



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA DOENÇA DE  
ALZHEIMER**

Trabalho submetido por  
**Marisa Pereira Pires**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**novembro de 2016**





**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DA DOENÇA DE  
ALZHEIMER**

Trabalho submetido por  
**Marisa Pereira Pires**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutor António Lourenço Cunha Monteiro**

**novembro de 2016**



## **Dedicatória**

Quero dedicar esta tese ao meu pai, porque é a minha grande fonte de inspiração e é graças a ele que estou prestes a finalizar mais uma etapa importante na minha vida.



## **Agradecimentos**

Quero agradecer à minha mãe por todo o apoio nos momentos mais difíceis e por acreditar sempre nas minhas capacidades. Por ter sempre uma palavra de força, pelo carinho e pela presença em todas as etapas da minha vida.

Ao meu pai, por toda a coragem que me transmite, sendo um pai presente mesmo estando longe. Quero agradecer-lhe pelas mensagens, telefonemas, palavras que nunca vou esquecer. É para mim um exemplo, é nele que me inspiro para conseguir ultrapassar todos os obstáculos que vão surgindo ao longo desta caminhada que é a vida.

Às minhas amigas Margarida e Tânia que estiveram presentes desde o primeiro dia do meu percurso académico. Foram incansáveis, tendo sempre uma palavra amiga nas fases menos boas ao longo destes cinco anos.

Ao meu orientador, Prof. Doutor António Lourenço Cunha Monteiro, pela simpatia, disponibilidade para tirar dúvidas e pelo incentivo que me deu no decorrer do desenvolvimento desta monografia.

Ao Dr. Tiago Reis, que me disponibilizou informação essencial para realizar esta monografia.

Ao Prof. João Florindo, pela ajuda essencial que me deu, por ser disponível e prestável, sendo um apoio essencial na realização final desta monografia.

Por fim, quero agradecer à Prof. Deolinda Auxtero porque é devido à sua disponibilidade e profissionalismo que me encontro a terminar esta etapa.



## **Resumo**

A Doença de Alzheimer (DA) tem sido investigada desde há muito tempo. Há mais de cem anos que vários investigadores investem o seu tempo a tentar desvendar um tratamento eficaz de modo a conseguir retardar ou mesmo curar esta patologia. A DA abrange cerca de 50-70% de todas as demências, sendo considerada a mais prevalente a nível mundial. Esta é uma doença neurodegenerativa progressiva e irreversível que afeta na sua grande maioria pessoas de idade avançada, mais precisamente com idade superior a sessenta e cinco anos. Caracteriza-se pela degeneração das células nervosas, devido à formação de placas senis, produzidas pela acumulação anormal da proteína  $\beta$ -amilóide ( $A\beta$ ), bem como pela formação de depósitos intracelulares fibrilares, relacionados com a acumulação da proteína *tau*. Isto vai influenciar a neurotransmissão, fazendo com que as comunicações entre os neurónios sejam afetados e estes acabem por morrer.

Relativamente às novas abordagens terapêuticas, observa-se uma maior incidência no desenvolvimento de fármacos que afetem a formação de placas amiloides, dado esta ser uma das principais causas desta enfermidade. O desenvolvimento de terapêuticas anti-*tau* não tem tido grande enfoque, representando uma pequena percentagem da totalidade dos ensaios clínicos em estudo.

Alguns investigadores afirmam ser de extrema importância desenvolver terapêuticas que incidam na fase inicial da doença para que seja mais fácil retardar a evolução da mesma. Para isto, é necessário desenvolver métodos de diagnóstico mais eficientes, possibilitando uma identificação detalhada a nível da deterioração neuronal.

Devido ao elevado insucesso dos ensaios clínicos efetuados tem havido um decréscimo no investimento por parte das indústrias farmacêuticas nestes estudos, sendo de extrema importância atrair as mesmas a investirem no desenvolvimento de novas terapêuticas para a DA, para que seja possível alcançar sucesso nesta área.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer;  $A\beta$ ; Neurotransmissão; Terapêuticas

## **Abstract**

Alzheimer's disease (AD) has been investigated since early on. For more than hundred years, several researchers have invested their time in trying to uncover an effective treatment to be able to delay or even cure this pathology. The AD covers about 50-70% of all dementias, being considered the most prevalent in the world. This is a progressive and irreversible neurodegenerative disease that affects, in the most, people of advanced age, more precisely over 65 years old. It is characterized by the degeneration of nerve cells due the formation of senile plaques, produced by the abnormal accumulation of  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) protein, as well as by the formation of intracellular fibrillary deposits, related to the accumulation of tau protein. This going to influence neurotransmission, causing communications between the neurons will be affected, and these ones end up dying.

Concerning the new therapeutic approaches, a greater incidence is observed in the development of drugs that affect the formation of amyloid plaques, since this is one of the main causes of this disease. The development of anti-*tau* therapies has not taken great focus, representing a small percentage of the total number of clinical trials under study.

Some researchers affirm that it is extremely important developing therapies that focus on the early stage of the disease, so that it's easier to slow the progression thereof. To this, it's necessary to develop efficient diagnostic methods, enabling detailed identification of neuronal deterioration.

Due to the high failure of clinical trials carried out, there has been a decrease in investment by the pharmaceutical industries in these studies, being crucial to attract them to invest in the development of new therapies for AD, to be possible to achieve success in this area.

**Key words:** Alzheimer's disease.  $A\beta$ . Neurotransmission. Therapeutics.

## Índice Geral

Índice de Figuras .....	5
Lista de Abreviaturas.....	7
1. Introdução.....	9
2. Envelhecimento e Demência.....	11
3. Uma Abordagem Geral da DA.....	13
3.1 Fases da DA .....	16
4. Fatores Etiológicos.....	17
4.1 Longevidade.....	17
4.2 Escolaridade.....	17
4.3 Sexo .....	17
4.4 Alumínio (Al) .....	18
4.5 Hereditariedade.....	18
4.6 Patologias.....	18
4.7 Diabetes Tipo 2.....	19
4.8 <i>Stress</i> Oxidativo.....	20
5. Incidência Demográfica .....	23
6. Prevenção .....	25
6.1 Dieta.....	25
6.2 Exercícios de Estimulação Física e Cognitiva.....	27
6.3 Depressão.....	29
7. Cuidadores e sua Educação .....	33
8. Diagnóstico.....	35
9. Tratamento Convencional .....	39
9.1 Inibidores da Colinesterase .....	39
9.2 Antagonista N-metilo-d-aspartato.....	43
10. Novas abordagens terapêuticas.....	45
10.1 Terapêutica combinada.....	47
10.2 Visão Geral do Desenvolvimento de Novas Terapêuticas para a DA .....	48
11. Conclusão .....	53
12. Bibliografia.....	55
Anexos	



## Índice de Figuras

Figura 1 - Representação ilustrativa da sinapse nervosa. ....	14
Figura 2 - Mecanismo de deposição da proteína <i>tau</i> . ....	15
Figura 3 - Fases da DA. ....	16
Figura 4 - Processo fisiológico do metabolismo da glicose. ....	19
Figura 5 - Esquema que retrata vários processos que levam à neurodegeneração. ....	22
Figura 6 - Visão geral do número de indivíduos com demência em Portugal. ....	24
Figura 7 - Tratamentos não farmacológicos. ....	25
Figura 8 - Representação esquemática de um estudo em ratinhos relativamente à influência da atividade física no desenvolvimento cognitivo. ....	29
Figura 9 - Impacto da depressão na DA. ....	30
Figura 10 - Representação esquemática de mecanismos possíveis que originam o desenvolvimento de DA, devido a estados depressivos. ....	31
Figura 11 - Representação ilustrativa de métodos de diagnóstico. (a) MR; (b) PET-FDG; (c) Fusão de Imagem. ....	36
Figura 12 - Representação estrutural do Donepezilo, da Rivastigmina, da Galantamina e da Memantina. ....	43
Figura 13 - Impacto da Rosiglitazona no desenvolvimento cognitivo. ....	47
Figura 14 - Fármacos em ensaios clínicos para o tratamento da DA. ....	48
Figura 15 - Representação esquemática do mecanismo de ação dos inibidores BACE. ....	49

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1- Inibidores da Acetilcolinesterase e suas propriedades farmacológicas.....	42
---	----

## **Lista de Abreviaturas**

A $\beta$  – Proteína Amilóide  $\beta$

Ach – Acetilcolina

Al – Alumínio

DA – Doença de Alzheimer

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

MB – Methylene Blue

MR – Ressonância Magnética

MMSE – Mini-mental state examination

PET-FDG – Positron emission tomography - Fludeoxyglucose

Pib-PET – Positron emission tomography – Pittsbergh compound

mRNA – RNA mensageiro

TAC – Tomografia axial computadorizada



## **1. Introdução**

A doença de Alzheimer tem sido alvo de investigações desde muito cedo. Alois Alzheimer, psiquiatra Alemão, nascido a 14 de junho de 1864 em Marktbreit, tendo falecido a 19 de dezembro de 1915, aos cinquenta e um anos de idade, tempo suficiente para deixar a sua contribuição científica, imortalizando o seu nome através da sua descoberta. Em 1907, este revela informações importantes relativamente à demência num congresso de profissionais de saúde, mais precisamente psiquiatras do Sudoeste da Alemanha, efetuado na cidade de Tübingen (Small & Cappai, 2006).

O psiquiatra descreve os resultados obtidos através da análise cerebral de uma paciente de cinquenta e um anos de idade apelidada Auguste Deter, tendo esta falecido devido a uma demência progressiva. Segundo a observação detalhada do cérebro da paciente, o psiquiatra verificou diversas alterações histológicas que retratam a degeneração das células nervosas, bem como a formação de placas senis, devido à deposição da proteína A $\beta$  no tecido cerebral. Para além disto, ainda destacou a presença de depósitos intracelulares fibrilares nas células nervosas (Engelhardt & Gomes, 2015).

Uns anos mais tarde, mais precisamente em 1910, Emil Kraepelin homenageou Alois Alzheimer, intitulando esta enfermidade como Doença de Alzheimer (Small & Cappai, 2006).

Desde então, vários investigadores se dedicaram ao estudo desta patologia, de modo a encontrarem possíveis fatores etiológicos, bem como desenvolverem novas técnicas de diagnóstico, com o objetivo de conseguirem encontrar um tratamento eficaz que levasse à cura desta demência (Talwar et al., 2015).

Atualmente, mesmo com o avanço das tecnologias e o investimento progressivo na ciência, de modo a poder oferecer uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes, esta busca pela cura da DA ainda não foi bem-sucedida. Isto leva a algum sentimento de frustração por parte dos investigadores dado não conseguirem alcançar o seu objetivo (Hunsberger et al., 2016).



## **2. Envelhecimento e Demência**

O envelhecimento normal não tem que ser tendencialmente levado para um decréscimo das funções cognitivas, antes pelo contrário, a experiência de vida por vezes faz com que a “velhice” traga sabedoria e essa seja suficiente para estimular novas aprendizagens, não levando necessariamente à demência (Wick, 2016).

Os danos que provêm da longevidade nem sempre afetam por completo as atividades diárias e perturbam a aprendizagem. Trata-se de um envelhecimento natural, consoante a idade. Relativamente aos idosos que manifestam uma diminuição das suas capacidades intelectuais, o que por sua vez influencia a realização das diversas tarefas diárias, transparece senilidade, caracterizado por morbilidades presentes no decorrer do envelhecimento (Wick, 2016).

À medida que o tempo passa por vezes podem surgir patologias que afetam a atividade intelectual do idoso, isto é, surgem as demências. Estas são perturbações das faculdades intelectuais, ou seja, simbiose de sintomas caracterizados por alterações de personalidade, de humor e de comportamento, bem como a perda gradual das faculdades intelectuais de reflexão, de memória e de raciocínio, o que vai ter influência na vida quotidiana, comprometendo a mesma (Keenan, Jenkins, & Ginesi, 2016).

Uma das causas mais comuns de demência no idoso é a DA, estando a crescer de ano para ano o número de doentes com esta patologia devido ao aumento da esperança média de vida da população, o que faz com que a DA seja um foco de numerosos estudos, representando um desafio para a sociedade (Kim, 2015).



### **3. Uma Abordagem Geral da DA**

A DA provém de uma perturbação neurodegenerativa progressiva e irreversível, na sua grande maioria associada à idade. Inicialmente, caracteriza-se pela deterioração das capacidades intelectuais como a memória, a linguagem, o raciocínio e afeta também as atividades motoras, alterando o funcionamento fisiológico do doente. Todas estas alterações vão ter ênfase com o decorrer do tempo, fazendo com que o indivíduo perca gradualmente as suas capacidades a diferentes níveis, o que vai dificultar as suas atividades do quotidiano bem como a interação com aqueles que estão à sua volta. Numa fase mais avançada da doença estes indivíduos perdem a autonomia, estando sempre dependentes de outrem (Nava-Mesa, Jiménez-Díaz, Yajeya, & Navarro-Lopez, 2014; Szamocki, Flexer, Levin, Forchiasin, & Calvo, 2008).

Na presença da DA, verifica-se uma degeneração das células nervosas no cérebro, incapacitando as mesmas de desempenharem as suas funções e acabando por morrer. A doença evolui gradualmente, afetando primeiramente o hipocampo, a parte do cérebro responsável pelas memórias a curto prazo e posteriormente o córtex cerebral, o que vai prejudicar as funções cognitivas (Nava-Mesa et al., 2014).

O cérebro humano, que controla e transmite informação, é constituído por milhões de neurónios que comunicam entre si através de potenciais de ação. Esta transmissão faz-se mediante sinapses, zona de contacto entre a região terminal do neurónio e as ramificações nervosas de outros neurónios, onde os neurónios pré-sinápticos contactam através de neurotransmissores e impulsos elétricos com os neurónios pós-sinápticos, podendo ser denominadas elétricas ou químicas (He, Johnston, Zeitlinger, City, & City, 2015).

As sinapses elétricas são caracterizadas por canais que conduzem impulsos elétricos, fazendo a corrente iónica fluir entre os neurónios, ou seja, diretamente do neurónio pré-sináptico para o neurónio pós-sináptico, tendo como vantagem a velocidade, que comparativamente à sinapse química, é bastante mais rápida (Haas, Greenwald, & Pereda, 2016).

Relativamente à sinapse química, esta realiza-se através da ligação dos neurotransmissores, libertados na fenda sináptica, à membrana pós-sináptica. Ou seja, a região terminal do axónio pré-sináptico é constituída por vesículas que contêm

neurotransmissores e quando o impulso nervoso chega à região terminal do axônio há abertura dos canais de cálcio, fazendo com que íons de cálcio entrem na região terminal do axônio pré-sináptico desencadeando a exocitose, que retrata a fusão de vesículas com a membrana pré-sináptica, isto leva à liberação dos neurotransmissores presentes nas vesículas sinápticas para a fenda sináptica. As vesículas depois de libertarem o seu conteúdo sofrem endocitose e são rapidamente reincorporadas ficando novamente constituídas no seu interior por neurotransmissores, estando aptas para desempenharem as suas funções novamente (Harris & Littleton, 2015).

Os neurotransmissores libertados na fenda sináptica ligam-se aos recetores da membrana pós-sináptica promovendo a despolarização do neurónio pós-sináptico. Posteriormente, os neurotransmissores são removidos da membrana pós-sináptica pelas células gliais que vão transportá-los até ao neurónio pré-sináptico, ficando estes novamente armazenados nas enzimas sinápticas (Tasker, Oliet, Bains, Brown, & Stern, 2012).

