1 ano. Descobriu-se que o raloxifeno não tinha um grande ou médio efeito sobre as necessidades primárias pré-estabelecidas, mostrando em uma análise secundária (após 12 meses) um tamanho de efeito médio a favor do raloxifeno, que no entanto, também não foi significativo.

Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo realizado por Wahjoepramono et al, (2016) avaliou o efeito do tratamento a curto prazo com testosterona no funcionamento cognitivo em idosos com níveis desse hormônio abaixo do normal e que relatavam queixas de memória, notou-se uma modesta melhora na cognição global com este tratamento, estes efeitos benéficos são potencialmente duradouros, no entanto, não foram observados os mesmos efeitos na memória verbal episódica.

O uso da imunoterapia mostra-se uma alternativa promissora para o tratamento da DA., tanto aquela considerada passiva, com o uso de anticorpos monoclonais, quanto imunológicas que não fazem uso deste mecanismo

Para Decourt et al, (2017) mesmo tendo sido relatado um declínio cognitivo mais lento nos pacientes com DA de leve a moderada que fizeram o uso da Talidomida, o uso de uma amostra populacional em um estágio anterior da doença provavelmente forneceria melhores informações sobre o efeito dessa abordagem terapêutica sobre o declínio cognitivo. Já que a talidomida foi testada como um bloqueador da amiloidogênese, usada para modular BACE1, em pacientes com DA de leve a moderada o estágio pode estar muito avançado tornado difícil detectar melhoras significativas nesta população.

Como a Talidomida continua a ser uma droga que induz eventos adversos de forma cumulativa, possui baixa tolerabilidade e perfil de segurança Decourt et al, (2017) afirma que a Talidomida não deve ser mais testada em ensaios clínico de DA.

Em estudo feito por Tai et al, (2017) avaliou o efeito da terapia combinada de cilostazol e de qualquer IACHÉ, ao contrário de estudos anteriores que tinham

avaliado a combinação do cilostazol com IAChE, o donepezil. Resultados indicam que esse anti-agregante plaquetário afeta tanto a circulação cerebral quanto o metabolismo A β . O cilostazol pode reduzir o declínio da função cognitiva em pacientes com DA estável quando aplicado como terapia complementar.

Como demonstra Grimaldi et al, (2014) em seu estudo a tolerabilidade, segurança a curto prazo e viabilidade do uso do IFN β 1a no tratamento de pacientes idosos em risco de declínio cognitivo relacionado à DA. Tal pesquisa sugere que a estratégia usada deve ser mais bem investigada em estudos maiores que visem indivíduos em fase inicial da doença, onde a facilitação mediada por inflamação do acúmulo de proteínas de dobramento incorreto é mais provável de ocorrer.

Para Butchart et al, (2014) não houve diferença significativa entre as avaliações cognitivas, funcional e comportamental com uso do etanercept em relação ao placebo ou piora após a retirada. Segundo Buchart et al, (2014) o etanercept tem reconhecido efeito adverso potencialmente grave e a validação independente é necessário em uma população mais heterogênea.

A eficácia da imunoterapia passiva, com uso de anticorpos monoclonais específicos para regiões da A β , foi avaliada por Ivanoiu et al (2016), Para Vandenberghe (2016), Liu et al. (2015), Doody et al., (2014) e Siemers et al. (2016).

Achados relatados por Ivanoiu et al (2016) indicam que o uso de bapinezumab em pacientes com DA de leve a moderada falhou em mostrar diferenças significativas. Não se sabe, no entanto, se o uso da imunoterapia no início do processo da DA leve ou em pacientes assintomáticos com acúmulo de A β , pode ser benéfico.

Para Vandenberghe (2016) não houve efeito do tratamento na proteína Tau no LCR, embora tenha havido uma tendência para uma redução significativa no grupo de bapineuzumab em não-portadores. Em ApoE ϵ 4 não portadores, não houve efeito sobre as concentrações de proteína Tau no LCR nos grupos tratados com bapineuzumab, mas análises exploratórias mostraram uma redução significativa na proteína Tau no LCR com bapineuzumabe 1,0 mg / kg

Sugere Liu et al. (2015) que o tratamento intravenoso com bapineuzumabe reduziu o acúmulo fibrilar em relação ao placebo em 71 semanas na demência leve a moderada da DA. Essa redução foi mais evidente no estudo de portadores e nas análises combinadas (que incluíram tanto portadores quanto não portadores) para ambas as doses de 0,5 e 1,0 mg / kg. Aumento da deposição de A β no placebo ou diminuição da deposição em participantes tratados dentro de uma região de referência levaria a uma subestimação do efeito do tratamento.

