

Terapia anti-amiloide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer

Anti-amyloid therapy: a new strategy for treating Alzheimer's disease

Natalia Jordy Sant'Ana¹, Paulo Henrique Garcia Filho¹, Roberta Rios Mendonça¹, Márcio Kamada¹

Recebido da Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO

A doença de Alzheimer é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada à idade, cujas manifestações cognitivas e neuropsiquiátricas resultam em deficiência progressiva e incapacitação. Existem vários tipos de terapias farmacológicas que visam melhorar a qualidade de vida do paciente afetado por esta patologia. Muitos medicamentos são usados há muito tempo para o tratamento da doença, sendo os inibidores da colinesterase as drogas de primeira escolha para o tratamento, mas nenhum deles regride a progressão da doença de Alzheimer. Novos estudos têm sido realizados, com o objetivo de procurar um novo medicamento que seja capaz de ajudar em sua regressão. Ainda, novos tratamentos, como a terapêutica anti-amiloide, são opções que estão sendo observados para uma melhor terapêutica. Estes tratamentos são descritos nesta revisão, que teve como objetivo analisar os benefícios do tratamento da doença de Alzheimer, por meio da terapêutica anti-amiloide, em que se enquadra a imunoterapia.

Descritores: Doença de Alzheimer/tratamento farmacológico; Demência/tratamento farmacológico; Peptídeos beta-amiloides/uso terapêutico; Imunoterapia

ABSTRACT

Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disorder associated with age, whose cognitive and neuropsychiatric manifestations result in progressive disability and incapacitation. There are several types of pharmacological therapies aimed at improving the patient's quality of life affected by this disease. Many medications have long been used for the treatment of

the disease, with cholinesterase inhibitors being the drugs of first choice for the treatment but none of them regress the progression of Alzheimer's disease. Further studies have been made to search a new drug able to assist in the regression of the disease. In addition, new therapies such as the anti-amyloid one are options that are being observed to improve treatment. These therapies are described in this review, which aims at analyzing the benefits of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease, in which immunotherapy is included.

Keywords: Alzheimer disease/drug therapy; Dementia/drug therapy; Amyloid beta-peptides/therapeutic use; Immunotherapy.

INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a patologia neurodegenerativa mais frequente associada ao envelhecimento. Caracteriza-se pela deterioração da memória e outras funções cognitivas, resultando em um comprometimento progressivo das Atividades de Vida Diária, alterações comportamentais e psicológicas. A DA é a principal causa de demência e de incapacitação entre as pessoas com mais de 60 anos.⁽¹⁾

Na fase inicial da doença, há um grau de preservação da memória, mas, conforme a doença evolui, a incapacidade de lembrança torna-se generalizada. A pessoa apresenta dificuldade para aquisição de novas informações. No âmbito da linguagem, ocorre perda de fluência verbal, esvaziamento de conteúdos e redução da compreensão. Além disso, há perda progressiva de suas habilidades visuais e espaciais. Em uma etapa mais avançada, há dificuldades de expressão, movimentação e do poder de reconhecimento perspectivo sensorial.⁽²⁾

Em 75% dos casos, além das mudanças cognitivas, ocorrem alterações psíquicas e comportamentais. Quadros depressivos e psicóticos (delírios e alucinações), agressividade, apatia, condutas repetitivas, agitação psicomotora e perturbações no ciclo de sono-vigília, são alguns dos sintomas.⁽²⁾

Do ponto de vista neurológico, macroscopicamente observa-se atrofia cortical difusa no cérebro dos indivíduos afetados. Microscopicamente, há uma lesão precoce, caracterizada pelas placas senis (depósitos de proteínas beta-amiloides - Ap), localizadas entre os neurônios, e uma lesão mais tardia, representada pelos emaranhados neurofibrilares (depósitos da proteína tau hiperfosforilada), encontrados no interior dos neurônios. Estas alterações levam a perdas neuronal e sináptica, reações de estresse oxidativo e um processo inflamatório, com ativação da microglia e de fatores do complemento.^(3,4)