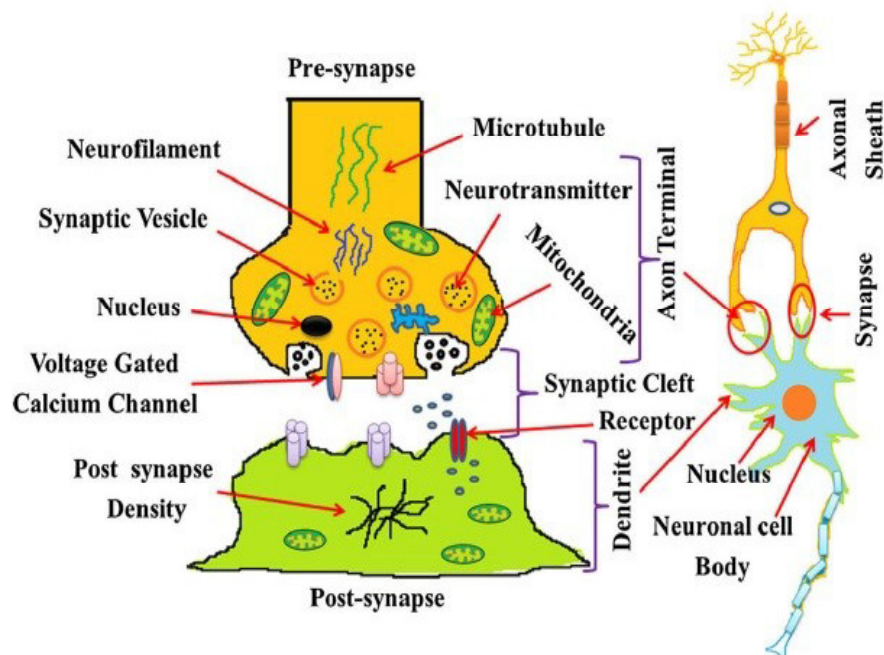


Figura 1 - Representação ilustrativa da sinapse nervosa. Adaptado de (He et al., 2015)

Esta patologia é caracterizada pela perda neuronal, causando dois tipos de lesões extracelulares fundamentais para conseguir detetar a doença. As lesões depositam-se maioritariamente no hipocampo e em zonas do cérebro responsáveis por funções cognitivas, o que leva a processos neurodegenerativos, isto deve-se à deposição da proteína A $\beta$ , em placas no tecido cerebral. A acumulação desta proteína é a principal causa desta patologia, bem como a agregação da proteína *tau* que faz com que haja formação de depósitos intracelulares fibrilares nas células nervosas e gliais. Estes depósitos intracelulares possuem características neurotóxicas o que vai afetar significativamente os neurónios, levando à sua morte (Braidy, Essa, Poljak, & Selvaraju, 2016; Edwards, Moreno-Gonzalez, & Soto, 2016; Nava-Mesa et al., 2014; Šimić et al., 2016).

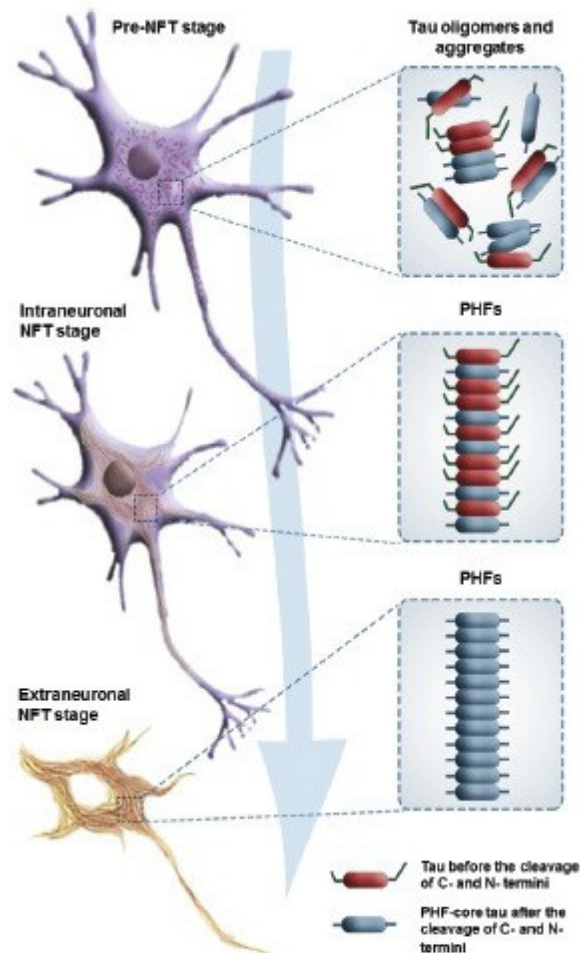


Figura 2 - Mecanismo de deposição da proteína *tau*. Adaptado de (Šimić et al., 2016)

Dado isto, muitas das células nervosas são deterioradas, das quais se destacam as que têm funções cognitivas essenciais como a memória e o raciocínio, levando a um decréscimo do volume cerebral, mais precisamente do hipocampo. Há também um declínio na produção de neurotransmissores, o que vai alterar a afinidade neural já existente, exemplo disso é a diminuição da produção de acetilcolina (ACh), dopamina e serotonina. Estes neurotransmissores produzidos pelo sistema nervoso são responsáveis pela transmissão de impulsos nervosos entre os neurónios, bem como pelas diversas funções cognitivas (Höfling et al., 2016; Jiang et al., 2016; Moreira, Sale, & Di Lorenzo, 2017).

### 3.1 Fases da DA

A DA é caracterizada por três fases: a primeira fase é assintomática, sendo difícil distinguir pacientes afetados com esta patologia de outros indivíduos saudáveis, dificultando o diagnóstico; a segunda fase é caracterizada pela existência de modificações a nível fisiológico, como a degeneração de células nervosas devido à hiperfosforilação da proteína *tau*, com consequente formação de depósitos intracelulares fibrilares; a terceira fase retrata a fase de demência (Aggarwal, Shah, & Bennett, 2015; Z. Chen & Zhong, 2013).

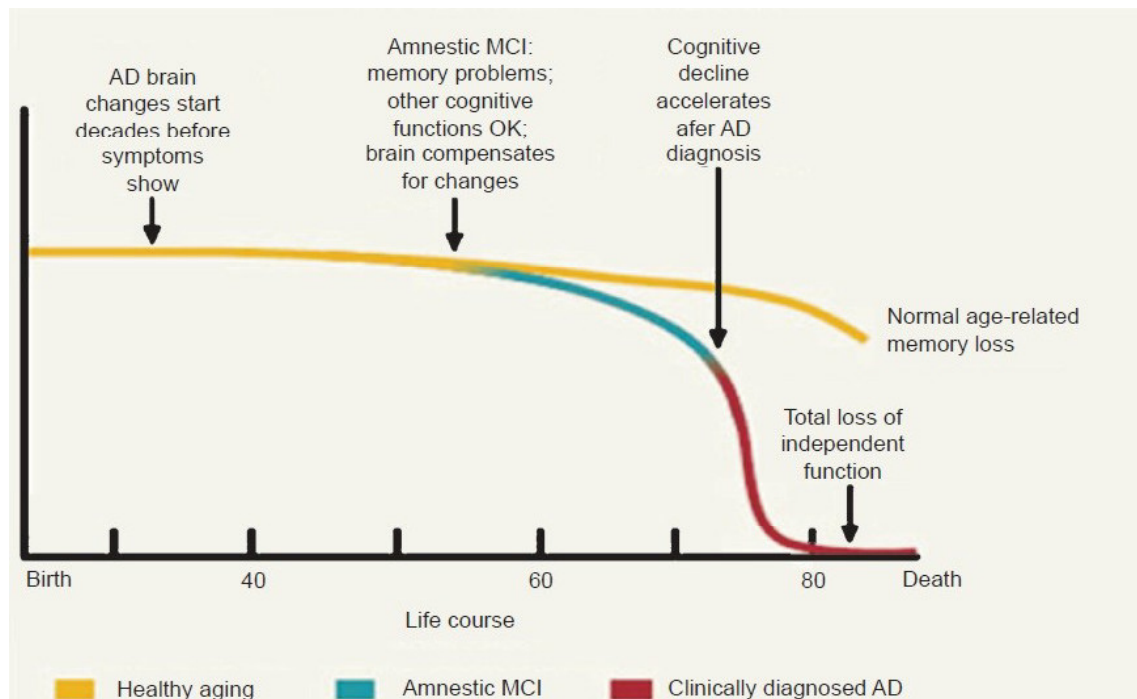


Figura 3 - Fases da DA. Adaptado de (Aggarwal et al., 2015)

#### **4. Fatores Etiológicos**

Atualmente ainda não foram desvendadas em concreto as causas que levam à deterioração das células nervosas provocando a DA (Wu & Li, 2016).

Alguns estudos relatam várias causas para além da componente genética, mas nenhum dos fatores etiológicos estudados apresenta riscos de tal modo precisos que possam desencadear a degeneração das células nervosas, o que faz com que estas investigações não sejam devidamente conclusivas face ao desenvolvimento desta patologia (Adams & Grandpre, 2016; Harrison et al., 2016).

##### **4.1 Longevidade**

De entre estes fatores etiológicos, destacam-se a idade avançada das pessoas afetadas, sendo uma das causas com mais enfoque no que diz respeito ao aparecimento da DA, estando demonstrado em diversos estudos que, devido à longevidade, tem havido um crescimento exponencial desta doença (Fiest et al., 2016; Langa, 2015).

##### **4.2 Escolaridade**

Outro fator também destacado é o nível de escolaridade, pois observa-se que pessoas menos instruídas têm maior probabilidade de desencadear esta patologia, ou seja, estão mais suscetíveis ao desenvolvimento da mesma, uma vez que o cérebro é comparado com um músculo que precisa de ser estimulado para se desenvolver, de modo a aumentar a densidade neuronal, que confere um efeito protetor relativamente ao aparecimento de demências (Treves, Parmet, Klimovitzky, & Korczyn, 2016).

Em relação às pessoas que apresentam um elevado grau de instrução, isto não significa que não possam despertar a doença, mas estão menos vulneráveis a tal, ou mesmo que a possam desenvolver, pois esta manifesta-se mais tardiamente (Treves et al., 2016).

##### **4.3 Sexo**

Há estudos que demonstram estatisticamente uma maior incidência a nível do sexo feminino comparativamente ao sexo masculino, mas estes dados não são conclusivos dado que em muitos países as mulheres apresentam maior esperança média de vida que os homens, podendo estes valores serem o reflexo disso mesmo (Szamocki et al., 2008).

#### **4.4 Alumínio (Al)**

Certos investigadores defendem que existe uma associação significativa entre a DA e a exposição ao Al. Mediante a observação de cérebros provenientes de indivíduos afetados com DA verificam-se elevados valores de Al no cérebro da pessoa atingida por esta patologia seguidamente à exposição crónica ao Al (Wang et al., 2016).

Toda a população está sujeita à exposição a este composto, dado que o Al está presente nos medicamentos, é largamente utilizado em indústria, na purificação das águas, aditivos alimentares, sal refinado, corantes e nos mais variados produtos (Wang et al., 2016).

No entanto, mesmo havendo muitos estudos que correlacionam o desenvolvimento da DA à exposição significativa de Al, nenhum deles é realmente conclusivo, o que causa algumas dúvidas na veracidade dos mesmos (Wang et al., 2016).

#### **4.5 Hereditariedade**

No que diz respeito à hereditariedade, somente 5-10% de pessoas atingidas com esta patologia possuem a presença do gene afetado que predispõe ao aparecimento da DA, tendo maior incidência quando esta se manifesta mais cedo, ou seja, antes dos sessenta e cinco anos de idade. No entanto, a DA na sua grande maioria afeta pessoas com idade avançada, geralmente a partir dos sessenta e cinco anos de idade, representando cerca de 95% da totalidade dos indivíduos atingidos com esta doença. Relativamente ao aparecimento desta patologia em idade precoce, esta representa cerca de 5% de todos os doentes afetados com DA (Goldman et al., 2011).

#### **4.6 Patologias**

Alguns investigadores sugerem também a hipótese de haver uma correlação entre a DA e diversas patologias, tais como doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, obesidade e acidentes vasculares cerebrais, dado que estas doenças podem afetar o bom funcionamento cerebral bem como levar a uma degeneração das células nervosas. No entanto, estes estudos não são considerados verdadeiramente explicativos porque nem todas as pessoas com estas diferentes enfermidades apresentam degeneração a nível neurológico (Adams & Grandpre, 2016; Langa, 2015).

#### 4.7 Diabetes Tipo 2

Alguns estudos sugerem que a Diabetes Tipo 2 é um dos principais fatores etiológicos da DA. Esta patologia é caracterizada pela resistência aos efeitos da insulina, ou seja, as células musculares e adiposas não possuem a capacidade de utilizar a insulina, que promove a diminuição dos níveis de glicemia, facilitando a entrada de glicose nas células. Devido à resistência insulínica, os níveis de glicose na corrente sanguínea ficam desregulados, refletindo-se na saúde e bem-estar do paciente (Ramos-Rodriguez et al., 2015).

A disfunção cognitiva característica da DA está correlacionada com o comprometimento do metabolismo da glicose, dado que existe uma insuficiência relativamente ao fornecimento de glicose cerebral, refletindo um déficit de energia nas células cerebrais, resultando num comprometimento das faculdades cognitivas.(Z. Chen & Zhong, 2013)

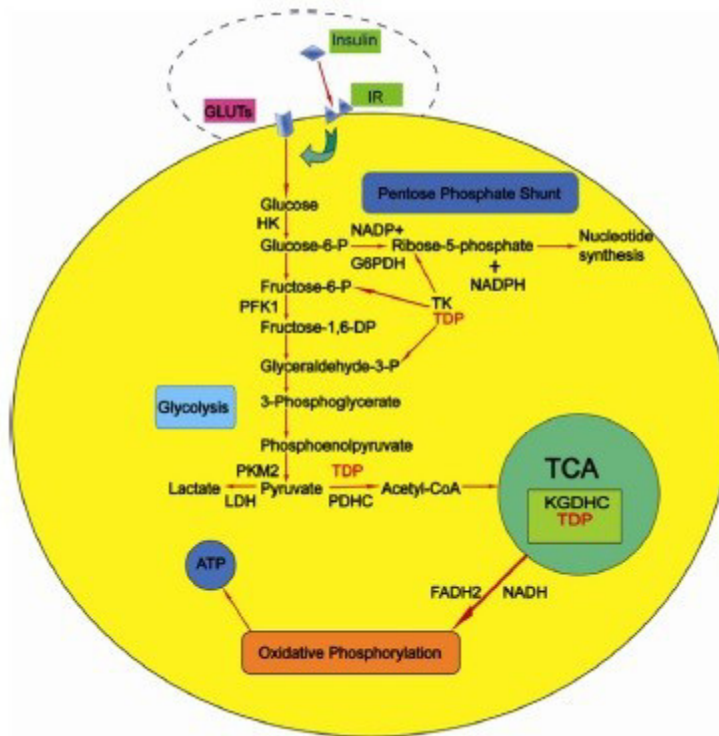


Figura 4 - Processo fisiológico do metabolismo da glicose. Adaptado de (Z. Chen & Zhong, 2013)

#### 4.8 *Stress* Oxidativo

Para que o organismo humano desempenhe adequadamente as suas funções é necessário haver estabilidade entre as defesas antioxidantes e a formação de radicais livres. (Milton & Sweeney, 2012) Quando isto não se verifica dá-se origem ao *stress* oxidativo devido à elevada formação de radicais livres, isto é, átomos ou moléculas constituídas por um ou mais eletrões desemparelhados (Huang, Zhang, & Chen, 2016).

Existem três mecanismos possíveis para que uma molécula orgânica forme um radical livre, ou seja, através da adição ou remoção de um eletrão ou através de clivagem hemolítica de uma ligação. Isto leva à formação de radicais livres com carga positiva, negativa ou neutra, sendo estes compostos caracterizados por serem bastante reativos e pouco estáveis. Estes compostos tendem a completar as suas orbitais através de outros eletrões presentes noutras moléculas, originando então o radical livre, levando a reações em cadeia que podem terminar por meio da intervenção de antioxidantes (Huang et al., 2016; Milton & Sweeney, 2012).

Quando os radicais livres estão presentes de uma forma não exagerada, são essenciais para o bom funcionamento celular. No entanto, quando isto não se verifica, ou seja, estes apresentam elevadas concentrações, vão interagir com lípidos, proteínas e ácidos nucleicos prejudicando o desempenho das células nervosas, provocando um aumento da permeabilidade vascular e edema (Z. Liu et al., 2015).

Têm-se verificado em alguns doentes que possuem esta demência certos distúrbios mitocondriais, o que pode dever-se ao facto da agressão efetuada pelos radicais livres, que se vão localizar na sua membrana interna, mais precisamente onde ocorre a produção de DNA mitocondrial. Esta lesão pode levar à indução de mutações e perda de informação, podendo provocar a destruição destes organelos. As células nervosas podem sofrer lesões devido a estas mutações no DNA mitocondrial, dado que a cadeia transportadora de eletrões mitocondrial é a fonte de energia essencial para estas desempenharem devidamente as suas funções (He et al., 2015).