Doody et al., (2014) e Siemers et al. (2016) divergem sobre a eficácia do uso do solanezumab.

Em análise de dados de dois ensaios de fase 3 do solanezumab Doody et al., (2014) não mostra a eficácia deste anticorpo monoclonal. No entanto, mais estudos sobre o solanezumab, em pacientes com estágios leves da DA ou em pessoas assintomáticas com evidência de acumulação de biomarcador amiloide cerebral, são necessários para um teste completo

Como aponta Siemers et al. (2016) observou-se um menor declínio cognitivo e funcional na população com DA leve com o uso do solanezumab.

A relação entre o fármaco utilizado, o nível da atuação da terapia e o estágio da doença em que ele é recomendado pode ser visualizado no quadro 2:

Quadro 2 – Fármacos Utilizados na Terapia da Doença e sua Atuação

Fármaco	Exemplos	Mecanismo de Ação	Terapia	Estágio
Melatonina	-	Regulação ciclo sono-vigília	Profilática e Complementar	Leve
Cilostozol	-	Inibição da PDE3 de nucleotídeo cíclico	Complementar	Leve
Estrógeno	Raloxifeno	Modulador seletivo de receptor de estrógeno	Preventiva	Leve
Nutrientes	Souvenaid/ Mg/ômega 3/vitamina B	Suprimento neuronal, densidade das sinapses, formação da membrana neuronal	Adjuvante	Leve/ Leve a moderada
IACHÉ	Tacrina / Rivastigmina / Donepezil / Galantamina	Inibidor de AChE e/ou BChE ou modulador alostérico dos receptores nicotínicos de ACh	Específica	Leve a moderada
Imunoterapia	Etanercept / Talidomida / INF-B	Mudança na produção de citocinas pró-inflamatórias, Inibição da Célula T, Bloqueio da produção de radicais livres, Diminuição MHC II	Profilática	Leve a moderada
Anticorpo Monoclonal	Bapinezumab/ Solanezumab/ Semagacestad	Ligação em domínios específicos da A β	Profilática	Leve a moderada
Antioxidantes	Vitamina E / Selênio	Redução do estresse oxidativo	Adjuvante	Leve a moderada
AINE's	Naproxeno / Celecoxibe	Inibição da COX, suprime toxinas, reduzindo a inflamação	Profilática	Moderada
Memantina	-	Agonista não competitivo de receptor NMDA	Específica	Moderada a grave

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Alzheimer é classificada como um mal neurodegenerativo que ocorre de forma progressiva frequentemente associada à idade, que acarreta perda de memória e diversos distúrbios cognitivos, pois afeta na maior parte a região hipocampal, podendo ser classificada em diversos estágios baseados no tempo de início, na severidade e na resposta inflamatória.

Não há cura para este mal, no entanto, algumas alternativas farmacológicas são propostas para o alívio dos sintomas e retardo da progressão da doença, dependendo da fase de acometimento.

Nos estágios iniciais da doença, a melatonina, o estrógeno e o cilostazol, atuam de forma profilática, preventiva e na terapia complementar, respectivamente. Com a evolução da doença para as fases moderadas, além dos IChE, já bem estabelecidos como terapia efetiva, também podem ser utilizados como adjuvantes a vitamina E e o selênio (antioxidantes), bem como suplementos nutricionais como o souvenaid e como profilaxia AINEs e imunoterapia. No entanto, a única classe de fármacos que se destina ao tratamento dos graus mais avançados da doença são os inibidores de receptores

A fim de que as pesquisas atinjam melhores resultados na identificação de medicamentos que proporcionem maior eficácia e efetividade ao tratamento dos diferentes graus de acometimento da DA, é de fundamental importância que se estabeleçam critérios mais pormenorizados, de forma a restringir a amostra populacional envolvida no estudo e aumentar o período de tempo abrangido.