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 11/05/2017 – Data de aceite: 17/05/2017

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Marcio Kamada

Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340

Jardim das Imbuiais – CEP: 04829-900 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: mkamada@mkamada.med.br

Os cérebros dos indivíduos portadores da DA também apresentam degeneração dos neurônios colinérgicos, além de redução dos marcadores colinérgicos. A colina acetiltransferase e a acetilcolinesterase exibem uma atividade reduzida no córtex cerebral destes indivíduos.⁽⁴⁾

A incidência da DA cresce mundialmente conforme o aumento da população acima dos 65 anos. De acordo com levantamento realizado pela *Alzheimer's Disease International* (ADI), a doença acomete cerca de 35,6 milhões de pessoas em todo mundo. Ainda segundo a ADI, a incidência da DA dobra a cada 20 anos, com previsão de que, em 2030, o número de pessoas acometidas chegue a 65,7 milhões.^(5,6)

A DA requer um tratamento multidisciplinar, envolvendo os diversos sinais e sintomas da doença, e suas peculiaridades de condutas. O tratamento farmacológico tem por objetivo estabilizar o comprometimento cognitivo e comportamental, além de modificar outras manifestações da doença, com o mínimo efeito colateral.⁽⁷⁾

As drogas de primeira escolha para o tratamento da DA são os inibidores da colinesterase. Seu uso baseia-se no déficit colinérgico observado na doença, para aumentar a disponibilidade da acetilcolina na fenda sináptica. Isso é possível por meio da inibição das principais enzimas catalisadoras deste neurotransmissor: a acetilcolinesterase e a butirilcolinesterase. Estes fármacos possuem efeito discreto sobre a cognição e, em alguns casos, mostram-se benéficos para outras alterações não cognitivas da demência.^(7,8)

O primeiro inibidor das colinesterases comercializado foi a tacrina, que possui alta incidência de efeitos colaterais potencialmente sérios, fato que diminuiu consideravelmente seu uso. Atualmente, os fármacos mais utilizados são os inibidores das colinesterases de segunda geração, como a donepezila, a galantamina e a rivastigmina.^(7,8)

Estes fármacos podem causar efeitos colaterais decorrentes da hiperatividade colinérgica, como náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia, dor abdominal, aumento da secreção ácida, oscilação na pressão arterial, síncope, arritmia, bradicardia, cefaleia, agitação, insônia, câimbra, sudorese e aumento da secreção brônquica.⁽⁸⁾

Outra droga muito utilizada é a memantina, um antagonista não competitivo do receptor glutamatérgico NMDA. A justificativa para seu uso reside no fato de que, na DA, a neurotransmissão glutamatérgica também se apresenta alterada. Regiões corticais e subcorticais que contêm neurônios e receptores glutamatérgicos sofrem perdas estruturais e funcionais na evolução da DA. Isso ocorre pelo fato do glutamato agir como uma endotoxina quando se encontra em níveis elevados.⁽⁸⁾

De modo geral as opções de tratamentos atuais aprovados para a DA são meramente sintomáticas e não afetam a progressão da doença. A terapêutica anti-amiloide apresenta-se como estratégia promissora para modificar a evolução da DA.⁽⁹⁾

OBJETIVO

Analisar o tratamento padrão da doença de Alzheimer e as novas perspectivas de terapêuticas baseadas na hipótese da cascata amiloide.

MÉTODOS

O presente estudo foi realizado por meio do levantamento de dados presentes em artigos publicados nas bases de dados PubMed, MEDLINE e SciELO, com os descritores “doença de Alzheimer”, “tratamento”, “anti-amiloide” e “imunoterapia”. Com os descritores “terapia para doença de Alzheimer” e “*therapy Alzheimer's disease*” nos idiomas português e inglês em humanos/idosos foram obtidos 102 artigos, os quais foram filtrados com os descritores “tratamento”, “anti-amiloide” e “imunoterapia”, publicados entre 2002 e 2015, resultando em 21 artigos, que serviram de base para a elaboração deste trabalho.