O *stress* oxidativo é considerado um dos mais relevantes fatores etiológicos relativamente ao processo de envelhecimento dado que o cérebro é um dos órgãos mais

irrigados do organismo consumindo elevados valores de oxigénio, sendo este um dos maiores responsáveis pela produção de radicais livres, bem como o óxido nítrico (Huang et al., 2016).

O *stress* oxidativo em indivíduos com DA é influenciado pela proteína A $\beta$ . Esta influencia significativamente o desempenho mitocondrial, fazendo com que haja inibição da cadeia transportadora de eletrões, afetando a taxa respiratória, o que faz com que aumente a libertação de oxigénio. Isto pode dar origem a neurotoxicidade desencadeada pelos radicais livres, devido à interação da proteína A $\beta$  com metais de transição. Todo este processo leva à origem de depósitos intracelulares fibrilares aquando da peroxidação lipídica (Z. Liu et al., 2015).

A degeneração das células nervosas deve-se também à hiperfosforilação da proteína Tau, devido à ação da fosfatase e de proteínas quinases, levando a alterações estruturais da proteína (Z. Liu et al., 2015).

Resumidamente, verifica-se que o *stress* oxidativo nas pessoas com esta patologia é desenvolvido através do aumento da oxidação proteica, peroxidação lipídica, oxidação do DNA e mRNA e formação de compostos reativos de oxigénio (Z. Liu et al., 2015).

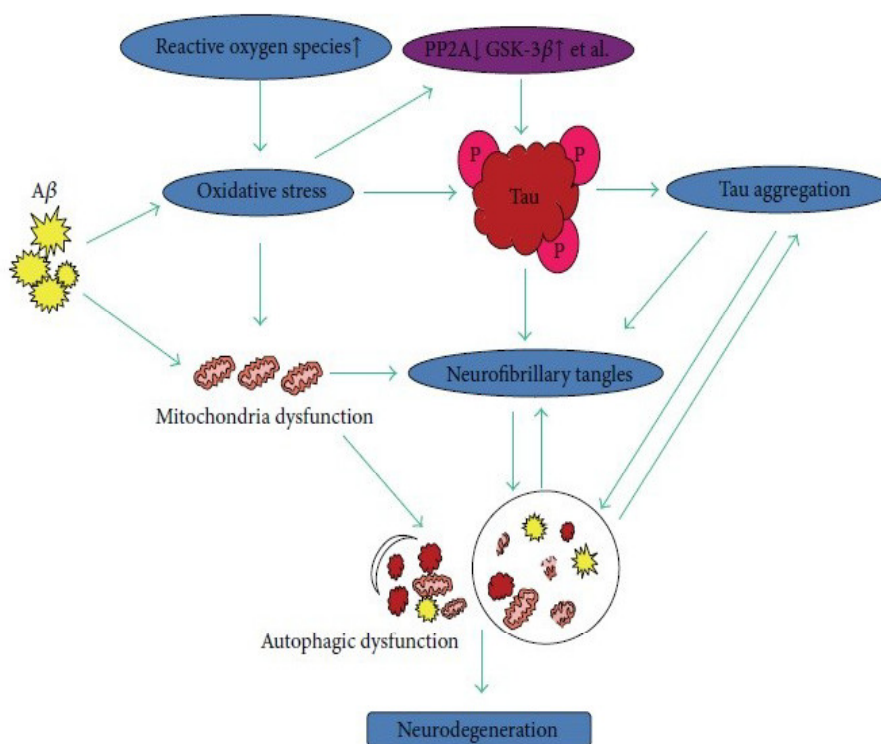


Figura 5 - Esquema que retrata vários processos que levam à neurodegeneração. Adaptado de (Z. Liu et al., 2015)

## **5. Incidência Demográfica**

Devido ao aumento da esperança média de vida em todo o mundo, a DA, que na sua grande maioria afeta pessoas idosas, mais precisamente com idade superior a sessenta e cinco anos é considerada uma epidemia do século XXI (W. Chen, Zhang, & Huang, 2016).

Esta doença afeta cerca de 35 milhões de pessoas à escala mundial e estima-se que em 2050 este número vai triplicar para 135,5 milhões de pessoas com demência, sendo a mais prevalente a DA (Langa, 2015).

Relativamente à incidência desta patologia na Europa, verifica-se uma percentagem de 5,05%, sendo que no Sul, em países como Espanha, Itália e Grécia o valor é de 6,88% e no Norte, ou seja, França e países baixos o valor é de 4,31%. Em relação ao impacto que esta doença tem em ambos os sexos também se observam algumas diferenças, em que nos homens o valor é de 3,31% e nas mulheres o valor é de 7,31% o que demonstra que há uma maior percentagem de mulheres afetadas com DA comparativamente ao sexo oposto (Szamocki, Flexer, Levin, Forchiasin, & Calvo, 2008).

No que diz respeito a Portugal também se verifica um aumento da longevidade à medida que os anos passam, sendo que 19,1% da população apresenta idade superior a sessenta e cinco anos. Assim sendo, o aumento das demências, mais precisamente a DA tem crescido de uma forma exponencial, atingindo valores de 5,91% onde 160287 pessoas com idade superior a sessenta anos sofrem de demência. Dado que a DA compreende cerca de 50-70% das demências, estima-se que o número de pessoas afetadas pela DA está entre os 80144 e 112201 indivíduos (Santana, Farinha, Freitas, Rodrigues, & Carvalho, 2015; Sobral & Paúl, 2013).

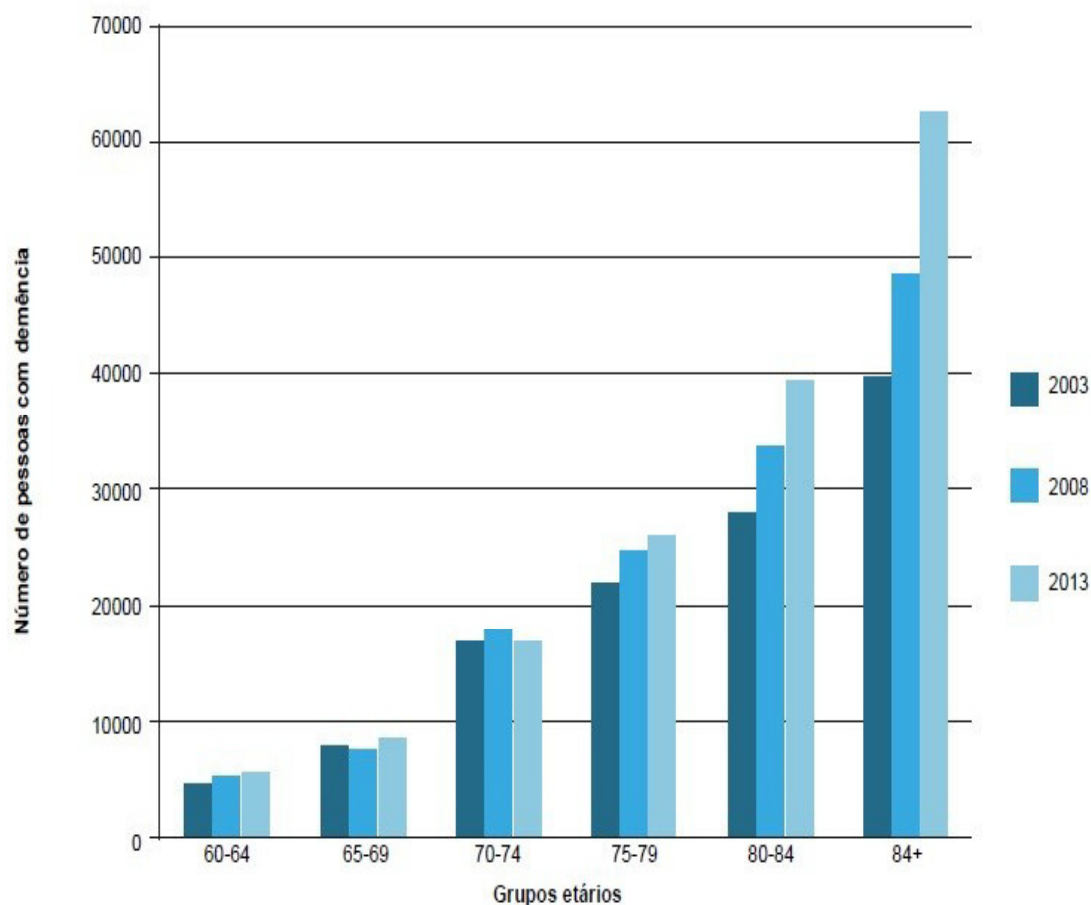


Figura 6 - Visão geral do número de indivíduos com demência em Portugal. Adaptado de (Santana et al., 2015)

No entanto, sabe-se que há diversos fatores de risco associados a esta patologia, como um baixo grau de escolaridade, doenças cardiovasculares e diabetes. Vários estudos indicam que nos países desenvolvidos tende a existir um decréscimo do número de pessoas com esta doença, dado os níveis crescentes de educação e o maior investimento em tratamentos das diversas patologias, muitas delas responsáveis pelo aparecimento da DA (Langa, 2015; Szamocki et al., 2008).

## 6. Prevenção

As medidas preventivas associadas à DA têm tido um grande enfoque na investigação, pois são várias as formas preventivas estudadas com o objetivo de prevenir ou mesmo retardar o desenvolvimento da doença (Berumen & Padilla, 2016).

Estes estudos são devidamente fundamentados, mas os seus resultados ainda não são muito precisos. Das medidas de prevenção da DA, destacam-se: exercício físico; exercícios de estimulação intelectual, alimentação adequada e depressão (Berumen & Padilla, 2016).

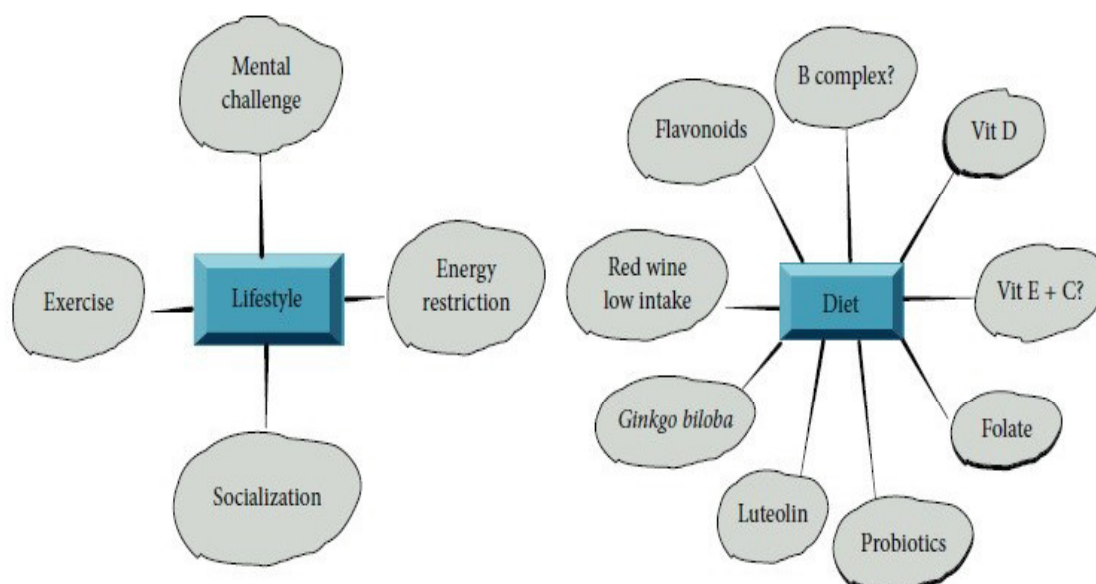


Figura 7 - Tratamentos não farmacológicos. Adaptado de (Berumen & Padilla, 2016)

### 6.1 Dieta

Uma alimentação adequada é essencial na prevenção de patologias relacionadas com o envelhecimento. Como referido anteriormente, existem diversos fatores de risco relacionados com a DA, tais como a obesidade, a hipertensão e a diabetes, sendo a dieta capaz de alterar significativamente estes fatores, tendo uma influência bastante positiva no que diz respeito ao aparecimento desta demência (Berumen & Padilla, 2016; Shakersain et al., 2016).

Algumas investigações relatam que os antioxidantes, ou seja, vitaminas E e C podem reduzir a degeneração das células nervosas, diminuindo a inflamação associada à mesma, dado que têm a função de neutralizar os radicais livres podendo haver regeneração das mesmas através do seu sistema antioxidante (Giraldo, Lloret, Fuchsberger, & Viña, 2014; Milton & Sweeney, 2012).

Como exemplo, verifica-se em diversos estudos que o consumo de romã, rica em vitamina C, bem como uma elevada presença de flavonoides na sua constituição representa um potente antioxidante, tendo também propriedades anti-inflamatórias (Braidly et al., 2016).

Com isto, verifica-se que este fruto apresenta grandes benefícios relativamente à degeneração das células nervosas (Braidly et al., 2016).

Observa-se então, que há uma relação na melhoria do funcionamento cerebral, mais precisamente ao nível da neurotransmissão e uma dieta rica em vegetais, frutos, cereais, azeite, peixe e vinho tinto, sendo todos estes alimentos aconselhados na prevenção desta doença devastadora (Berumen & Padilla, 2016).

As vitaminas que representam um maior efeito protetor no que diz respeito à prevenção da doença são as vitaminas B1, B12, B6, E, C, D e folatos (Berumen & Padilla, 2016).

Existe também uma correlação entre algumas especiarias e o défice cognitivo, nomeadamente o açafrão, com efeito antioxidante, prevenindo assim o *stress* oxidativo que é prejudicial ao cérebro (Ishrat et al., 2009).

A dieta mediterrânea tem sido alvo da prevenção desta demência, porque retrata uma diminuição da ingestão de ácidos gordos saturados, aumentando por sua vez a ingestão de ácidos gordos insaturados, bem como outros já anteriormente referidos como, frutas, legumes e peixe. Os ácidos gordos insaturados são bastante importantes no que diz respeito ao declínio cognitivo dado a sua ação antioxidante e anti-inflamatória (Panza et al., 2004; Petersson & Philippou, 2016; Yannakouli, Kontogianni, & Scarmeas, 2015).

Certos estudos referem a importância dos extratos de *Ginkgo biloba* de modo a precaver o declínio cognitivo, dado que este é benéfico no tratamento de défices de memória e problemas de concentração (Berumen & Padilla, 2016).

No entanto, estudos afirmam que estes métodos preventivos não são devidamente conclusivos gerando alguma controvérsia relativamente a estas dietas (Coley, Gallini, & Andrieu, 2015; Panza et al., 2004).

## **6.2 Exercícios de Estimulação Física e Cognitiva**

Como já foi referido anteriormente, a estimulação das capacidades intelectuais ao longo da vida é uma forma de proteção contra o desenvolvimento da DA dado que estes exercícios de estimulação fazem com que o cérebro desenvolva uma reserva neuronal capaz de prevenir esta demência. Mesmo que não seja a solução para não haver manifestação da mesma, os seus sintomas geralmente tendem a demonstrar-se mais tarde (Treves et al., 2016).

Mesmo depois da formação escolar é importante não deixar de lado atividades que estimulem o raciocínio e a memória, como ler, praticar jogos que sejam uma mais-valia para o desenvolvimento cognitivo, resolver problemas, transmitir conhecimentos aos que estão à sua volta. Tudo isto, são formas de não deixar que o cérebro fique precocemente vulnerável às agressões que esta doença acarreta (Ruthirakuhan et al., 2012).

Relativamente ao exercício físico, este é uma mais-valia no que toca à saúde e bem-estar do organismo humano. Várias investigações demonstram que mesmo aqueles que possuem uma doença crónica podem ter benefícios consideráveis devido à prática de atividade física, reduzindo bastante o risco de mortalidade (Lautenschlager, Cox, & Cyarto, 2012).

Verifica-se que o sedentarismo contribui de forma significativa para o aumento da mortalidade, sendo a causa de cerca de 5-10% da totalidade das mortes em todo o mundo (Lautenschlager et al., 2012).

Relativamente ao declínio cognitivo e demência, o exercício físico é de extrema importância, dado que este tem um grande impacto no que diz respeito ao desenvolvimento da atividade intelectual, representando uma forma de prevenção da

degeneração das células nervosas, podendo haver um decréscimo da formação de placas amiloides responsáveis pelo aparecimento da DA (Lautenschlager et al., 2012).