Há muito que se estuda a respeito da doença, o que requer investimentos ainda maiores em pesquisas, na busca por marcadores de maior precisão, objetivando determinar, de forma precoce, o acometimento desse mal, reduzindo, assim, o intervalo entre o diagnóstico e início do tratamento.

São necessários, ainda, recursos para serem aplicados em pesquisas, cujo enfoque são as terapias voltadas às fases mais tardias da doença, já que poucos fármacos disponíveis no mercado, até o momento, atuam de forma efetiva nesse determinado estágio.

REFERÊNCIAS

ADAPT-FS RESEARCH GROUP et al. Follow-up evaluation of cognitive function in the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial and its Follow-up Study. **Alzheimer's & Dementia**, v. 11, n. 2, p. 216-225. e1, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25022541>> Acessado em 10 Jan 2018

ADLER, G.; MUELLER, B.; ARTICUS, K. The transdermal formulation of rivastigmine improves caregiver burden and treatment adherence of patients with Alzheimer's disease under daily practice conditions. **International journal of clinical practice**, v. 68, n. 4, p. 465-470, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4237461/>> Acessado em: 10 Jan 2018

ALZHEIMER'S DISEASE INTERNATIONAL. **World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia**. London, 2015, p. 1-84. Disponível em: <www.alz.com.uk/worldreport2015corrections> Acessado em: 11 Dez. 2017.

ALZHEIMER'S DISEASE ANTI-INFLAMMATORY PREVENTION TRIAL RESEARCH GROUP et al. Results of a follow-up study to the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT). **Alzheimer's & Dementia**, v. 9, n. 6, p. 714-723, 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562431>> Acessado em: 10 Jan 2018

ARAI, Heii et al. Disease state changes and safety of long-term donepezil hydrochloride administration in patients with Alzheimer's disease: interim results from the long-term, large-scale J-GOLD study in Japan. **Psychogeriatrics**, v. 16, n. 2, p. 107-115, 2016. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/psyg.12130>> Acessado em: 10 Jan 2018

ARROYO, G, ALDEA G, FUENTEALBA, A, GARCIA, AG Receptor nicotínico, galantamina e doença de Alzheimer. G. Arroyo, M. Aldea, J. Fuentealba, A.G. García **Rev Neurol** 2002;34:1057-1065 Disponível em:< <https://www.neurologia.com/articulo/2002316/por>> Acessado em: 01 Out 2018

BASSI, Beatriz Lopes Tecedor; WENDEL SIMÕES FERNANDES, Simone Aparecida; DE LAPENA, Biazzi. Neurotoxicidade do alumínio na doença de alzheimer. **Revista Univap**, v. 22, n. 40, p. 319, 2017. Disponível em: < <https://revista.univap.br/index.php/revistaunivap/article/view/800>> Acessado em: 14 Mai 2018

BRASIL, Ministério da Saúde Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Doença de Alzheimer, 2017 Disponível em: < <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017-COMPLETA.pdf>> Acessado em: 17 abr 2018

BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo – Patologia, 8 ed Rio de Janeiro. Gen. **Guanabara Koogan**, 2012

BUTCHART, Joseph et al. Etanercept in Alzheimer disease A randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. **Neurology**, v. 84, n. 21, p. 2161-2168, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25934853>> Acessado em: 10 Jan 2018

CARAMELLI, Paulo; BARBOSA, Maira Tonidandel. How to diagnose the four most frequent causes of dementia?. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, p. 7-10, 2002. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-44462002000500003&script=sci_abstract> Acessado em: 20 Mar 2018

CHAVES, Marina de B.; FERREIRA, Tales A. Aversi. Terapia medicamentosa da doença de Alzheimer. **Revista eletrônica de farmácia**, v. 5, n. 1, 2008. Disponível em: < <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/4608>> Acessado em: 14 Abr 2018

CLEMENTE, Cibele Emilia Torres; PINTO, Roberta ArbSaba Rodrigues. Revisão e atualização dos biomarcadores no líquido para doença de alzheimer. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 21, n. 1, 2017. Disponível em : < <https://rbnp.emnuvens.com.br/rbnp/article/view/111>> Acessado em: 25 Mar 2018

CUMMINGS, Jeffrey et al. Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. **Alzheimer's research & therapy**, v. 8, n. 1, p. 39, 2016. Disponível em: < <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-016-0207-9>> Acessado em: 16 Jul 2018