HIPÓTESE DA CASCATA AMILOIDE

A hipótese da cascata amiloide foi descrita pela primeira vez em 1991. Desde então, sofreu algumas alterações. Este modelo defende que a neurodegeneração na DA inicia-se com a clivagem da proteína precursora amiloide (PPA), resultando em um processo contínuo de acúmulo, agregação e depósito de formas tóxicas da substância beta-amiloide. Este depósito no tecido cerebral é seguido de agregação e polimerização na forma de placas senis, causando a distrofia dos neurônios adjacentes, destruição do citoesqueleto e conseqüente formação de emaranhados neurofibrilares.^(3,8,10)

Parte da neurotoxicidade das placas senis deve-se à agregação de metais, como zinco e cobre, às fibras amiloidais insolúveis. Além disso, as placas amiloides podem desempenhar outros papéis na cascata inflamatória, pelo fato de ativarem a micróglia e os astrócitos (o que conduzirá à posterior morte neuronal).^(3,10)

A ativação da micróglia e dos astrócitos leva à produção de radicais livres, resultando em estresse induzido por espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio. Estas substâncias em excesso podem oxidar lipídeos, ácidos nucleicos e proteínas, interferindo no metabolismo celular. Este fenômeno está relacionado ao declínio cognitivo e à perda neuronal.^(3,10)

Ainda, o peptídeo beta-amiloide também é capaz de aumentar a permeabilidade da barreira hematoencefálica e causar aumento da vasoconstrição, favorecendo o processo inflamatório. O excesso de inflamação leva à neurodegeneração, podendo resultar na demência observada na DA.^(3,10)

TERAPÊUTICA ANTIAMILOIDE

A hipótese amiloide, que propõe que a deposição de beta-amiloide é o fator de início da AD, tem sido assunto importante para ensaios de tratamento. Os fármacos com propriedades anti-amiloides podem ser agrupados em três categorias: inibidores da fibrilogênese, inibidores da formação e promotores da depuração. Este fármacos ainda estão em experimentação.⁽⁸⁾

Dentre os inibidores da fibrilogênese, temos o quelante de metais cioquinol e o tramiprosate (NC-53). Estas substâncias têm em comum a propriedade de diminuir a transformação do peptídeo beta-amiloide solúvel nos polímeros insolúveis.⁽⁸⁾

O cloquinol (iodocloro hidroxiquina) é um quelante de cobre, ferro e zinco. Até a década de 1960, foi utilizado via oral como antibacteriano e antifúngico. Em 1970, seu uso oral foi prescrito

devido à associação com a neuropatia subaguda mielo-óptica, possivelmente causada por deficiência de vitamina B12.⁽¹¹⁾

O clioquinol consegue atravessar a barreira hematoencefálica, mantendo sua propriedade quelante aos íons cobre e zinco. Estes metais estão associados à formação, manutenção e neurotoxicidade das placas senis.^(3,11)

Estudo clínico fase II, no qual 36 indivíduos portadores de DA moderada à grave foram randomizados em dois grupos, um recebendo clioquinol e o outro placebo, mostrou que tratamento com o primeiro, além de bem tolerado, reduziu os níveis plasmáticos do beta-amiloide 42 e elevou os níveis séricos de zinco. Estes parâmetros estão associados a uma menor taxa de deterioração cognitiva do que aquela observada nos pacientes do grupo placebo.⁽¹¹⁾

São necessários mais estudos para avaliar o potencial do clioquinol como possível tratamento para a DA. Devem ser realizados ensaios de longa duração, especialmente pelo fato de que são limitadas as informações sobre os efeitos colaterais com o uso a longo prazo do clioquinol.⁽¹²⁾