Para além disto, sendo a prática de atividade física de elevada importância no que se refere ao aparecimento de doenças cardiovasculares, hipertensão, obesidade, diabetes e outros fatores de risco da DA, não só pelo seu efeito preventivo como também pela sua capacidade de diminuir significativamente a progressão destas patologias. Isto vai ter um grande impacto no que diz respeito ao desenvolvimento desta demência dado que, alguns autores relatam que todos estes fatores de risco têm uma influência considerável relativamente ao desenvolvimento da DA (W. Chen et al., 2016).

O exercício físico é associado ao aumento do fluxo sanguíneo cerebral o que leva a efeitos benéficos particularmente no hipocampo dado que existe um aumento da neurogénese em diversas regiões do cérebro. A nível cerebral, os benefícios da circulação sanguínea são geralmente relacionados com a diminuição fisiopatológica relativamente ao mau funcionamento cerebrovascular e endotelial devido aos níveis elevados de óxido nítrico bem como a sua produção endotelial (W. Chen et al., 2016).

Através de um estudo sobre a influência do exercício físico na neurodegeneração efetuado em ratinhos conseguiu-se demonstrar que a estimulação física pode neutralizar a degeneração das células nervosas. O objetivo deste estudo foi submeter ratinhos que apresentavam deterioração neuronal a atividades físicas a longo prazo, de modo a verificar a ocorrência de efeitos satisfatórios relativamente ao desenvolvimento das capacidades cognitivas (Hüttenrauch et al., 2016).

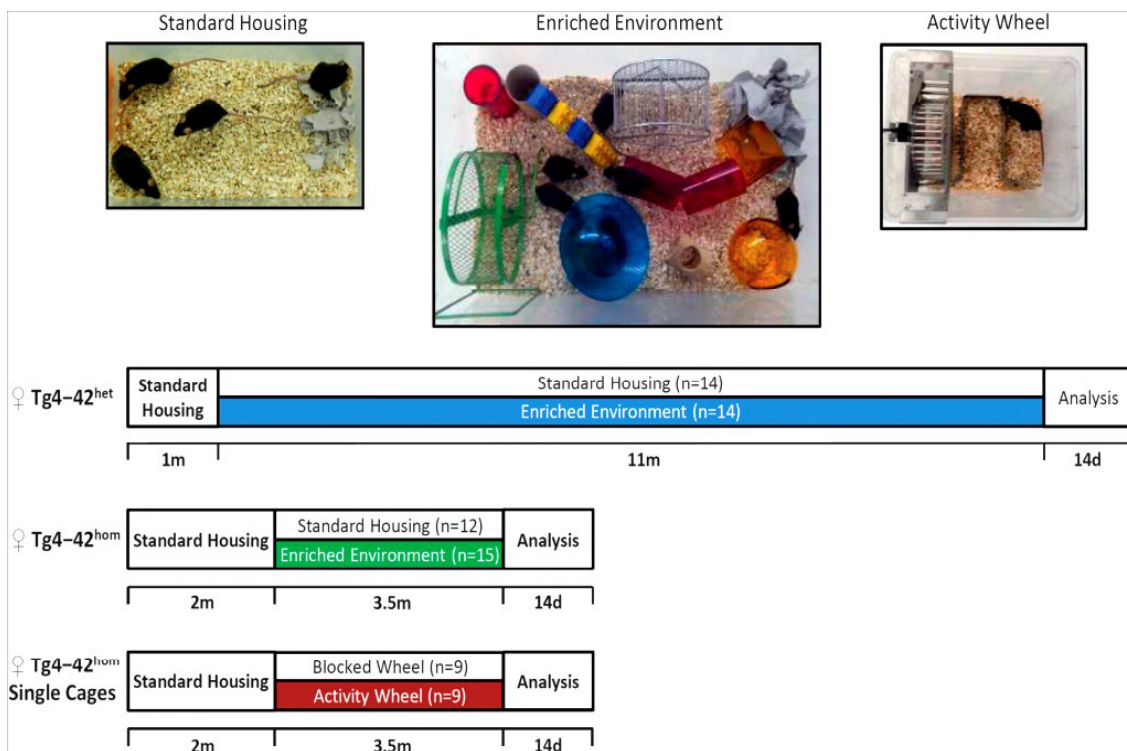


Figura 8 - Representação esquemática de um estudo em ratinhos relativamente à influência da atividade física no desenvolvimento cognitivo. Adaptado de (Hüttenrauch et al., 2016)

No entanto, mesmo com a demonstração de dados referentes a estudos que comparam a diminuição do declínio cognitivo com uma prática regular de exercício físico apresentarem resultados satisfatórios, não existem provas concretas de que este seja um método realmente eficiente no que se refere à diminuição da deterioração das células nervosas (Treves et al., 2016).

### 6.3 Depressão

A depressão é considerada por muitos investigadores um fator que predispõe ao desenvolvimento de demências, sendo etiologicamente relacionado com a DA (Yaffe, 2012).

Observa-se em alguns estudos que as pessoas de idade avançada que apresentam sintomas de depressão têm maior probabilidade de desenvolverem demência comparativamente a pessoas sem quaisquer indícios depressivos (Burke, Maramaldi, Cadet, & Kukull, 2016; Jung et al., 2015; Yaffe, 2012; Yun, Park, Kim, Kim, & Hong, 2015).

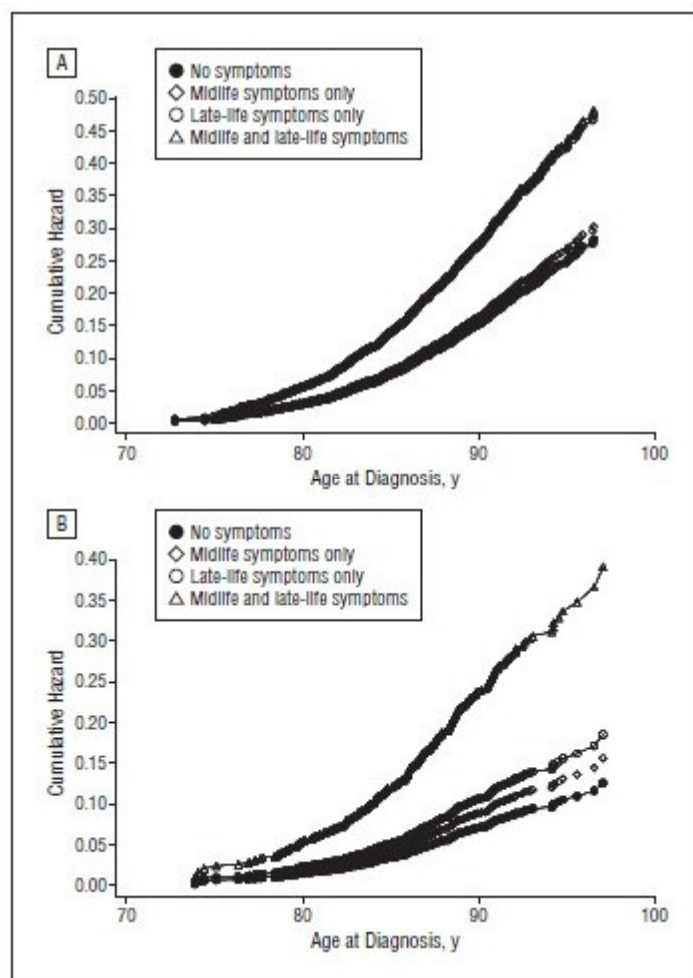


Figura 9 - Impacto da depressão na DA. Adaptado de: (Yaffe, 2012)

Certos investigadores correlacionam o aparecimento desta demência com estados depressivos porque estes provocam um aumento da produção de cortisol, o que representa um fator alarmante relativamente ao hipocampo, dado que a hipercortisolémia pode tornar as células nervosas na região do hipocampo mais suscetíveis a agressões tóxicas, levando à atrofia do mesmo (Butters et al., 2008).

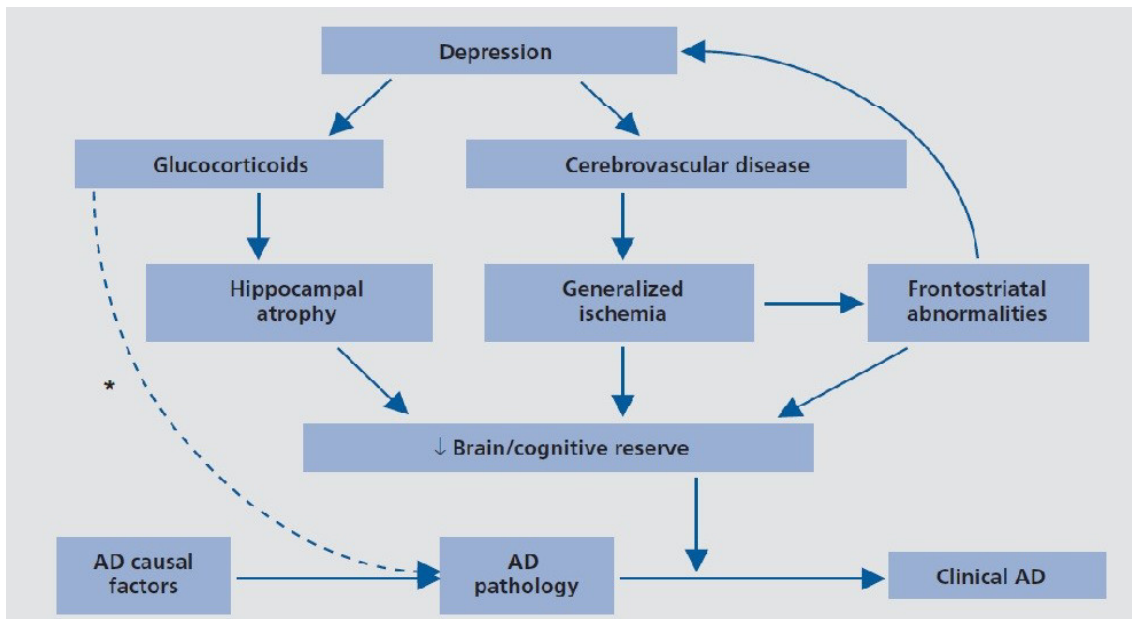


Figura 10 - Representação esquemática de mecanismos possíveis que originam o desenvolvimento de DA, devido a estados depressivos. Adaptado de (Butters et al., 2008)

Deste modo, é de extrema importância prevenir a depressão caso haja indícios do seu possível desenvolvimento para que esta não seja um fator agravante na manifestação de outras patologias, neste caso da DA. Quando já existe quadro clínico de depressão é importante haver um acompanhamento médico, de modo a não deixar que esta agrave. Assim, estando alerta para este facto, é mais fácil agir enquanto doente ou mesmo cuidador, dado que por vezes são os cuidadores que detetam o aparecimento de sintomas depressivos (Javaid, Brenton, Guo, & Cordeiro, 2016; Yaffe, 2012).



## **7. Cuidadores e sua Educação**

A DA para além de comprometer a qualidade de vida da pessoa afetada também tem um grande impacto na vida daqueles que a rodeiam, sendo normalmente os familiares mais próximos as maiores vítimas desta doença. Estes acabam por sofrer tanto ou mais do que aqueles que possuem esta patologia porque presenciam os sintomas neuropsiquiátricos tendo sempre a consciência que estes com o passar do tempo pioram, o que lhes causa uma sensação de impotência no que diz respeito à evolução da doença (Butcher et al., 2016; Storti, Quintino, Silva, Kusumota, & Marques, 2016).

Ser responsável por cuidar de uma pessoa que sofre com DA não é de todo uma tarefa fácil, verificando-se essencial a educação dos cuidadores face a esta demência bem como as fragilidades a ela associada. Muitas vezes o cuidador não está informado devidamente nem possui orientação de profissionais de saúde sob a forma de como lidar com a pessoa demente (Levy-Storms, Cherry, Lee, & Wolf, 2016).

Os enfermeiros são fundamentais no acompanhamento do doente, bem como na orientação do cuidador de modo a que este se sinta encorajado e aprenda como agir em situações de angústia. Este tem também o papel de informar quais são os apoios disponíveis a nível social para este tipo de demências (Levy-Storms et al., 2016; Storti et al., 2016).

O conhecimento por parte dos cuidadores é bastante importante para que todo este processo não se torne num pesadelo para ambos. O impacto que esta doença tem sob o cuidador é de tal forma desgastante que muitos apresentam quadro de depressão e alguma frustração (Mohamed et al., 2014).

Quando devidamente informados sobre a forma de interação com o doente, este pesadelo pode ser apaziguado, ou seja, educando a pessoa responsável por prestar cuidados ao indivíduo demente de forma a conceber um acompanhamento diário refletido na compreensão e fazendo com que este transmita tranquilidade ao mesmo, o que é bastante benéfico para a pessoa afetada com DA (Levy-Storms et al., 2016).



## **8. Diagnóstico**

Normalmente, o diagnóstico da DA faz-se quando o paciente apresenta um período considerável de défice de memória, geralmente superior a seis meses, manifestando dificuldades em efetuar as suas atividades diárias, bem como na interação com os que o rodeiam (Chu, 2012).

O défice de memória deve ser apresentado objetivamente recorrendo a testes neuropsicológicos, como por exemplo o MMSE (Mini-mental state examination). É importante também recorrer a outros focos de diagnóstico, entre os quais se destacam: observar-se duas ou mais áreas cognitivas afetadas; não haver manifestação de patologias a nível cerebral que afetem a memória e as atividades do quotidiano, bem como outras enfermidades a nível sistémico; manifestação da doença entre os quarenta e os noventa anos de idade; recorrer à TAC ou à MR de modo a evidenciar a atrofia cerebral sem presença de lesões orgânicas consideráveis, bem como a inexistência de patologia metabólica (Chu, 2012).

Atualmente, esta patologia também pode ser diagnosticada através da análise de alterações funcionais e estruturais a nível cerebral evidenciadas pela fusão de imagens multiespectrais (Bhateja et al., 2016).

Segundo um estudo que retrata um caso clínico de um indivíduo com setenta anos de idade, com défice cognitivo há cerca de nove meses, em que o seu diagnóstico é efetuado posteriormente a esse período, observam-se os resultados dos vários testes efetuados. Nas imagens pode-se observar as regiões do cérebro afetadas pela DA. A imagem (a) reflete uma extensão a nível dos sulcos hemisféricos através do MR. Na imagem (b) observa-se que o hemisfério esquerdo contém lesões de maior dimensão comparativamente ao hemisfério direito, segundo o PET-FDG. Através da técnica de fusão de imagem, onde se destacam as informações devido às cores replicadas na imagem fundida (c), é possível haver uma análise mais precisa, facilitando o diagnóstico (Bhateja et al., 2016).