DE SÁ CAVALCANTI, José Luiz; ENGELHAR. Alzheimer's research & therapy DT, Elias. Aspectos da fisiopatologia da doença de Alzheimer esporádica. **Rev Bras Neurol**, v. 48, n. 4, p. 21-29, 2012. Disponível em: < <http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2012/v48n4/a3349.pdf>> Acessado em 14 Abr 2018

DECOURT, Boris et al. Poor safety and tolerability hamper reaching a potentially therapeutic dose in the use of thalidomide for Alzheimer's disease: results from a double-blind, placebo-controlled trial. **Current Alzheimer Research**, v. 14, n. 4, p. 403-411, 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28124585>> Acessado em 10 Jan 2018

DOODY, Rachelle S. et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 4, p. 311-321, 2014. Disponível em : < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24450890>> Acessado em 10 Jan 2018

DUBOIS, Bruno et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. **The Lancet Neurology**, v. 9, n. 11, p. 1118-1127, 2010. Disponível em : < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20934914>> Acessado em 15 Fev 2018

DYSKEN, Maurice W. et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. **JAMA neurology**, v. 311, n. 1, p. 33-44, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24381967>> Acessado em 10 Jan 2018

FALCO, Anna De et al .Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 39,n. 1, p. 63-80, Jan. 2016 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422016000100063&lng=en&nrm=iso>. Acessado em:09 Dez. 2017.

FARLOW, Martin R. et al. A 24-week, open-label extension study to investigate the long-term safety, tolerability, and efficacy of 13.3 mg/24 h rivastigmine patch in patients with severe Alzheimer disease. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 29, n. 2, p. 110-116, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25437301>> Acessado em 10 Jan 2018

FORLENZA, Oreste V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Rev psiquiatr. Clín.**, São Paulo, v.32, n.3, p. 137-148, Jun 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-6083200500003000006&lng=en&nrm=iso>Acessado em 14 Fev 2018

FRIDMAN, Cintia et al. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry** (São Paulo), v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000100004> Acessado em 20 abr 2018

FU, Amy KY et al. IL-33 ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, p. 201604032, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091974>> Acessado em: 23 Mar 2018

GOLAN, David E. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: **Guanabara Koogan**, 2009.

GONÇALVES, Endy-Ara Gouvea; DOS SANTOS CARMO, João. Diagnóstico da doença de Alzheimer na população brasileira: um levantamento bibliográfico. **Revista Psicologia e Saúde**, v. 4, n. 2, 2012. Disponível em:<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S2177-093X2012000200010&script=sci_abstract&lng=pt> Acessado em 20.Jul.2018

GRIFFIN, W. Sue T. et al. Interleukin-1 mediates Alzheimer and Lewy body pathologies. **Journal of neuroinflammation**, v. 3, n. 1, p. 5, 2006. Disponível em: <<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-3-5>> Acessado em 15 Jun 2018

GRIMALDI, Luigi Maria Edoardo et al. A pilot study on the use of interferon beta-1a in early Alzheimer's disease subjects. **Journal of neuroinflammation**, v. 11, n. 1, p. 30, 2014. Disponível em: <

<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-11-30>> Acessado em : 10 Jan 2018

GROSSBERG, George T. et al. The safety, tolerability, and efficacy of once-daily memantine (28 mg): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease taking cholinesterase inhibitors. **CNS drugs**, v. 27, n. 6, p. 469-478, 2013. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3680656/>> Acessado em 10 Jan 2018

GROVE, Richard et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of the H3 receptor antagonist, GSK239512 as a monotherapy in subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease. **Current Alzheimer Research**, v. 11, n.1 ,p.47-58 ,2014 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24359500>> Acessado em: 10 Jan 2018

HENDERSON, Victor W. et al. Raloxifene for women with Alzheimer disease A randomized controlled pilot trial. **Neurology**, v. 85, n. 22, p. 1937-1944, 2015. Disponível em :< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664126/>> Acessado em: 10 Jan 2018

HOPPE, Juliana Bender. Investigação do efeito neuroprotetor da melatonina em modelo in vitro de toxicidade do peptídeo β -amilóide. 2009. Disponível em: < <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/15946>> Acessado em 01 Out 2018