O tramiprosate (NC-531) liga-se ao beta-amiloide solúvel, impedindo sua interação com as glicosaminoglicanas, supostamente necessária para a agregação e deposição subsequente. Estudos clínicos mostram que o medicamento é seguro e tolerável em pacientes com DA leve à moderada, havendo redução dos níveis de beta-amiloide 42 (A β 42) no líquido cefalorraquidiano.^(8,13)

Estudo duplo-cego com placebo e tramiprosate realizado, entre 2004 e 2007, demonstrou boa tolerância à droga, com redução na perda do volume hipocampal e tendência à redução do declínio cognitivo. No entanto, assim como o clioquinol, mais estudos são necessários.⁽¹³⁾

Os inibidores da formação dos beta-amiloides atuam bloqueando a ação de enzimas proteolíticas, principalmente a betassecetase e a gamassecetase, envolvidas na clivagem amiloidogênica da PPA em peptídeos menores (A β ₁₋₄₀ e A β ₁₋₄₂). Desta forma, elas reduzem a formação do beta-amiloide.⁽⁸⁾

Estudos preliminares com avagacestat e semagacestat, inibidores da gamassecetase, revelaram redução na produção e no acúmulo dos beta-amiloides. No entanto, os resultados preliminares de dois estudos fase III de longo prazo com o semagacestat não demonstraram eficácia. Os estudos foram interrompidos porque os pesquisadores verificaram que não houve alteração na progressão da doença. Além disso, o medicamento foi associado com o aumento do comprometimento cognitivo e a piora das atividades diárias, bem como aumento no risco de desenvolvimento de câncer de pele.^(14,15)

O avagacestat é considerado atualmente um potente inibidor da formação de A β ₄₀ e A β ₄₂, com seletividade para os efeitos sobre PPA em relação a proteínas que interferem na proliferação celular, diferenciação e apoptose.⁽¹⁴⁾

Um estudo fase II com pacientes ambulatoriais com DA demonstrou segurança e tolerabilidade aceitáveis ao avagacestat, mas sem redução significativa nos biomarcadores da doença.⁽¹⁶⁾

A inibição da enzima betassecetase é um outro mecanismo potencial de modificação da evolução da DA. Um inibidor da betassecetase (GRL-8232) foi testado em camundongos transgênicos, revelando diminuição do beta-amiloide e melhora do

comportamento. Inibidores da betassecetase desempenharam um papel na redução da carga de placas beta-amiloides em uma fase precoce da DA, bem como em camundongos mais velhos, sugerindo possíveis benefícios no tratamento de pacientes com DA, em uma fase mais tardia da doença.^(14,17)

A terceira estratégia terapêutica anti-amiloide corresponde a substâncias promotoras da depuração do beta-amiloide dos tecidos cerebrais. Nesse cenário, enquadra-se a imunoterapia.

IMUNOTERAPIA PARA DOENÇA DE ALZHEIMER

Uma característica única da imunoterapia na DA é que uma resposta imunitária contra um autoantígeno precisa ser induzida sem causar reações autoimunes adversas. Os alvos atuais dessa terapia são a inibição do acúmulo de deposição de A β (A β 42), correspondente ao principal peptídeo encontrado nas placas senis, e, também a tau hiperfosforilada, que, por sua vez, é responsável por formar os emaranhados neurofibrilares no interior da célula nervosa, estando relacionada com a progressão da demência. A segmentação de A β e tau, em simultâneo com a imunoterapia, pode proporcionar efeitos terapêuticos sinérgicos, conduzindo, de fato, a redução dos níveis totais de amiloide no cérebro, bem como a remoção das placas senis, apresentando efeito significativo na memória e desempenho em testes comportamentais de ratos submetidos ao estudo.^(9,14)