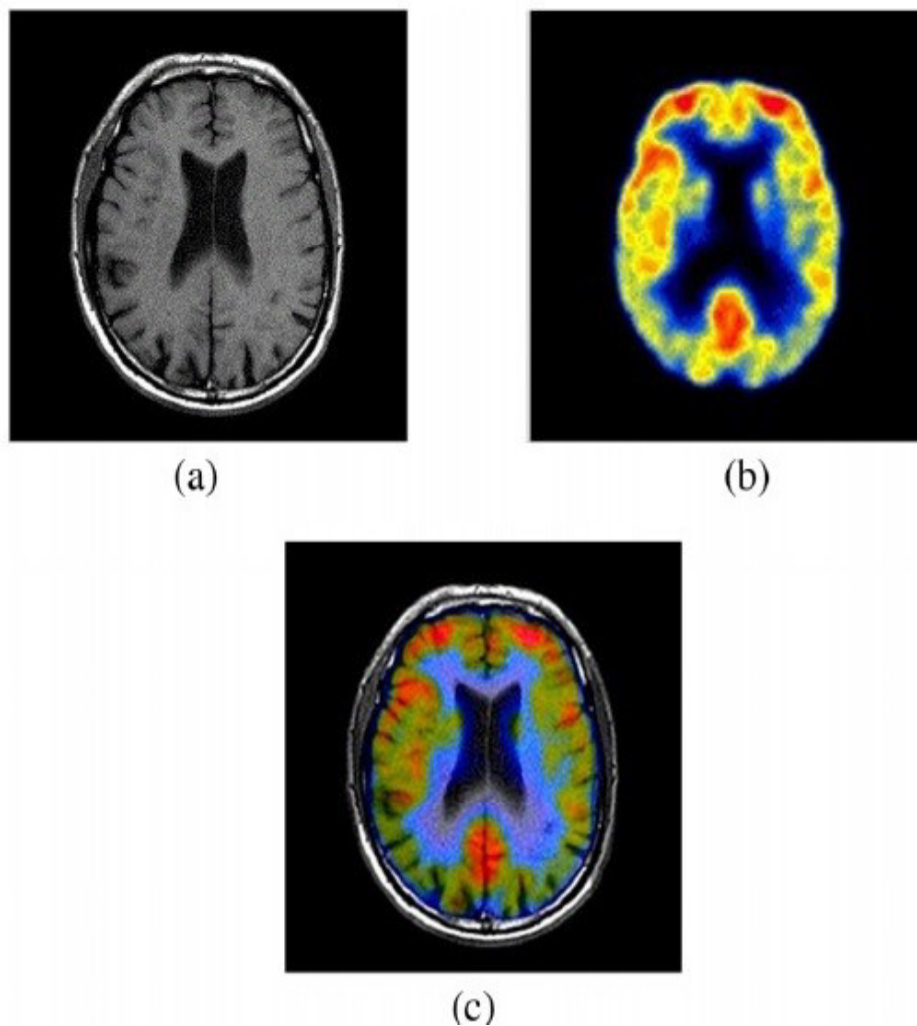


Figura 11 - Representação ilustrativa de métodos de diagnóstico. (a) MR; (b) PET-FDG; (c) Fusão de Imagem. Adaptado de (Bhateja et al., 2016)

Para além disto, é importante obter dados anteriores do paciente sobre as suas dificuldades cognitivas de maneira a avaliar a memória, linguagem e atividades diárias relacionadas com o funcionamento cerebral. Estas informações podem ser fornecidas pelos cuidadores, sendo estes uma peça fundamental tanto no tratamento como no diagnóstico da doença (Javaid et al., 2016).

Não existe um diagnóstico ideal para a DA e por vezes, esta não é detetada atempadamente, sendo diagnosticada quando já existem danos irreversíveis (Z. Chen & Zhong, 2013).

Este problema tem causado alguma frustração por parte dos investigadores, tanto na terapia como no seu diagnóstico, o que se traduz dando maior relevância aos sintomas iniciais da doença, com o objetivo de desenvolver estratégias em ambos os sectores acima mencionados. Referente ao diagnóstico pretende-se encontrar um biomarcador de diagnóstico ideal (Z. Chen & Zhong, 2013; Talwar et al., 2015).

Presentemente, o diagnóstico baseia-se maioritariamente nos sintomas clínicos e em testes neuropsicológicos. Os testes de biomarcadores existentes podem ser distinguidos em três diferentes grupos dos quais se destacam a deteção e análise PiB-PET cerebral que transmite um deficiente metabolismo amiloide em cérebros afetados com esta patologia; Ressonância Magnética que reflete a existência de neurodegeneração e por fim FDG-PET que avalia a metabolização de glicose no cérebro (Bhateja et al., 2016; Z. Chen & Zhong, 2013)

No entanto, estes testes não são atualmente os mais aconselhados no que diz respeito ao diagnóstico de rotina dado que existem algumas limitações comparativamente aos testes de biomarcadores ideais. Idealmente, não devem ser invasivos, não apresentar somente características fundamentais fisiopatológicas, deve ser o mais credível possível, de fácil execução e de baixo custo (Z. Chen & Zhong, 2013).

Os testes de biomarcadores atuais apresentam elevado custo, são invasivos e difíceis de executar. Tudo isto limita a aplicação destes testes e faz com que haja necessidade de produzir novos e mais adequados (Z. Chen & Zhong, 2013).



## **9. Tratamento Convencional**

### **9.1 Inibidores da Colinesterase**

Os inibidores da colinesterase, presentemente são considerados tratamento de primeira linha relativamente à DA. Isto deve-se ao facto destes demonstrarem em diversos estudos que são eficazes, promovendo um alívio dos sintomas cognitivos (Yiannopoulou & Papageorgiou, 2013).

Na DA há uma deterioração dos neurónios colinérgicos, o que por sua vez faz com que haja uma diminuição do neurotransmissor Acetilcolina (Ach). Este neurotransmissor é formado na região terminal dos neurónios, estando armazenado nas vesículas pré-sinápticas e sendo posteriormente libertado para a fenda sináptica devido à ação do impulso nervoso. O mesmo é responsável pela transmissão de informação para o neurónio pós-sináptico através da sua ligação aos recetores pós-sinápticos, estando este diretamente envolvido nas funções cognitivas. De modo a controlar a quantidade de Ach existente na fenda sináptica, há a intervenção da enzima Acetilcolinesterase, que vai atuar de modo a evitar excessos deste neurotransmissor na fenda sináptica, fazendo com que haja um processo de hidrólise, alterando a estrutura deste neurotransmissor que é posteriormente reabsorvido pela região terminal do axónio pré-sináptico e novamente convertido em Ach, ficando apto para desempenhar novamente as suas funções (Moreira et al., 2017; Sun, 2012; Yiannopoulou & Papageorgiou, 2013).

Dado que, na presença da DA existe uma diminuição deste neurotransmissor, a utilização de fármacos inibidores da acetilcolinesterase tem um impacto positivo relativamente à diminuição dos sintomas desta demência, não sendo a cura desta patologia, mas fazendo com que esta se manifeste de forma mais lenta. Isto verifica-se dado a inibição desta enzima, o que faz com que haja um decréscimo no que diz respeito à degradação da Ach, aumentando a sua concentração na fenda sináptica, permitindo a comunicação entre os neurónios (Nygaard, 2013; Sun, 2012).

Os fármacos inibidores da colinesterase disponíveis para o tratamento da DA inicial ou moderada são: Donepezilo, Galantamina e Rivastigmina. Estes fármacos têm demonstrado resultados positivos em diversos ensaios clínicos relativamente à melhoria das funções cognitivas na generalidade das pessoas com DA inicial a moderada, não havendo diferenças consideráveis no que diz respeito à eficácia dos três fármacos (Gawel et al., 2016; Ponnayyan Sulochana, Sharma, Mullangi, & Sukumaran, 2014).

O primeiro inibidor da colinesterase a ser aprovado para o tratamento desta demência foi a tetra-hidro-amino-acridina (Tacrina), atingindo o mercado em 1993. Este fármaco apresenta inibição reversível relativamente à acetil e à butiril colinesterase. Deixou de ser prescrito devido aos seus efeitos adversos e à sua elevada toxicidade hepática (Cacabelos, 2007; Kračmarová, Drtinová, & Pohanka, 2015).

Desde 1996, Donepezilo, inibidor da colinesterase derivado da piperidina que inibe reversivelmente a acetil colinesterase, foi aprovado para o tratamento desta enfermidade, tornando-se um fármaco essencial para a maioria dos doentes atingidos por esta patologia (Cacabelos, 2007).

Comparativamente à tacrina, este fármaco apresenta um tempo de semi-vida mais elevado, bem como menores efeitos adversos, o que faz com que os pacientes manifestem maior tolerabilidade a este inibidor da colinesterase. Os efeitos adversos que se destacam são, náuseas, vômitos, diarreia, tonturas, anorexia, fadiga, espasmos musculares e agitação, sendo estas manifestações dose dependentes. No entanto, mesmo com estes efeitos indesejados, este fármaco é considerado em diversos estudos, um fármaco seguro (Cacabelos, 2007).

Alguns anos depois, foram introduzidas no mercado a Galantamina e a Rivastigmina, ambos também inibidores da colinesterase, sendo a Galantamina um alcalóide derivado do fenantreno, inibindo reversivelmente tanto a acetil como a butiril colinesterase. Referente à Rivastigmina, esta é derivada de carbamatos, inibindo pseudo-irreversivelmente tanto a acetil como a butiril colinesterase (Cacabelos, 2007; Sun, 2012).

A Rivastigmina apresenta um tempo de semi-vida de aproximadamente uma hora quando administrada via oral, o que significa que é rapidamente metabolizada. Diversos estudos destacam que este fármaco é minimamente afetado pela isoenzima do citocromo P450, o que diminui significativamente as interações medicamentosas (Sun, 2012).

Este é o único inibidor da colinesterase que possui uma diferente forma farmacêutica, ou seja, apresenta-se como adesivo transdérmico. Este adesivo manifesta benefícios significativos comparativamente à medicação por via oral, aumentando a tolerância dos doentes a este fármaco e por sua vez favorece uma crescente adesão à

terapêutica por parte destes pacientes (Adler, Mueller, & Articus, 2014; Ferris, Karantzoulis, Somogyi, & Meng, 2013).

Vários estudos referem a importância deste ponto no que diz respeito ao tratamento desta patologia, referindo que muitos pacientes manifestam algum desagrado relativamente à terapêutica oral devido à sua baixa tolerabilidade. Isto pode ser um fator agravante para a progressão da doença dado que, a qualidade de vida do paciente pode ser afetada. Para contornar este problema pode recorrer-se aos adesivos transdérmicos, pois estes podem reduzir os efeitos colaterais associados a estes fármacos, havendo uma melhoria tanto a nível da qualidade de vida dos pacientes como na redução dos sintomas cognitivos associados à DA (Ferris et al., 2013; Spalletta et al., 2014).

Referente à Galantamina, este fármaco é tão eficaz quanto o Donepezilo. Num estudo em que se verificou uma alteração relativamente ao inibidor da colinesterase, ou seja, substituição de Donepezilo para Galantamina, observa-se que este último é eficaz no que diz respeito a melhorias no comprometimento cognitivo, sendo viável a troca de fármacos caso haja alguma intolerância a Donepezilo, dado que os efeitos de ambos são semelhantes (Hwang, Ahn, Kim, & Kim, 2016).

Tabela 1- Inibidores da Acetilcolinesterase e suas propriedades farmacológicas. Adaptado de (Cacabelos, 2007)

Properties	Tacrine	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine
Class	Aminoacridine	Piperidine	Carbamate	Tertiary alkaloid
AChE inhibition	Reversible	Reversible	Pseudo-irreversible	Reversible
	Noncompetitive	Noncompetitive	Noncompetitive	Competitive
Dose (mg/day)	80-160	5-10	6-12	16-24
Duration	Short-acting	Short-acting	Intermediate-acting	Short-acting
Brain AChE selectivity	125	33	42,000	3,900
IC50 (nmol/L)				
Serum BuChE selectivity	7.2	988	54,000	18,600
IC50 (nmol/L)				
BuChE/AChE selectivity	0.06	30	1.3	4.8
Cmax (µg/L)	5.1 (10 mg) 20.7 (20 mg) 33.9 (30 mg)	7.2 (5 mg) 25.6 (10 mg)	5.07 (2 mg x 2) 14.1 (6 mg x 2)	42 (12 mg x 2) 137 (16 mg x 2)
Tmax (h)	1-2	3-5	0.5-2	0.9-2
AUC (µg/L/h)	2-4	539	15.4 (3 mg x 2) 55.9 (6 mg x 2)	1.1
T1/2 (h)	1.3	50-80	0.6-2	7-8
Bioavailability (%)	17-37	100	35-40	100
Protein binding (%)	55	96	40	18
Clearance (L/h/kg)	2.42	0.13	1.5 (6 mg bid)	0.34
Vd (L/kg)	3.5-7	14	1.8-2.7	2.64
Cytochrome P450	CYP1A2	CYP2D6	Carbomoylation	CYP2D6
Metabolism	CYP2D6	CYP3A4		CYP3A4
Active metabolites	1-hydroxy-tacrine	6-O-desmethyldonepezil	NAP 226-90	Sanguinine
Urine excretion (%)	<3	17	Metabolite	50
Efficacy	4.0-5.3 vs 0.8-2.8	2.8-4.6 vs 0.7-1.2	1.9-4.9 vs 0.7-1.2	3.1-3.9 vs 1.73
ADAS-Cog vs Placebo				
Adverse effects				
Nausea	3+	3+	3+	2+
Vomiting	2+	2+	2+	2+
Diarrhea	2+	2+	2+	1+
Dizziness	2+	1+	2+	1+
Headache	1+	0	1+	0
Abdominal pain	1+	0	1+	0
Anorexia	2+	1+	1+	0
Bradycardia	0	0	0	0
Fatigue	0	1+	1+	1+
Muscle clamps	0	1+	0	0
Agitation	2+	1+	0	1+
Dyscrasia	0	0	0	0
Liver dysfunction	3+	0	0	0

## 9.2 Antagonista N-metilo-d-aspartato

Presentemente, a Memantina é único antagonista NMDA aprovado para o tratamento da DA moderada a grave (Majláth, Török, Toldi, & Vécsei, 2016). Este fármaco atua sobre a neurotransmissão glutamérgica, regulando a atividade do glutamato, neurotransmissor excitatório cerebral que desempenha um papel importante referente ao processo de aprendizagem e memória. Isto acontece devido à ação protetiva da Memantina relativamente ao excesso deste neurotransmissor na fenda sináptica, evitando uma entrada excessiva de cálcio no neurónio pós-sináptico. Na DA devido à elevada concentração de glutamato ocorre a degeneração das células nervosas, sendo a função deste fármaco estabilizar os sintomas associados a esta demência retardando a progressão da mesma (J. Ma, Mufti, & Stan Leung, 2015).

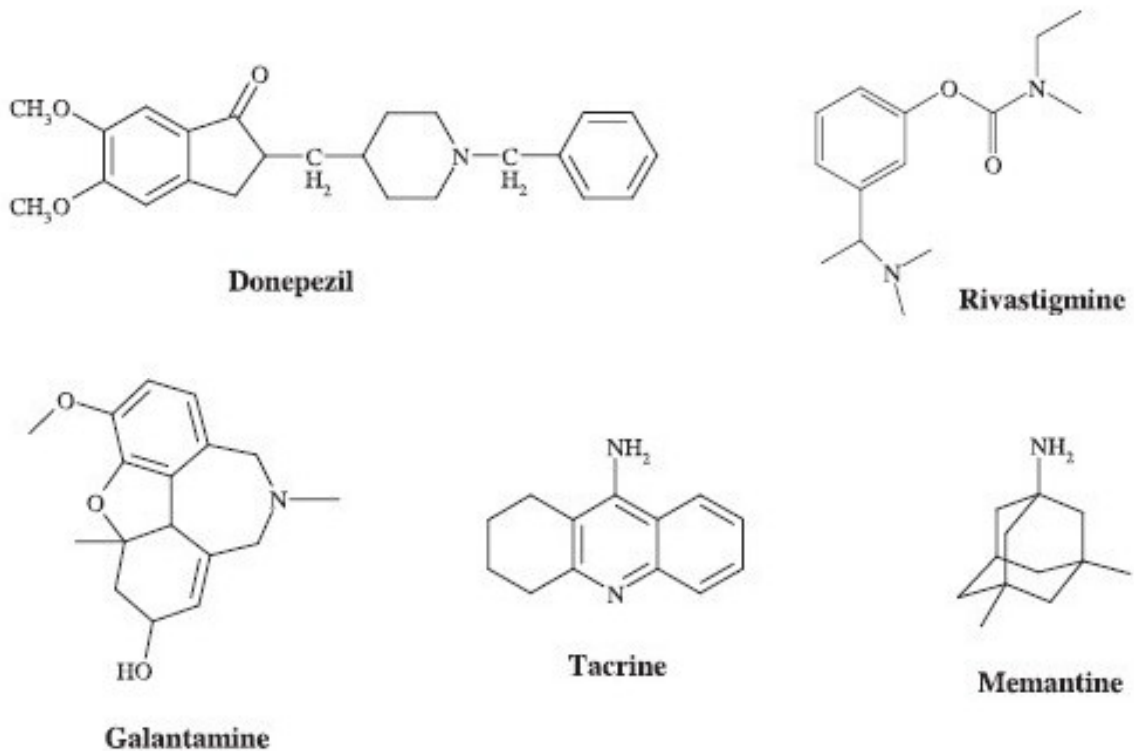


Figura 12 - Representação estrutural do Donepezilo, da Rivastigmina, da Galantamina e da Memantina. Adaptado de (Ponnayyan Sulochana et al., 2014)



## **10. Novas abordagens terapêuticas**

Como já anteriormente referido, a DA tem sido motivo de diversos estudos, desde 1906. Mesmo assim, ainda existe um grande impasse relativamente aos seus fatores etiológicos, bem como às técnicas de diagnóstico e desenvolvimento de um tratamento eficaz de forma a combater esta enfermidade que com o passar dos anos tem tido um crescimento exponencial (Z. Chen & Zhong, 2013).