IBIAPINA et al. Doença de Alzheimer como uma foma de Diabetes Cerebro-Especifica-Uma revisão. **FACENE/FAMENE** – Faculdade de Enfermagem e Medicina Nova Esperança, v.9, n.2 , 2011. Disponível em < <http://www.facene.com.br/wp-content/uploads/2010/11/2011-2-pag-59-64-Doen%E2%94%9C%C2%BAa-de-Alzheimer.pdf>> Acessado em 18 Mai 2018

IVANOIU, Adrian et al. Long-term safety and tolerability of bapineuzumab in patients with Alzheimer's disease in two phase 3 extension studies. **Alzheimer's research & therapy**, v. 8, n. 1, p. 24, 2016. Disponível em :< <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-016-0193-y>> Acessado em: 10 Jan 2018

KANDEL, Eric R.; SCHWARTZ, James H.. Princípios de neurociências. 5 ed. Porto Alegre: AMGH Editora Ltda, 2014

KIERSZENBAUM, Abraham L; TRES, Laura L. Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia. 4. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2016.

KRYSCIO, Richard J. et al. Association of antioxidant supplement use and dementia in the prevention of Alzheimer's disease by vitamin E and selenium trial (PREADVISE). **JAMA neurology**, v. 74, n. 5, p. 567-573, 2017. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28319243>> Acessado em: 10 Jan 2018

KULKANTRAKORN, Kongkiat et al. Rivastigmine patch for treatment of Alzheimer's disease in clinical practice in Thailand. **Psychogeriatrics**, v. 13, n.

1, p. 1-8, 2013. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23551405>> Acessado em: 10 Jan 2018

KUMAR, V., ABBAS, A.K., FAUSTO, N., ASTER, J.C. Robbins & Cotran Patologia: Bases Patológicas das Doenças., 8ed Rio de Janeiro, Elsevier, 2010. 1458p.

KUZMICKIENĖ, Jurgita; KAUBRYŠ, Gintaras. Cognitive results of CANTAB tests and their change due to the first dose of donepezil may predict treatment efficacy in Alzheimer disease. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 21, p. 3887, 2015. Disponível em:<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684140/>> Acessado em 10 Jan 2018

LIMA, Daniele. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 7, n. 1, 2008. Disponível em:<
http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=194> Acessado em: 14 Jun 2018

LIU, Enchi et al. Amyloid- β 11C-PiB-PET imaging results from 2 randomized bapineuzumab phase 3 AD trials. **Neurology**, v. 85, n. 8, p. 692-700, 2015. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26208959>> Acessado em: 10 Jan 2018

LUCHSINGER, José A. et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 51, n. 2, p. 501-514, 2016. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890736>> Acessado em: 15.Jun.2018

MINETT, Thaís Soares Cianciarullo; PHF, Bertolucci. Terapia colinérgica na doença de Alzheimer. **Rev Neurociências**, v. 8, p. 11-14, 2000. Disponível em:<
<http://revistaneurociencias.com.br/edicoes/2000/RN%2008%2001/Pages%20from%20RN%2008%2001-3.pdf>> Acessado em: 01.Out.2018

MISULIS, K.E.; HEAD, T.C. Netter: Neurologia Essencial. 1ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008

MOREIRA, Jordano Brito. Envolvimento de agregados do peptídeo β -amilóide na excitotoxicidade mediada por glutamato e D-serina: Implicações para a doença de Alzheimer. Rio de Janeiro, 2009. Dissertação (Mestrado em Química Biológica) **Instituto de Bioquímica Médica**, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009 Disponível em:<
<http://livros01.livrosgratis.com.br/cp088031.pdf>> Acessado em 02 Out 2018

NASSIF, Melissa Calegari; HOPPE, Juliana; SALBEGO, Christianne Gazzana. Colesterol, apoe ϵ 4 e estatinas: Implicações na doença de alzheimer. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 17, n. 5/6, p. 46-49, 2005. Disponível em:<
<http://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/269>> Acessado em 16 Ago 2018

NAZARETH, Aparecida Marcelino de. Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease. **Dementia&Neuropsychologia**, v. 11,

n. 2, p. 105-113, 2017. Disponível em:<
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1980-57642017000200105&script=sci_abstract> Acessado em: 15 Ago 2018