Um primeiro ensaio clínico (AN1792), em que os pacientes receberam injeções de peptídeo A β 1-42 para induzir uma resposta imune de anticorpos, foi interrompido quando 6% dos doentes tratados desenvolveram meningoencefalite. A imunoterapia com A β 42 implicou em redução desta proteína e da contagem de placas nos cérebros dos pacientes imunizados, mesmo sem ter impedido a progressão da demência. Com base no efeito colateral negativo, todos os ensaios de imunização ativa são agora concentrados no epítipo de célula B (A β 1-6 ou A β 1-15) para produzir anticorpos, evitando possível resposta de células T inflamatórias. Um ensaio clínico, em fase II, utiliza três vacinas de peptídeos desse epítipo para imunização ativa (CAD106, ACC001 e Affitope). Na vacina CAD106, A β 1-6 está acoplado a uma proteína transportadora heteróloga, para otimizar uma resposta imune e, na Affitope, é usado um peptídeo que imita o epítipo de célula B de A β , mas sem sequência similar. Ao uso dessas vacinas, notaram-se títulos de anticorpos positivos e nenhuma inflamação autoimune.^(8,9,14,18-20)

A abordagem mais promissora para a DA é, atualmente, a imunização passiva com anticorpos anti-A β humanos. Nessa abordagem, anticorpos pré-formados A β 42 são injetados por via intravenosa, com o objetivo de ajudar a reduzir a carga amiloide no cérebro de pacientes com DA, por meio de vários mecanismos possíveis, como a facilitação da fagocitose de amiloide por micróglia, a inibição da agregação amiloide, ou ligação de anticorpos no sangue causando um gradiente de concentração capaz de gerar efluxo de A β 42 do cérebro. Suas principais complicações correspondem à tendência a causar edema vasogênico e micro-hemorragias cerebrais.^(8,9,14,18-21)

A partir desta constatação, desenvolveram-se três terapias com anticorpos monoclonais: solanezumabe da Lilly, crenezumabe

da Genentech e gantenerumab da Hoffmann La Roche, todas em fases II e II de ensaio clínico contínuo. O solanezumabe e o crenezumabe são feitos com epítomos de Ap (A β 13-28 e A β 12-23, respectivamente).^(8,9,14,18-21)

Solanezumabe tem bom perfil de segurança e mostrou desaceleração do declínio cognitivo em pacientes com DA leve, quando comparado ao placebo. Um aumento dos níveis de A β 42 no líquido cefalorraquidiano (LCR) pode indicar que este anticorpo, que se liga preferencialmente a formas solúveis de Ap, tem a capacidade de mobilizar Ap de deposições amiloides cerebrais.^(9,14,18,19)

Crenezumabe recebeu modificação para conter certa isoforma de IgG humana (IgG4, um isótopo de anticorpo associado à resposta Th2 não inflamatória), com características de ligação reduzida ao receptor Fc em outras células do sistema imunológico. Esta modificação reduziu os casos de micro-hemorragias cerebrais e edema vasogênico, em comparação com os demais anticorpos estudados.^(9,14,18,19)

Gantenerumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano do tipo IgG1 composto por dois epítomos separados de A β 42 (A β 3-11 e A β 19-28), que se liga a Ap fibrilar, não se ligando a Ap solúvel. Pode induzir à fagocitose de fibrilas de Ap por micróglia cerebral. Foram notadas redução e amiloide cerebral, de modo dependente da dose de anticorpo administrado.^(9,14,18,19)

Outro estudo para tratar DA com anticorpos anti-Ap, com Gammagard da Baxter Internacional, em fase III de testes clínicos, mostrou resultados favoráveis, mas sem atingir os resultados primários esperados quanto à desaceleração do declínio cognitivo e funcional, levando a um questionamento a respeito do prosseguimento do estudo. Pacientes com DA leve à moderada receberam injeções de imunoglobulinas intravenosa (IGIV) de pessoas saudáveis, que reconhecem especificamente e bloqueiam os efeitos tóxicos de Ap (NABS-Ap). O nível de anticorpos anti-Ap no soro de pacientes com DA aumentou em proporção com a dose de IGIV, voltando a diminuir com o tratamento contínuo. A conclusão deste estudo foi que IGIV tem segurança tolerável, e novos estudos, com coortes de pacientes maiores e tempo de tratamento mais longos, são necessários para tirar conclusões definitivas.⁽⁹⁾