A terapêutica já existente, como a Tacrina, o Donepezilo, a Rivastigmina, a Galantamina e a Memantina apesar de ter efeitos significativos na progressão da doença, fazendo com que haja uma redução dos sintomas cognitivos, vai perdendo a sua eficácia à medida que a doença se desenvolve. Com isto, este tratamento alivia os sintomas associados a esta demência, mas não consegue travar a degeneração das células nervosas. Assim sendo, é necessário investir no desenvolvimento de novas terapêuticas de modo a conseguir inverter esta situação, que há tantos anos preocupa diversos investigadores (Kračmarová et al., 2015).

Deste modo, alguns cientistas apoiam que o tratamento deve ser direcionado para cada fase que esta doença apresenta, sendo esta uma prioridade deste estudo (Z. Chen & Zhong, 2013).

Na fase inicial da DA destaca-se a importância de converter a resistência à insulina, caracterizada por um dos principais fatores etiológicos desta patologia, a diabetes tipo 2. Na fase de pré-demência é de extrema importância fazer com que a progressão da degeneração neuronal seja interrompida, através da combinação de diversos fármacos com ação preventiva e possivelmente curativa. Referente à fase de demência, é necessário desenvolver fármacos que incidam no tratamento de mecanismos patogénicos característicos desta enfermidade (Z. Chen & Zhong, 2013).

Inicialmente, é necessário desenvolver medicamentos eficazes que afetem o metabolismo da glicose, sendo estes administrados na primeira fase da doença. Seguidamente, através da combinação de fármacos contendo tiamina, juntamente com inibidores da colinesterase têm-se obtido resultados positivos em diversos estudos relativamente a melhorias cognitivas em pacientes com DA (Z. Chen & Zhong, 2013).

Uma baixa concentração de tiamina no cérebro causa vários efeitos prejudiciais ao correto funcionamento cerebral, dos quais se destacam o stress oxidativo,

neuroinflamação e degeneração dos neurónios, característicos da DA (D. Liu, Ke, & Luo, 2016).

Alguns investigadores afirmam que a combinação de sulbutiamina e inibidores da colinesterase transparece melhoria considerável em pacientes com deterioração neuronal em fase inicial, bem como a administração de fursultiamina, um derivado da tiamina, demonstra benefícios relativamente à atividade cognitiva. Outro estudo referente à ação da benfotiamina afirma que esta apresenta mais vantagens comparativamente à fursultiamina, através da análise efetuada em ratinhos em que estes apresentaram melhoria significativa na disfunção cognitiva, havendo um decréscimo do número de placas amiloides e redução de depósitos intracelulares fibrilares, formados pela ação da proteína Tau (Z. Chen & Zhong, 2013; Pan et al., 2010).

No entanto, mesmo havendo estudos que demonstram que a tiamina tem efeitos benéficos no que diz respeito ao tratamento da DA, outros mostram-se contraditórios, afirmando que esta nova abordagem terapêutica não revela melhora significativa relativamente à progressão da DA (Z. Chen & Zhong, 2013; Nolan, Black, Sheu, Langberg, & Blass, 1991).

Relativamente aos fármacos utilizados para converter a resistência à insulina, destacam-se: a Rosiglitazona, antidiabético oral agonista altamente seletivo dos recetores nucleares encontrados em tecidos com sensibilidade à insulina, tais como, o tecido adiposo, músculo-esquelético e fígado. Este fármaco regula os níveis de glicemia, fazendo com que haja uma diminuição da concentração da glucose na corrente sanguínea. Num estudo efetuado com o objetivo de detetar o efeito deste fármaco relativamente à aprendizagem e memória em ratinhos com diabetes mellitus (DM) verificou-se que rosiglitazona teve um impacto positivo no que diz respeito a melhorias na atividade cognitiva (Z. Chen & Zhong, 2013; L. Ma et al., 2015).

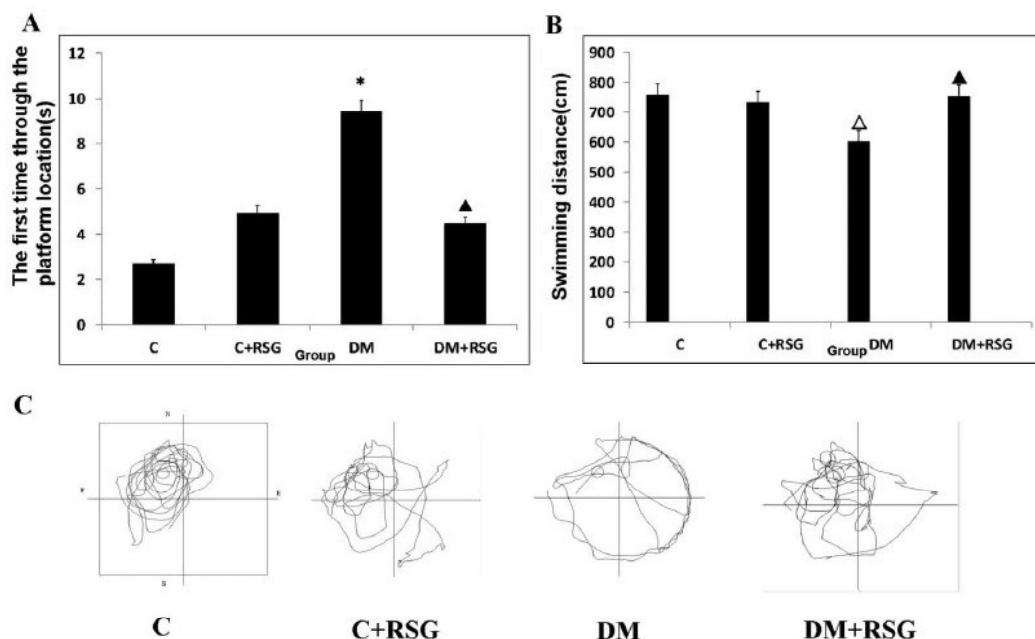


Figura 13 - Impacto da Rosiglitazona no desenvolvimento cognitivo. Adaptado de (L. Ma et al., 2015)

Outra terapêutica disponível para esse fim é a insulina administrada através da cavidade nasal. Esta alternativa terapêutica é apoiada por vários investigadores dado que apresenta uma melhoria significativa relativamente ao desempenho cognitivo, havendo um aumento da concentração e memória, sem manifestação de efeitos adversos. Destaca-se também como ponto positivo o fato deste ser um método não invasivo. Com isto, verifica-se que esta pode ser uma potencial terapêutica para o tratamento desta enfermidade (Z. Chen & Zhong, 2013).

### 10.1 Terapêutica combinada

Alguns estudos mostraram benefícios consideráveis na associação de memantina e inibidores da colinesterase relatando uma redução das placas amiloides produzidas pela proteína A $\beta$ . No entanto, outros investigadores vêm contrariar esta hipótese de associação de fármacos, evidenciando alguns efeitos colaterais, bem como, diminuição da sua eficácia devido a efeitos sinérgicos associados a toxicidade cumulativa (Z. Chen & Zhong, 2013).



Relativamente aos ensaios clínicos realizados para a fase III, destacam-se vinte e quatro terapêuticas em desenvolvimento, em que sete destes tratamentos incidem na neurotransmissão, com o objetivo de diminuir os sintomas cognitivos ou neuropsiquiátricos. As restantes terapêuticas têm incidência na proteína A $\beta$ , de modo a evitar que a acumulação desta proteína leve à formação de placas senis. A imunoterapia apresenta um papel promissor no que diz respeito a este processo responsável pela neurodegeneração, devido à estimulação do sistema imunológico para que estas placas não se formem, através da formação de anticorpos capazes de degradarem as mesmas. Destacam-se também quatro fármacos com ação inibitória da enzima de clivagem da proteína precursora amiloide (BACE). Estes inibidores vão atuar através do bloqueio da enzima  $\beta$ -secretase, responsável pela produção da proteína A $\beta$ . Na figura 15 está representado o seu mecanismo de ação (Cummings, Morstorf, et al., 2016; Vassar, 2014; Wisniewski & Goni, 2015).

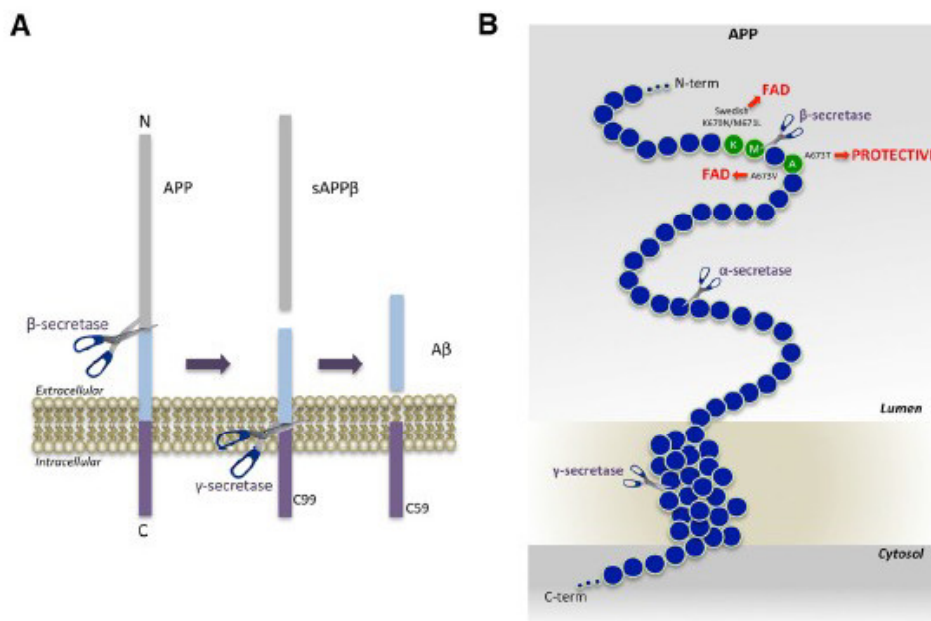


Figura 15 - Representação esquemática do mecanismo de ação dos inibidores BACE. Adaptado de (Vassar, 2014)

Verifica-se então que os tratamentos desenvolvidos para a fase III na sua grande maioria estão direcionados para a proteína A $\beta$ , destacando-se apenas um que recai sobre a proteína *tau* (Cummings, Morstorf, et al., 2016).

Referente à fase II, observam-se quarenta e cinco novas abordagens terapêuticas em desenvolvimento. Como na fase III, esta fase também abrange diferentes mecanismos de ação que incidem na proteína A $\beta$ , representando cerca de 43% de todos os fármacos estudados nesta fase. Estão presentes imunoterapias e outros mecanismos de ação que visam a proteção da atividade neuronal, seis fármacos são caracterizados por abordarem dificuldades a nível metabólico, havendo a presença de uma terapêutica que incide a nível da proteína *tau*, denominada Methylene Blue (MB). Esta abordagem terapêutica para além de ter influência relativamente à proteína *tau*, reduzindo a formação de depósitos intracelulares fibrilares, também apresenta propriedades antioxidantes. Num estudo em que se testou a eficácia desta terapêutica em ratinhos, verificou-se que MB apresenta efeitos benéficos a nível cerebral, sendo um tratamento promissor para a DA. Os ratinhos apresentaram melhorias consideráveis no que diz respeito à memória e aprendizagem, verificando-se uma redução significativa na deposição intracelular fibrilar, responsável pela proteína *tau* (Cummings, Morstorf, et al., 2016; Stack et al., 2014).

Na fase I encontram-se em estudo vinte e quatro terapêuticas também abrangidas por mecanismos anti-amiloides, onde se destacam imunoterapias, terapêuticas com ação neuroprotetora, destacando também dois ensaios referentes à proteína *tau*. Como referido anteriormente a insulina intranasal representa um tratamento promissor relativamente à DA, estando esta presente nos ensaios clínicos efetuados a nível mundial (Cummings, Morstorf, et al., 2016).

Em anexo, estão indicados os ensaios clínicos referentes às fases III, II e I bem como os seus respetivos mecanismos de ação, na tabela 2, 3 e 4, respetivamente.

Nesta pesquisa, é notório que o desenvolvimento de novas terapêuticas para travar a degeneração das células nervosas ainda está pouco extensivo. Na fase I, as terapêuticas em estudo são pouco abundantes, o que transmite alguma preocupação dado que as fases seguintes estão dependentes desta para se poderem desenvolver e apresentarem resultados consistentes (Cummings, Morstorf, et al., 2016).

Estes números reduzidos devem-se às baixas taxas de sucesso apresentadas pelas terapêuticas desenvolvidas com o intuito de tratar esta demência. Isto leva a um decréscimo no investimento efetuado por várias indústrias farmacêuticas nesta área, daí

o número reduzido de fármacos em desenvolvimento (Cummings, Aisen, et al., 2016; Cummings, Morstorf, et al., 2016).



## 11. Conclusão

Com o decorrer dos anos a esperança média de vida tem aumentado exponencialmente, o que leva a uma maior prevalência de demências em todo o mundo. Isto deve-se ao facto de estarmos perante um crescente desenvolvimento a nível científico, bem como um avanço das tecnologias, que fazem com que diversas patologias sejam diagnosticadas precocemente, havendo possibilidade de tratamento ou até mesmo da cura.

A DA é considerada a causa mais comum de demência e a maioria dos fármacos desenvolvidos incide na redução sintomatológica, retardando os efeitos associados a esta demência.

Diversos investigadores realçam a importância de identificar possíveis fatores etiológicos associados ao aparecimento desta patologia. São várias as causas destacadas ao longo destes anos de pesquisa com o objetivo de haver uma melhor compreensão no que diz respeito ao desenvolvimento desta demência. Deste modo, é possível desenvolver estratégias preventivas ou mesmo representar uma mais-valia relativamente ao progresso de terapêuticas promissoras.

Esta patologia é caracterizada pela presença de placas senis e pela formação de depósitos intracelulares fibrilares, devidos à acumulação da A $\beta$  e proteína *tau*, respetivamente.

Na pesquisa efetuada referente a novas abordagens terapêuticas para a DA verifica-se que é de extrema importância desenvolver terapêuticas para cada fase da doença, dado que o sucesso dos tratamentos em fases mais tardias estão dependentes daqueles que incidem no tratamento inicial da DA.

Atualmente, observa-se um número reduzido de ensaios clínicos a nível mundial que visam o tratamento desta demência, comparativamente com outras enfermidades, por exemplo na área oncológica, onde o número de terapêuticas em desenvolvimento é bastante mais elevado. Isto acontece devido ao facto dos ensaios efetuados para o tratamento da DA transparecerem uma elevada percentagem de insucesso, o que por sua vez leva a que as indústrias farmacêuticas não invistam nestes ensaios. Para que esta situação seja revertida é essencial persuadir estas empresas a investirem em novos estudos que visam o tratamento desta enfermidade.