NITRINI, Ricardo et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: diagnostic criteria and auxiliary tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 63, n. 3A, p. 713-719, 2005. Disponível em:<
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000400033> Acessado em: 16 Ago 2018

NITZSCHE, Bárbara Oliveira; MORAES, Helena Providelli de; JÚNIOR, Almir Ribeiro Tavares. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. 2015. Disponível em:< <https://docplayer.com.br/4407071-Doenca-de-alzheimer-novas-diretrizes-para-o-diagnostico.html>> Acessado em: 15 Ago 2018

OHNISHI, Takashi et al. The prediction of response to Galantamine treatment in Patients with mild to moderate Alzheimer's Disease. **Current Alzheimer Research**, v. 11, n. 2, p. 110-118, 2014. Disponível em:<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3979115/>> Acessado em 10 Jan 2018

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS) World healthorganization. MidiaCenter.Factsheet.Dementia. Disponível em
www.who.int/mediacenter/factsheets/fs363/en/ Acessado em: 11 Dez. 2017.

OULHAJ, Abderrahim et al. Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in mild cognitive impairment. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 50, n. 2, p. 547-557, 2016. Disponível em:<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4927899/>> Acessado em 10 Jan 2018.

PARDO, F. J. Anátomia Patológica .1ed. Madri. Mosby, 1997,

PARK, Kyung Won et al. Efficacy and tolerability of rivastigmine patch therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's dementia associated with minimal and moderate ischemic white matter hyperintensities: A multicenter prospective open-label clinical trial. **PloSone**, v. 12, n. 8, p. 182123, 2017. Disponível em
 <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28786987>> Acessado em 10 Jan 2018

PARSONS, Chris G. et al. Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. **Neurotoxicity research**, v. 24, n. 3, p. 358-369, 2013. Disponível em:
 < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23657927>> Acessado em: 16 Mai 2018

PEÇANHA, Maria Auxiliadora Peixoto; NERI, Vanderson Carvalho. Estudo Neuropatológico e Funcional da Doença de Alzheimer. **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos**, v. 2, n. 1, p. 08-17, 2007. Disponível em:
 < <http://www.fmc.br/revista/V2N1P08-17.pdf>> Acessado em: 18.Mai.2018

PEREIRA, Pedro Miguel Cabral de Melo. Doença de Alzheimer: perspectivas de tratamento. 2013. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior. Disponível em: < <https://ubibliorum.ubi.pt/handle/10400.6/1484>> Acessado em 18 Mai 2018

PETRONILHOA, Elaine da Conceição; PINTOB, Angelo C.; VILLARA, José Daniel Figueroa. ACETILCOLINESTERASE: ALZHEIMER E GUERRA QUÍMICA. **Ciência e Tecnologia**, p. 3. Disponível em:< http://rmct.ime.eb.br/arquivos/RMCT_3_tri_2011/acetilcolinesterase-alzheimer/acetilcolinesterase-alzheimer.html> Acessado em: 03. Out.2018

RIBEIRO, Cléris Ferreira. Doença de Alzheimer: a principal causa de demência nos idosos e seus impactos na vida dos familiares e cuidadores .2010. Disponível em: <www.nescon.medicina.ufmg.br/biblioteca/imagem/3057.pdf>Acessado em: 04. Dez. 2017

RIJPMA, Anne et al. Effects of Souvenaid on plasma micronutrient levels and fatty acid profiles in mild and mild-to-moderate Alzheimer's disease. **Alzheimer's research & therapy**, v. 7, n. 1, p. 51, 2015. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26213579>> Acessado em: 10 Jan 2018

SABBAGH, Marwan et al. Evaluating the cognitive effects of donepezil 23 mg/d in moderate and severe Alzheimer's disease: analysis of effects of baseline features on treatment response. **BMC geriatrics**, v. 13, n. 1, p. 56, 2013 Disponível em: < <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2318-13-56>> Acessado em: 25.Mai.2018

SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Rev. psiquiatr.** Rio Gd. Sul, Porto Alegre, v. 30, n. 1, supl. 2008 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082008000200002&lng=en&nrm=iso>. Acessado em 09 Dez.2017

SERRANO-POZO, Alberto et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 1, n. 1, p. 6189, 2011..Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22229116>> Acessado em: 17 Abr 2018