A imunização de DNA difere de muitas maneiras de imunizações peptídicas, como terapia alternativa à imunização ativa. O DNA que codifica o antígeno é injetado na pele ou músculo, sendo transcrito e expressado no local da injeção. Células dendríticas locais captam os antígenos, migram para nódulos linfáticos locais e apresentam a proteína a linfócitos em circulação, iniciando uma resposta imune geral. A eficácia deste método em ratos mostrou níveis cerebrais reduzidos de A β 42 em 41%, além de redução de 50% de A β 42 das placas.⁽⁹⁾

Além destas formas, imunizações passiva e ativa contra tau foram analisadas em ratos com diferentes peptídeos fosfo-tau, para imunização ativa, e anticorpos antitau, para imunoterapia passiva. A imunização passiva mostrou redução da formação de emaranhados nos ratos imunizados, assim como benefícios funcionais em testes de comportamento. Notou-se, também, que a imunização ativa pode evitar prejuízos cognitivos.^(8,9,14,18-20)

Existem várias possibilidades de anticorpos para inibir ou diminuir a progressão da doença. Estes anticorpos podem passar a barreira hematoencefálica e, em seguida, entrar nos neurônios, para modular a fosforilação e/ou degradação direta da tau. Tem sido demonstrado que esta forma de tratamento reduz a fosforilação da tau, tanto em ratos jovens quanto idosos, reduzindo a espécie de tau hiperfosforilada solúvel, que é tóxica, bem como a propagação intracelular, e impedindo o início da agregação da proteína tau. Estes anticorpos também podem apoiar as funções de compensação dos astrócitos.^(8,9,14,18-20)

Inúmeras abordagens terapêuticas envolvendo imunização ativa e passiva estão em desenvolvimento. Abordagens com peptídeos de Ap apresentam maior eficácia quando o início é precoce, antes de quaisquer sintomas clínicos. A imunoterapia dirigida com a proteína tau também apresenta resultado promissor, mas algumas relações de toxicidade e sua real eficácia em doença extensiva preexistente ainda devem ser melhor estudadas. Investidores sugerem que um benefício significativa seria obtido se, de alguma forma, uma intervenção terapêutica pudesse abordar os dois métodos simultaneamente.^(8,9,14,18-21)

CONCLUSÃO

O objetivo da Medicina é sempre achar a melhor maneira de tratar o paciente, mantendo sua constante evolução. Os tratamentos da DA visam melhorar a qualidade de vida do paciente, para que ele viva melhor e com dignidade, apesar das consequências, como a demência, que ocorrem com a progressão da doença.

Vários estudos foram e estão sendo realizados para buscar uma melhor terapêutica para a doença, que, além de melhorar a qualidade de vida do paciente, tentar impedir a progressão da doença.

Estudos feitos com terapêutica antiamilóide mostram que esta opção terapêutica pode ajudar no tratamento dos pacientes com doença de Alzheimer. Os fármacos com propriedades antiamilóides podem ser agrupados em três categorias: inibidores da fibrilogênese, inibidores da formação e promotores da depuração. Estes fármacos ainda estão em experimentação.

Dentro da opção da terapêutica antiamilóide, há a imunoterapia, que oferece vários anticorpos para inibir ou diminuir a progressão da doença. Muitos estudos ainda estão sendo feitos, para que o tratamento do paciente com doença de Alzheimer seja otimizado.