## 12. Bibliografia

- Adams, M. L., & Grandpre, J. (2016). Dose–response gradients between a composite measure of six risk factors and cognitive decline and cardiovascular disease. *Preventive Medicine, 91*, 329–334. doi:10.1016/j.ypmed.2016.09.004
- Adler, G., Mueller, B., & Articus, K. (2014). 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, 68*(4), 465–470. doi:10.1111/ijcp.12374
- Aggarwal, N. T., Shah, R. C., & Bennett, D. A. (2015). Alzheimer’s disease: Unique markers for diagnosis & new treatment modalities. *Indian Journal of Medical Research, 142*(October), 369–382. doi:10.4103/0971-5916.169193
- Berumen, L. C., & Padilla, K. (2016). Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer ’ s Disease. *BioMed Research International, 2016*(2), 1–18.
- Bhateja, V., Moin, A., Srivastava, A., Bao, L. N., Lay-Ekuakille, A., & Le, D.-N. (2016). Multispectral medical image fusion in Contourlet domain for computer based diagnosis of Alzheimer’s disease. *Review of Scientific Instruments, 87*(7), 1–9. doi:10.1063/1.4959559
- Braidy, N., Essa, M. M., Poljak, A., & Selvaraju, S. (2016). Consumption of pomegranates improves synaptic function in a transgenic mice model of alzheimer ’ s disease. *Oncotarget, 1*–16.
- Burke, S. L., Maramaldi, P., Cadet, T., & Kukull, W. (2016). Associations between depression, sleep disturbance, and apolipoprotein E in the development of Alzheimer’s disease: dementia. *International Psychogeriatrics / IPA, 1*–16. doi:10.1017/S1041610216000405
- Butcher, H. K., Gordon, J. K., Ko, J. W., Perkhounkova, Y., Cho, J. Y., Rinner, A., & Lutgendorf, S. (2016). Finding Meaning in Written Emotional Expression by Family Caregivers of Persons With Dementia. *American Journal of Alzheimer’s Disease and Other Dementias, 1*–12. doi:10.1177/1533317516660611

- Butters, M. A., Young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., ... Becker, J. T. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 345–357. doi:10.1016/j.bbi.2008.05.010
- Cacabelos, R. (2007). Donepezil in Alzheimer's disease: From conventional trials to pharmacogenetics. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 3(3), 303–333.
- Chen, W., Zhang, X., & Huang, W. (2016). Role of physical exercise in Alzheimer's disease (Review). *Biomedical Reports*, 4(4), 403–407. doi:10.3892/br.2016.607
- Chen, Z., & Zhong, C. (2013). Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Progress in Neurobiology*, 108, 21–43. doi:10.1016/j.pneurobio.2013.06.004
- Chu, L. W. (2012). Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Medical Journal = Xianggang Yi Xue Za Zhi / Hong Kong Academy of Medicine*, 18(3), 228–237. Disponível em 12 de Agosto de 2016, consultado em [http://www.hkmj.org/article\\_pdfs/hkm1206p228.pdf](http://www.hkmj.org/article_pdfs/hkm1206p228.pdf) \ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665688>
- Coley, N., Gallini, A., & Andrieu, S. (2015). Prevention Studies in Alzheimer's Disease: Progress Towards the Development of New Therapeutics. *CNS Drugs*, 29(7), 519–528. doi:10.1007/s40263-015-0256-9
- Cummings, J., Aisen, P. S., DuBois, B., Frölich, L., Jack, C. R., Jones, R. W., ... Scheltens, P. (2016). Drug development in Alzheimer's disease: the path to 2025. *Alzheimer's Research & Therapy*, 8(1), 1–12. doi:10.1186/s13195-016-0207-9
- Cummings, J., Morstorf, T., & Lee, G. (2016). Alzheimer's drug-development pipeline: 2016. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 1–11. doi:10.1016/j.trci.2016.07.001
- Edwards, G., Moreno-Gonzalez, I., & Soto, C. (2016). Amyloid-beta and tau pathology following repetitive mild traumatic brain injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 6–11. doi:10.1016/j.bbrc.2016.07.123

- Engelhardt, E., & Gomes, M. da M. (2015). Alzheimer's 100th anniversary of death and his contribution to a better understanding of Senile dementia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 73(2), 159–162. doi:10.1590/0004-282X20140207
- Ferris, S., Karantzoulis, S., Somogyi, M., & Meng, X. (2013). Rivastigmine in moderately severe-to-severe Alzheimer's disease: Severe Impairment Battery factor analysis. *Alzheimer's Research & Therapy*, 5, 1–9. doi:10.1186/alzrt229
- Fiest, K. M., Jetté, N., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Smith, E. E., Black, S. E., ... Hogan, D. B. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 43, 52–82. doi:10.1017/cjn.2016.18
- Gawel, K., Labuz, K., Gibula-Bruzda, E., Jenda, M., Marszalek-Grabska, M., Filarowska, J., ... Kotlinska, J. H. (2016). Cholinesterase inhibitors, donepezil and rivastigmine, attenuate spatial memory and cognitive flexibility impairment induced by acute ethanol in the Barnes maze task in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1–13. doi:10.1007/s00210-016-1269-8
- Giraldo, E., Lloret, A., Fuchsberger, T., & Viña, J. (2014). A $\beta$  and tau toxicities in Alzheimer's are linked via oxidative stress-induced p38 activation: Protective role of vitamin E. *Redox Biology*, 2(1), 873–877. doi:10.1016/j.redox.2014.03.002
- Goldman, J. S., Hahn, S. E., Catania, J. W., LaRusse-Eckert, S., Butson, M. B., Rumbaugh, M., ... (2011). Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 13(6), 597–605. doi:10.1097/GIM.0b013e31821d69b8
- Haas, J. S., Greenwald, C. M., & Pereda, A. E. (2016). Activity-dependent plasticity of electrical synapses: increasing evidence for its presence and functional roles in the mammalian brain. *BMC Cell Biology*, 17, 51–57. doi:10.1186/s12860-016-0090-z

- Harris, K. P., & Littleton, J. T. (2015). Transmission, development, and plasticity of synapses. *Genetics*, *201*(2), 345–375. doi:10.1534/genetics.115.176529
- Harrison, T. M., Mahmood, Z., Lau, E. P., Karacozoff, A. M., Burggren, A. C., Small, G. W., & Bookheimer, S. Y. (2016). An Alzheimers Disease Genetic Risk Score Predicts Longitudinal Thinning of Hippocampal Complex Subregions in Healthy Older Adults. *eNeuro*, *3*, 1–13. doi:10.1523/ENEURO.0098-16.2016
- He, Q., Johnston, J., Zeitlinger, J., City, K., & City, K. (2015). Mechanism of Oxidative Stress and Synapse Dysfunction in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Understanding the Therapeutics Strategies. *Molecular Neurobiology*, *33*(4), 395–401. doi:10.1038/nbt.3121.ChIP-nexus
- Höfling, C., Morawski, M., Zeitschel, U., Zanier, E. R., Moschke, K., Serdaroglu, A., ... Kuhn, P. (2016). Differential transgene expression patterns in Alzheimer mouse models revealed by novel human amyloid precursor protein-specific antibodies. *Aging Cell*, 1–11. doi:10.1111/ACEL.12508
- Huang, W., Zhang, X., & Chen, W. (2016). Role of oxidative stress in Alzheimer's disease (Review). *Biomedical Reports*, 519–522. doi:10.3892/br.2016.630
- Hunsberger, J. G., Rao, M., Kurtzberg, J., Bulte, J. W. M., Atala, A., LaFerla, F. M., ... Doraiswamy, P. M. (2016). Accelerating stem cell trials for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *15*(2), 219–230. doi:10.1016/S1474-4422(15)00332-4
- Hüttenrauch, M., Brauß, A., Kurdakova, A., Borgers, H., Klinker, F., Liebetanz, D., ... Wirths, O. (2016). Physical activity delays hippocampal neurodegeneration and rescues memory deficits in an Alzheimer disease mouse model. *Translational Psychiatry*, *6*, 1–11. doi:10.1038/tp.2016.65
- Hwang, T. Y., Ahn, I. S., Kim, S., & Kim, D. K. (2016). Efficacy of galantamine on cognition in mild-to-moderate Alzheimer's dementia after failure to respond to Donepezil. *Psychiatry Investigation*, *13*(3), 341–348. doi:10.4306/pi.2016.13.3.341
- Ishrat, T., Hoda, M. N., Khan, M. B., Yousuf, S., Ahmad, M., Khan, M. M., ... Islam, F. (2009). Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer's type (SDAT). *European Neuropsychopharmacology*, *19*(9), 636–647. doi:10.1016/j.euroneuro.2009.02.002

- Javaid, F. Z., Brenton, J., Guo, L., & Cordeiro, M. F. (2016). Visual and ocular manifestations of Alzheimer's disease and their use as biomarkers for diagnosis and progression. *Frontiers in Neurology*, 7, 1–11. doi:10.3389/fneur.2016.00055
- Jiang, Q., Chen, S., Hu, C., Huang, P., Shen, H., & Zhao, W. (2016). Neuregulin-1 (Nrg1) signaling has a preventive role and is altered in the frontal cortex under the pathological conditions of Alzheimer's disease. *Molecular Medicine Reports*, 1, 2614–2624. doi:10.3892/mmr.2016.5542
- Jung, J., Kim, S., Yoon, K., Moon, Y., Roh, D., Lee, S., ... Kim, D. (2015). The effect of depression on serum VEGF level in Alzheimer's disease. *Disease Markers*, 1–6. doi:10.1155/2015/742612
- Keenan, B., Jenkins, C., & Ginesi, L. (2016). Preventing and diagnosing dementia. *Nurs Times*, 112(26), 22–25. Disponível em 14 de Agosto de 2016, consultado em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27544960>
- Kim, T. W. (2015). Drug Repositioning Approaches for the Discovery of New Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, 12(1), 132–142. doi:10.1007/s13311-014-0325-7
- Kračmarová, A., Drtinová, L., & Pohanka, M. (2015). Possibility of Acetylcholinesterase Overexpression in Alzheimer Disease Patients After Therapy With Acetylcholinesterase Inhibitors. *ACTA MEDICA (Hradec Králové)*, 58(2), 37–42. doi:10.14712/18059694.2015.91
- Langa, K. M. (2015). Is the risk of Alzheimer's disease and dementia declining? *Alzheimer's Research & Therapy*, 7(1), 1–4. doi:10.1186/s13195-015-0118-1
- Lautenschlager, N. T., Cox, K., & Cyarto, E. V. (2012). The influence of exercise on brain aging and dementia. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(3), 474–481. doi:10.1016/j.bbadis.2011.07.010
- Levy-Storms, L., Cherry, D. L., Lee, L. J., & Wolf, S. M. (2016). Reducing safety risk among underserved caregivers with an Alzheimer's home safety program. *Aging & Mental Health*, 1–8. doi:10.1080/13607863.2016.1181710

- Liu, D., Ke, Z., & Luo, J. (2016). Thiamine Deficiency and Neurodegeneration: the Interplay Among Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress, and Autophagy. *Molecular Neurobiology*. doi:10.1007/s12035-016-0079-9
- Liu, Z., Li, T., Li, P., Wei, N., Zhao, Z., Liang, H., ... Wei, J. (2015). The Ambiguous Relationship of Oxidative Stress, Tau Hyperphosphorylation, and Autophagy Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi:10.1155/2015/352723
- Ma, J., Mufti, A., & Stan Leung, L. (2015). Effects of memantine on hippocampal long-term potentiation, gamma activity, and sensorimotor gating in freely moving rats. *Neurobiology of Aging*, 36(9), 2544–2554. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.017
- Ma, L., Shao, Z., Wang, R., Zhao, Z., Dong, W., Zhang, J., ... Zhang, J. (2015). Rosiglitazone improves learning and memory ability in rats with type 2 diabetes through the insulin signaling pathway. *The American Journal of the Medical Sciences*, 350(2), 121–128. doi:10.1097/MAJ.0000000000000499
- Majláth, Z., Török, N., Toldi, J., & Vécsei, L. (2016). Memantine and Kynurenic Acid: Current Neuropharmacological Aspects. *Current Neuropharmacology*, 14, 200–209.
- Milton, V. J., & Sweeney, S. T. (2012). Oxidative stress in synapse development and function. *Developmental Neurobiology*, 72(1), 100–110. doi:10.1002/dneu.20957
- Mohamed, S., Rosenheck, R., Lyketsos, C. G. C. G., Kaczynski, R., Sultzer, D., Schneider, L. S., ... Schneider, L. S. (2014). Effect of Second Generation Antipsychotics on Caregiver Burden in Alzheimer Disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(1), 121–128. doi:10.4088/JCP.10m06574.Effect
- Moreira, F. T. C., Sale, M. G. F., & Di Lorenzo, M. (2017). Towards timely Alzheimer diagnosis: A self-powered amperometric biosensor for the neurotransmitter acetylcholine. *Biosensors and Bioelectronics*, 87, 607–614. doi:10.1016/j.bios.2016.08.104

- Nava-Mesa, M. O., Jiménez-Díaz, L., Yajeya, J., & Navarro-Lopez, J. D. (2014). GABAergic neurotransmission and new strategies of neuromodulation to compensate synaptic dysfunction in early stages of Alzheimer's disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8, 1–19. doi:10.3389/fncel.2014.00167
- Nolan, K. A., Black, R. S., Sheu, K. F., Langberg, J., & Blass, J. P. (1991). A trial of thiamine in Alzheimer's disease. *Archives of Neurology*, 48(1), 81–83. doi:10.1001/archneur.1991.00530130093025
- Nygaard, H. B. (2013). Current and emerging therapies for alzheimer's disease. *Clinical Therapeutics*, 35(10), 1480–1489. doi:10.1016/j.clinthera.2013.09.009
- Pan, X., Gong, N., Zhao, J., Yu, Z., Gu, F., Chen, J., ... Xu, T. Le. (2010). Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and  $\beta$ -amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain*, 133(5), 1342–1351. doi:10.1093/brain/awq069
- Panza, F., Solfrizzi, V., Colacicco, A. M., D'Introno, A., Capurso, C., Torres, F., ... Capurso, A. (2004). Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutrition*, 7(7), 959–963. doi:10.1079/PHN2004561
- Petersson, S. D., & Philippou, E. (2016). Mediterranean Diet , Cognitive Function , and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Advances in Nutrition*, (7), 889–904. doi:10.3945/an.116.012138.of
- Ponnayyan Sulochana, S., Sharma, K., Mullangi, R., & Sukumaran, S. K. (2014). Review of the validated HPLC and LC-MS/MS methods for determination of drugs used in clinical practice for Alzheimer's disease. *Biomedical Chromatography*, 28(11), 1431–1490. doi:10.1002/bmc.3116
- Ramos-Rodriguez, J. J., Jimenez-Palomares, M., Murillo-Carretero, M. I., Infante-Garcia, C., Berrocoso, E., Hernandez-Pacho, F., ... Garcia-Alloza, M. (2015). Central vascular disease and exacerbated pathology in a mixed model of type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*, 62, 69–79. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.07.606

- Ruthirakuhan, M., Luedke, A. C., Tam, A., Goel, A., Kurji, A., & Garcia, A. (2012). Use of physical and intellectual activities and socialization in the management of cognitive decline of aging and in dementia: A review. *Journal of Aging Research*, 1–14. doi:10.1155/2012/384875
- Santana, I., Farinha, F., Freitas, S., Rodrigues, V., & Carvalho, Á. (2015). Epidemiologia da Demência e da Doença de Alzheimer em Portugal: Estimativas da Prevalência e dos Encargos Financeiros com a Medicação. [The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Portugal: Estimations of Prevalence and Treatment-Costs]. *Acta Medica Portuguesa*, 28(2), 182–189. doi:0870-399X
- Shakersain, B., Santoni, G., Larsson, S. C., Faxén-Irving, G., Fastbom, J., Fratiglioni, L., & Xu, W. (2016). Prudent diet may attenuate the adverse effects of Western diet on cognitive decline. *Alzheimer's and Dementia*, 12(2), 100–109. doi:10.1016/j.jalz.2015.08.002
- Šimić, G., Babić Leko, M., Wray, S., Harrington, C., Delalle, I., Jovanov-Milošević, N., ... Hof, P. R. (2016). Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Biomolecules*, 6(1), 1–28. doi:10.3390/biom6010006
- Small, D. H., & Cappai, R. (2006). Alois Alzheimer and Alzheimer's disease: A centennial perspective. *Journal of Neurochemistry*, 99(3), 708–710. doi:10.1111/j.1471-4159.2006.04212.x
- Sobral, M., & Paúl, C. (2013). Reserva Cognitiva e Doença de Alzheimer. *Actas de Gerontologia: Congresso Português de Avaliação E Intervenção Em Gerontologia Social*, 1(1), 1–9. Disponível em 20 de Agosto de 2016, consultado em <http://actasdegerontologia.pt/index.php/Gerontologia/article/view/37>
- Spalletta, G., Caltagirone, C., Padovani, A., Sorbi, S., Attar, M., Colombo, D., & Cravello, L. (2014). Cognitive and affective changes in mild to moderate Alzheimer's disease patients undergoing switch of cholinesterase inhibitors: A 6-month observational study. *PLoS ONE*, 9(2), 1–9. doi:10.1371/journal.pone.0089216