SIEMERS, Eric R. et al. Phase 3 solanezumab trials: secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. **Alzheimer's & Dementia**, v. 12, n. 2, p. 110-120, 2016. Disponível em : < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26238576> Acessado em: 10 Jan.2018

SMITH, Marília de Arruda Cardoso. Doença de Alzheimer. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 21, supl. 2, p. 03-07, Out. 1999 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44461999000600003&lng=en&nrm=iso>.Acessado em :10 Dez. 2017

SOUZA, Robson Arruda et al. Diagnóstico da doença de Alzheimer e os biomarcadores de imagem: Dados preliminares de uma revisão de literatura. in:

Congresso brasileiro de Ciências de Saúde, 2.ed, Campina Grande. : **Realize**, v.1, p.1–8, 2017 Disponível em: < https://editorarealize.com.br/revistas/conbracis/trabalhos/TRABALHO_EV071_MD1_SA1_ID2073_09052017231107.pdf> Acessado em: 10 Dez 2017

TAI, Shu-Yu et al. Cilostazol as an add-on therapy for patients with Alzheimer's disease in Taiwan: a case control study. **BMC neurology**, v. 17, n. 1, p. 40, 2017 Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5324327/>> Acessado em 10 Jan 2018

TASI, Yun-Chieh et al. Potential natural products for Alzheimer's disease: targeted search using the internal ribosome entry site of tau and amyloid- β precursor protein. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 4, p. 8789-8810, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25903151>> Acessado em: 10 Jan 2018

VAN DEN ELSEN, Geke AH et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia: A randomized controlled trial. **Neurology**, v. 84, n. 23, p. 2338-2346, 2015. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25972490>> Acessado em: 10 Jan 2018

VANDENBERGHE, Rik et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. **Alzheimer's research & therapy**, v. 8, n. 1, p. 18, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27176461>> Acessado em :10 Jan 2018

VANDENBERGHE, Rik et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials, v. 8, n. 1, p. 18, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27176461>> Acessado em: 10 Jan 2018

VENTURA, Ana LM et al. Sistema colinérgico; revisitando receptores, regulação e a relação com a doença de Alzheimer, esquizofrenia, epilepsia e tabagismo Colinergic revisiting receptors, regulation and the relationship with Alzheimer disease, schizophrenia, epilepsy and smoking. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 37, n. 2, p. 66-72, 2010. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0101-60832010000200007&script=sci_abstract> Acessado em: 15 Jun 2018

VIEGAS JUNIOR, Cláudio et al. Natural products as candidates for useful drugs in the treatment of Alzheimer's disease. **Química Nova**, v. 27, n. 4, p. 655-660, 2004. Disponível em: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422004000400021> Acessado em: 18 Mai 2018

WAAL, Hanneke et al. The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. **PloS one**, v. 9, n. 1, p. e86558, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24475144>> Acessado em: 10 Jan 2018

WADE, Alan G. et al. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. **Clinical interventions in aging**, v. 9, p. 947, 2014. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24971004>> Acessado em: 10 Jan 2018

WAHJOEPRAMONO, Eka et al. The effects of testosterone supplementation on cognitive functioning in older men. **CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)**, v. 15, n. 3, p. 337-343, 2016. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5078598/>> Acessado em: 10 Jan 2018

WATTMO, Carina; MINTHON, Lennart; WALLIN, Åsa K. Mild versus moderate stages of Alzheimer's disease: three-year outcomes in a routine clinical setting of cholinesterase inhibitor therapy. **Alzheimer's research & therapy**, v. 8, n. 1, p. 7, 2016. Disponível em: < <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-016-0174-1>> Acessado em: 10 Jan 2018

XIMENES, Maria Amelia; RICO, Bianca Lourdes Duarte; PEDREIRA, Raíza Quaresma. Doença de Alzheimer: a dependência e o cuidado. **Revista Kairós: Gerontologia**, v. 17, n. 2, p. 121-140, 2014. Disponível em: < <https://revistas.pucsp.br/index.php/kairos/article/viewFile/21630/15877>> Acessado em: 17 Fev 2018

ZIMMER, Eduardo Rigon. O envolvimento da proteína fosfatase 2A e do sistema glutamatérgico em processos neurodegenerativos relacionados à doença de Alzheimer: mecanismos e biomarcadores de imagem. 2015. Disponível em: < <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/140013>> Acessado em: 21 Set 2018