REFÊRENCIAS

1. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia; Academia Brasileira de Neurologia; Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Doença de Alzheimer: prevenção e tratamento [Internet]. São Paulo: Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar; 2011 [citado 2017 nov 21]. Disponível em: http://diretrizes.amb.org.br/ans/doenca_de_alzheimer-prevencao_e_tratamento.pdf
2. Medeiros R. A doença de Alzheimer como um processo neuroinflamatório [tese]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2007. 139 p.
3. Serenki A, Vital MB. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Rev Psiquiatr. Rio Gd. Sul [Internet]. 2008

- [citado 2015 nov 1];30(1): Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rprs/v30n1s0/v30n1a02s0.pdf>
4. Auld DS, Kornecook TJ, Bastianetto S, Quirion R. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to beta-amyloid peptides, cognition and treatment strategies. *Prog Neurobiol.* 2002;68(3):209-45.
 5. Princi M, Jackom J. World Alzheimer Report 2009 [Internet]. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2009 [cited 2017 Nov 21]. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport.pdf>
 6. Princi M, Wiç PA. The incidencia of dementia. In: World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia an analysis of prevalence, incidence, cost and trends [Internet]. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2015 [cited 2017 Nov 24]. p.30-5. Available from: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
 7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretária de Atenção a Saúde. Portaria nº 1298, de 21 de Novembro de 2013. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da Doença de Alzheimer [Internet]. [citado 2015 nov 05]. Disponível em: <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/fevereiro/07/pcdt-doen--a-de-alzheimer-2013.pdf>
 8. Forlenza OV. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Rev Psiquiatr Clín* [Internet]. 2005 [citado 2015 nov 02];32(3): 137-48. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32n3/a06v32n3.pdf>
 9. Lambrecht-Washington D, Rosenberg RN. Anti-amyloid beta to tau - based immunization: developments in immunotherapy for Alzheimer disease. *Immunotargets Ther.* 2013;2013(2):105-14.
 10. Costa IP. Neurobiologia da doença de Alzheimer [conclusão de curso]. Rio Claro: Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Rio Claro; 2013 [citado 2015 nov 02]. 38p. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/118771>
 11. Ritchie CW, Arbusto AI, Mackinnon A, Macfariane S, Mastwyk M, MacGregor L, et al. Metal-protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. *Arch Neurol.* 2003;60(12):1685-91. Erratum in: *Arch Neurol.* 2004;61(5):776.
 12. Jenagaratnam L, McShane R. Clioquinol for the treatment of Alzheimer's Disease [Internet]. Cochrane Collaboration; 2007 [citado 201 nov 03]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005380.pub2/pdf>
 13. Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease – a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). *Arch Med Sci.* 2011;7(1):102-11.
 14. Aprahamian I, Stella F, Forlenza OV. New treatment strategies for Alzheimer's disease: is there a hope? *Indian J Med Res.* 2013; 138(4):449-60.
 15. Hsu CK, Hsu CC, Lee JY, Kuo YM, Pai MC. Exacerbation of psoriatic skin lesions in a patient with Alzheimer disease receiving gamma-secretase inhibitor. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(2):e46-8.
 16. Coric V, van Dyck CH, Salloway S, Andreasen N, Brody M, Richter RW, et al. Safety and tolerability of the γ -secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2012;69(11):1430-40.
 17. Chang WP, Huang X, Downs D, Cirrito JR, Koelsch G, Holtzman DM, et al. Beta-secretase inhibitor GRL-8234 rescues age-related cognitive decline in APP transgenic mice. *FASEB J.* 2011;25(2):775-84.
 18. Wisniewski T, Goñi F. Immunotherapy for Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):499-507.
 19. Boutajangout A, Quartermain D, Sigurdsson EM. Immunotherapy targeting pathological tau prevents cognitive decline in a new tangle mouse model. *J Neurosci.* 2010;30(49):16559-66.
 20. Lannfelt L, Möller C, Basun H, Osswald G, Sehlin D, Satlin A, et al. Perspectives on future Alzheimer therapies: amyloid- β protofibrils - a new target for immunotherapy with BAN2401 in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(2):16.
 21. Wilcock DM, Gharkholonarehe N, Van Nostrand WE, Davis J, Vitek MP, Colton CA. Amyloid reduction by amyloid-beta vaccination also reduces mouse tau pathology and protects from neuron loss in two mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2009;29(25):7957-65. Erratum in: *J Neurosci.* 2010;30(3):1197-8.