- Stack, C., Jainuddin, S., Elipenahli, C., Gerges, M., Starkova, N., Starkov, A. A., ... Dumont, M. (2014). Methylene blue upregulates Nrf2/ARE genes and prevents tau-related neurotoxicity. *Human Molecular Genetics*, 23(14), 3716–3732. doi:10.1093/hmg/ddu080
- Storti, L. B., Quintino, D. T., Silva, N. M., Kusumota, L., & Marques, S. (2016). Neuropsychiatric symptoms of the elderly with Alzheimer's disease and the family caregivers' distress. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 24. doi:10.1590/1518-8345.0580.2751
- Sun. (2012). Review of drugs for Alzheimer's disease. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 6(6), 285–290. doi:10.5582/ddt.2012.v6.6.285
- Szamocki, R., Flexer, V., Levin, L., Forchiasin, F., & Calvo, E. J. (2008). Patología vascular: causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer? *Neurología*, 20–25. doi:10.1016/j.electacta.2008.09.002
- Szamocki, R., Flexer, V., Levin, L., Forchiasin, F., & Calvo, E. J. (2008). Prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa: metaanálisis. *Neurología*, 20–25. doi:10.1016/j.electacta.2008.09.002
- Talwar, P., Sinha, J., Grover, S., Rawat, C., Kushwaha, S., Agarwal, R., ... Kukreti, R. (2015). Dissecting Complex and Multifactorial Nature of Alzheimer's Disease Pathogenesis: a Clinical, Genomic, and Systems Biology Perspective. *Molecular Neurobiology*, 53, 4833–4864. doi:10.1007/s12035-015-9390-0
- Tasker, J. G., Oliet, S. H. R., Bains, J. S., Brown, C. H., & Stern, J. E. (2012). Glial Regulation of Neuronal Function: From Synapse to Systems Physiology. *Journal of Neuroendocrinology*, 24(4), 566–576. doi:10.1111/j.1365-2826.2011.02259.x
- Treves, T. A., Parmet, Y., Klimovitzky, S., & Korczyn, A. D. (2016). The effect of schooling on reported age of onset of cognitive decline: A collaborative study. *Journal of Clinical Neuroscience*, 13–15. doi:10.1016/j.jocn.2016.05.013
- Vassar, R. (2014). BACE1 inhibitor drugs in clinical trials for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 6(9), 1–14. doi:10.1186/s13195-014-0089-7

- Wang, Z., Wei, X., Yang, J., Suo, J., Chen, J., Liu, X., & Zhao, X. (2016). Chronic exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neuroscience Letters*, *610*, 200–206. doi:10.1016/j.neulet.2015.11.014
- Wick, J. Y. (2016). The Illusion of Perfect Memory. *The Consultant Pharmacist*, *31*(9), 470–484.
- Wisniewski, T., & Goni, F. (2015). Immunotherapeutic Approaches for Alzheimer's Disease. *Neuron*, *85*(6), 1162–1176. doi:10.1016/j.neuron.2014.12.064
- Wu, J., & Li, L. (2016). Autoantibodies in Alzheimer's disease: potential biomarkers, pathogenic roles, and therapeutic implications. *Journal of Biomedical Research*, *30*, 1–12. doi:10.7555/JBR.30.20150131
- Yaffe, K. (2012). Midlife vs Late-Life Depressive Symptoms and Risk of Dementia. *Archives of General Psychiatry*, *69*(5), 493–498. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1481
- Yannakoulia, M., Kontogianni, M., & Scarmeas, N. (2015). Cognitive health and Mediterranean Diet: Just diet or lifestyle pattern? *Ageing Research Reviews*, *20*, 74–78. doi:10.1016/j.arr.2014.10.003
- Yiannopoulou, K. G., & Papageorgiou, S. G. (2013). Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, *6*(1), 19–33. doi:10.1177/1756285612461679
- Yun, H.-M., Park, K.-R., Kim, E.-C., Kim, S., & Hong, J. T. (2015). Serotonin 6 receptor controls alzheimer's disease and depression. *Oncotarget*, *6*(29), 26716–26728. doi:10.18632/oncotarget.5777

## Anexos



Tabela 2: Fármacos em desenvolvimento na fase III e respetivo mecanismo de ação

<b>Agente</b>	<b>Agent mechanism class</b>	<b>Mechanism of action</b>	<b>Star date</b>	<b>Estimated end date</b>
<b>AC-1204</b>	Metabolic	Ketogenic agent	Mar 13	Oct 17
<b>Aducanumab</b>	Antiamyloid	Monoclonal antibody	Sep 15	Feb 22
<b>Albumin+Immunoglobulin</b>	Antiamyloid	Polyclonal antibody	Mar 12	Dec 16
<b>ALZT-OP1a+ALZT-OP1b</b>	Antiamyloid	Antiamyloid combination	Sep 15	Mar 18
<b>Aripiprazole</b>	Neurotransmitter based	Atypical anti-psychotic	Jun 14	Jul 17
<b>AVP-786</b>	Neurotransmitter based	Mixed transmitter effect	Sep 15	Jul 18
<b>AZD3293</b>	Antiamyloid	BACE inhibitor	Sep 14	May 19
<b>Brexiprazole</b>	Neurotransmitter based	Atypical anti-psychotic	Jul 13	Jun 17
<b>CAD106</b>	Antiamyloid	Amyloid vaccine	Nov 15	Aug 23
<b>CNP520</b>	Antiamyloid	BACE inhibitor	Nov 15	Aug 23
<b>Gantenerumab</b>	Antiamyloid	Monoclonal antibody	Mar 14	Mar 19
<b>Idalopirdine</b>	Neurotransmitter based	5-HT6 antagonist	Apr 14	Oct 17
<b>Insulin (Humulin)</b>	Metabolic	Metabolic agente	Sep 13	Feb 17
<b>JNJ-54861911</b>	Antiamyloid	BACE inhibitor	Oct 15	May 23
<b>Masitinib</b>	Anti-inflammatory, neuroprotective	Tyrosine kinase inhibitor	Jan 12	Dec 16
<b>MK-8931(Verubecestat)</b>	Antiamyloid	BACE inhibitor	Nov 13	Mar 21
<b>Nabilone</b>	Neurotransmitter based	Cannabinoid (receptor agente)	Jan 15	Dec 17
<b>Nilvadipine</b>	Antiamyloid	Calcium channel blocker	Oct 12	Dec 17
<b>Pioglitazone</b>	Metabolic	PPAR-gamma agonist; antiamyloid effect	Feb 15	Apr 21
<b>RVT-101</b>	Neurotransmitter based	5-HT6 antagonist	Oct 15	Oct 17
<b>Sodium oligo-mannurarate</b>	Antiamyloid	Antiamyloid agent	Apr 14	May 17
<b>Solanezumab</b>	Antiamyloid	Monoclonal antibody	Feb 14	Apr 20
<b>TR*0237</b>	Antitau	Anti-tau agent	Aug 14	Jan 17
<b>TTP488 (Azeliragon)</b>	Antiamyloid, anti-inflammatory	Antiamyloid RAGE antagonist	Apr 15	Mar 18

Abbreviations: BACE, beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; RAGE, receptor for advanced glycation end products.

NOTE. Twenty-four agents in 36 phase III clinical trials currently ongoing (active, not recruiting, and active, recruiting) as of January 4, 2016

Tabela 3: Fármacos em desenvolvimento na fase II e respetivo mecanismo de ação.

<b>Agent</b>	<b>Agent mechanism class</b>	<b>Mechanism of action</b>	<b>Start date</b>	<b>Estimated end date</b>
<b>Adenosine triphosphate</b>	Antiamyloid	Inhibits amyloid misfolding and toxicity	Nov 14	Nov 16
<b>ANAVEX 2-73</b>	Neuroprotective	Sigma-1 receptor agonist	Dec 14	Oct 16
<b>Atomoxetine</b>	Antiamyloid	Adrenergic uptake inhibitor	Mar 12	Dec 17
<b>AZD0530(saracatinib)</b>	Antiamyloid	Kinase inhibitor	Dec 14	Dec 16
<b>BAN2401</b>	Antiamyloid	Monoclonal antibody	Dec 12	Jul 18
<b>Benfotiamine</b>	Metabolic	Antioxidant	Nov 14	Nov 19
<b>BI 409306</b>	Neuroprotective	PDE9 inhibitor	Jan 15	Jun 17
<b>Byrostatin 1</b>	Neuroprotective	Protein kinase C inhibitor	Jul 15	Apr 17
<b>Cilostazol</b>	Neuroprotective	PDE3 antagonist	Jul 15	Jul 18
<b>CNP520</b>	Antiamyloid	BACE inhibitor	Aug 15	Mar 16
<b>CPC-201</b>	Neurotransmitter based	Cholinesterase inhibitor+peripheral cholinergic antagonist	Jul 14	Mar 16
<b>Crenezumab</b>	Antiamyloid	Monoclonal antibody	Dec 13	Sep 20
<b>DAOIB</b>	Neurotransmitter based	NMDA enhancer	Feb 14	Sep 16
<b>E2609</b>	Antiamyloid	BACE inhibitor	Nov 14	Jul 19
<b>Exenatide</b>	Metabolic	Glucagon-like peptide 1 receptor	Nov 10	Dec 18
<b>Formoterol A&amp;B</b>	Neuroprotective	Beta-2 adrenergic receptor agonist	Jan 15	Jul 16
<b>HUCB-MSCS</b>	Neuroprotective	Stem cell therapy	Feb 14	Feb 18
<b>Insulin detemir</b>	Metabolic	Insulin	Nov 11	Sep 15
<b>Insulin glulisine</b>	Metabolic	Insulin	Aug 15	Sep 17
<b>JNJ-54861911</b>	Antiamyloid	BACE inhibitor	Jul 15	Jun 24
<b>Levetiracetam</b>	Neurotransmitter based	Anticonvulsant	Jun 14	Jun 17
<b>Liraglutide</b>	Metabolic	Glucagon-like peptide 1 receptor	Jan 14	Jan 17
<b>Lithium</b>	Neurotransmitter based	Ion channel modulator	Jun 14	Apr 19
<b>Metformin</b>	Metabolic	Insulin sensitizer	Jan 13	Dec 16
<b>Methylene Blue</b>	Anti-tau	Tau inhibitor; neuronal stimulant	Jul 15	Jul 18
<b>MK-7622</b>	Neurotransmitter based	Muscarinic agonist	Oct 13	Apr 20
<b>MK-8931</b>	Antiamyloid	BACE inhibitor	Nov 12	Jul 19
<b>NewGam 10% IVIG</b>	Antiamyloid	Polyclonal antibody	Jan 11	Nov 17
<b>ORM-12741</b>	Neurotransmitter based	Alpha-2c adrenergic receptor antagonist	Jun 15	Feb 17
<b>PF-05212377</b>	Neurotransmitter based	5-HT <sub>6</sub> receptor antagonist	Nov 12	Dec 15
<b>Pimavanserin tartrate</b>	Neurotransmitter based	5-HT <sub>2A</sub> inverse agonist	Nov 13	Jun 16

<b>Piromelatine</b>	Neurotransmitter based	Melatonin receptor agonist; 5-HT 1A and 1D receptor agonist	Nov 15	Dec 17
<b>PQ912</b>	Anti-amyloid, anti-inflammatory	Glutaminyl-peptide cyclotransferase inhibitor	Mar 15	Oct 16
<b>PXT00864</b>	Neurotransmitter based	Combination of acamprosate and baclofen	Jun 13	Dec 15
<b>Rasagline</b>	Neuroprotective	Monoamine oxidase B inhibitor	Feb 15	Dec 16
<b>Riluzole</b>	Neuroprotective	Glutamate receptor antagonist; glutamate release inhibitor	Apr 13	Nov 17
<b>RPh201</b>	Neuroprotective	G-protein coupled receptor antagonist	Jan 12	Dec 16
<b>S47445 (formerly CX1632)</b>	Neurotransmitter based	Ampa receptor agonist; nerve growth factor stimulant	Feb 15	Sep 17
<b>Sagramostim (GM-CSF)</b>	Anti-amyloid	Granulocyte colony stimulator; amyloid removal	Mar 11	Jul 16
<b>Sembragiline (RO4602522)</b>	Neurotransmitter based	Monoamine oxidase B inhibitor	Nov 12	Jun 15
<b>Arginine+Tetrahydrobiopterin</b>	Neuroprotective	HMG-CoA reductase inhibitor and antioxidant	Nov 11	Dec 16
<b>SUVN-502</b>	Neurotransmitter based	5-HT6 antagonist	Sep 15	Jun 17
<b>T-817 MA</b>	Neuroprotective	Neurotrophic agent	Mar 14	Mar 17
<b>Telmisartan</b>	Neuroprotective	PPAR-gamma agonist	Mar 14	Aug 18
<b>UB-311</b>	Anti-amyloid	Monoclonal antibody	Oct 15	Jan 18
<b>VX-745</b>	Neuroprotective	P38 mitogen-activated protein kinase inhibitor	Apr 15	Jan 16

Abbreviations: AMPA, a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; BACE, beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme. GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; HMG-CoA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme; hUCB-MSCs, human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells; IVIG, intravenous immunoglobulin; NMDA, N-methyl-D-aspartate; PDE, phosphodiesterase; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor.

NOTE. Forty-six agents in 52 phase II clinical trials currently ongoing (active, not recruiting and active, recruiting) as of January 4, 2016

Tabela 4: Fármacos em desenvolvimento na fase I e respetivos mecanismos de ação.

<b>Agent</b>	<b>Agent mechanism class</b>	<b>Mechanism of action</b>	<b>Start date</b>	<b>Estimated end date</b>
<b>AADvac1</b>	Anti.tau	Monoclonal antibody directed at Tau epitope	Jan 14	Sep 17
<b>ABT-957</b>	Neuroprotective	Calpain inhibitor	Sep 14	Jun 16
<b>Aducanumab</b>	Antiamyloid	Monoclonal antibody	Nov 15	Nov 16
<b>Allopregnanolone injection</b>	Neuroprotective	GABA receptor modulator	Aug 14	Mar 17
<b>BI 409306</b>	Neurotransmitter based	PDE 9A inhibitor	Apr 15	Oct 16
<b>Bisnorcymserine(BNC)</b>	Neurotransmitter based	Butylcholinesterase inhibitor	Nov 12	Jul 17
<b>Crenezumab</b>	Antiamyloid	Monoclonal antibody	Feb 15	Sep 17
<b>CT1812</b>	Antiamyloid	Sigma-2 receptor modulator; reduces amyloid toxicity	Sep 15	Jun 16
<b>GC021109</b>	Anti-inflammatory, neuroprotective	Anti-inflammatory	Feb 15	Oct 15
<b>Insulin Aspart Intranasal</b>	Metabolic	Insulin	May 15	Dec 16
<b>JNJ-54861911</b>	Antiamyloid	BACE inhibitor	Feb 15	Sep 15
<b>KHK6640</b>	Antiamyloid	Amyloid aggregation inhibitor	Jul 14	Feb 17
<b>Lorazepam</b>	Neurotransmitter based	Benzodiazepam	Jan 13	Sep 16
<b>Lu AF20513</b>	Antiamyloid	Monoclonal antibody	Mar 15	Dec 16
<b>LY2599666+Solanezumab</b>	Antiamyloid	Monoclonal antibody combination	Dec 15	Jul 17
<b>LY3002813</b>	Antiamyloid	Monoclonal antibody	May 13	Sep 16
<b>LY3202626</b>	Antiamyloid	Undisclosed mechanism	Dec 14	Feb 16
<b>MEDI1814</b>	Antiamyloid	Monoclonal antibody	Feb 14	Oct 16
<b>NGP 555</b>	Antiamyloid	Gamma-secretase modulator	Mar 15	Nov 15
<b>Oxaloacetate</b>	Metabolic	Mitochondrial enhancer	Oct 15	Oct 17
<b>PF-06751979</b>	Antiamyloid	Undisclosed mechanism	Jul 15	Jul 16
<b>S-Equol</b>	Neuroprotective	Estrogen receptor beta agonist	Jul 14	Dec 16
<b>Telmisartan</b>	Neuroprotective	PPAR-gamma agonist	Apr 15	Mar 18
<b>TPI-287</b>	Anti-tau	Microtubule protein modulator	May 14	Mar 19

Abbreviations: BACE 5 beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme; GABA 5 gamma-aminobutyric acid; PDE 5 phosphodiesterase; PPAR 5 peroxisome proliferator-activated receptor.

NOTE. Twenty-four agents in 27 phase I clinical trials currently ongoing (active, not recruiting, and active, recruiting) as of January 4, 2016.