

Artigo Original

Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer

Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease

ORESTES V. FORLENZA¹

Resumo

O presente artigo de revisão aborda as perspectivas atuais e futuras no tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. Os benefícios e limitações da terapia de reposição colinérgica, representada fundamentalmente pelos inibidores das colinesterases, são apresentados com base em dados de pesquisas neurobiológicas, farmacológicas e clínicas, ilustrados pelos principais estudos controlados por placebo e por estudos recentes de metanálise. O papel da memantina nos casos de demência moderada a grave, bem como as perspectivas de seu emprego em associação com os inibidores das colinesterases, são discutidos adicionalmente com base em achados clínicos e neurobiológicos. Discute-se o papel da reposição estrogênica, dos antioxidantes, das estatinas e dos antiinflamatórios no tratamento e na prevenção da demência, levando em consideração os resultados negativos oriundos de estudos clínico-epidemiológicos recentes. Finalmente, são apresentadas algumas perspectivas futuras do tratamento da doença de Alzheimer: entre as estratégias farmacológicas, que têm como objetivo modificar mecanismos patogênicos, são abordadas as diferentes modalidades da terapêutica antiamilóide, com destaque na imunoterapia da doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, demência, amilóide, farmacologia, tratamento.

Abstract

The current article provides a comprehensive overview of the current strategies and the future directions of the pharmacological treatment of Alzheimer's disease. The benefits and shortcomings of cholinergic replacement therapy is discussed in the light of its neurobiological, pharmacological and clinical data, illustrated by the most relevant randomised controlled trials and recent meta-analytical studies. The role of memantine in moderate to severe dementia, and the perspectives of combination therapy are further discussed both at clinical and neuro-pharmacological levels. In addition, the role of

Recebido: 19/02/2005 - Aceito: 28/04/2005

¹ Médico Psiquiatra. Doutor em Medicina pelo Departamento de Psiquiatria da Universidade de São Paulo. Médico Pesquisador e Coordenador do Ambulatório de Transtornos da Memória do LIM-27, Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Orestes V. Forlenza. Laboratório de Neurociências – LIM 27, Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Ovídio Pires de Campos 785 – 05403-010 – São Paulo – SP; e-mail: forlenza@usp.br

oestrogen replacement, antioxidants, statins, and non-steroidal anti-inflammatory drugs, in the management and prevention of dementia is discussed, considering the negative results of recent controlled trials. The last segment of this review explores the treatment approaches into the molecular pathogenesis of dementia, focusing on disease-modifying candidate therapies such as anti-amyloid strategies and the immunotherapy of Alzheimer's disease.

Key-words: Alzheimer's disease, dementia, amyloid, pharmacology, treatment.

Introdução

A doença de Alzheimer (DA) é a principal causa de declínio cognitivo em adultos, sobretudo idosos, representando mais da metade dos casos de demência. A idade é o principal fator de risco: sua prevalência passa de 0,7% aos 60 a 64 anos de idade para cerca de 40% nos grupos etários de 90 a 95 anos. Isso revela a magnitude do problema no Brasil, onde já vivem cerca de 15 milhões de indivíduos com mais de 60 anos.

A DA caracteriza-se por distúrbio progressivo da memória e outras funções cognitivas, afetando o funcionamento ocupacional e social. O transtorno da memória afeta os processos de aprendizado e evocação. Ocorre diminuição na aquisição de novas informações, com piora progressiva até que não haja mais nenhum aprendizado novo. Embora haja certa preservação da memória remota, em estágios iniciais, a perda de memória é global na evolução da DA. O indivíduo torna-se progressivamente incapaz de desempenhar atividades da vida diária (trabalho, lazer, vida social) e de cuidar de si mesmo (cuidar do próprio asseio pessoal, vestir-se, alimentar-se), passando a depender de um cuidador. Na doença avançada, observa-se a tríade afasia, apraxia e agnosia, caracterizada pela perda significativa da linguagem, da capacidade de desempenhar tarefas e de nomear pessoas e objetos. Alterações psíquicas e comportamentais, tais como psicose, alterações do humor e do sono, agitação psicomotora e agressividade, estão presentes em até 75% dos casos, em algum estágio da evolução da demência, causando grande desgaste para os cuidadores, e necessitando de intervenções farmacológicas pontuais.

Bases neurobiológicas da terapêutica da doença de Alzheimer

Ao longo do curso evolutivo, diferentes mecanismos de neurodegeneração preponderam nas distintas regiões cerebrais acometidas, de acordo com a idade do paciente e dos fatores de risco presentes. As vias

neurais pertencentes ao sistema colinérgico e suas conexões são preferencialmente atingidas na DA. As alterações cerebrais características da DA são as placas senis (ou neuríticas) e os emaranhados neurofibrilares. As placas senis resultam do metabolismo anormal da proteína precursora do amilóide (APP), conduzindo à formação de agregados do peptídeo β -amilóide; os emaranhados neurofibrilares formam-se a partir do colapso do citoesqueleto neuronal, decorrente da hiperfosforilação da proteína tau. Estas alterações ocorrem, desde o início da doença, em estruturas do lobo temporal medial, incluindo o hipocampo e o giro para-hipocampal, consideradas estruturas essenciais para os processos de memória. Com a evolução da doença, o processo degenerativo se espalha para o neocórtex de associação, atingindo áreas cerebrais responsáveis por outros processos cognitivos.

Admite-se que anos antes do início da demência já ocorra deposição de peptídeos β -amilóide e seu respectivo acúmulo nas porções mediais dos lobos temporais, comprometendo a neurotransmissão colinérgica. À medida que esse processo evolui, somam-se as reações gliais inflamatórias e oxidativas, além do comprometimento do citoesqueleto, levando à formação dos emaranhados neurofibrilares e à conversão das placas senis em neuríticas. Portanto, paralelamente à progressão do processo patogênico, ocorre conversão do comprometimento cognitivo leve para os estágios iniciais da demência. Na demência moderada e avançada, intensificam-se as perdas neuronais e surgem disfunções sinápticas e neuroquímicas, afetando, sobretudo, os sistemas colinérgico, serotoninérgico e glutamatérgico. Essa heterogeneidade biológica correlaciona-se com o tipo e a intensidade das manifestações psíquicas e cognitivas.

Portanto, a DA cursa com redução da função colinérgica central, principalmente em áreas límbicas e temporoparietais. Observa-se degeneração das projeções colinérgicas oriundas do prosencéfalo basal em direção à formação hipocampal, bem como redução da atividade da enzima colina-acetiltransferase, responsável pela síntese de acetilcolina. Tal disfunção acomete

predominantemente o nível pré-sináptico, com relativa preservação da neurotransmissão pós-sináptica (partindo do hipocampo em direção às demais estruturas temporais, límbicas e neocorticais). Esse é o racional da terapêutica com drogas que aumentam a disponibilidade sináptica de acetilcolina.

Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer

O tratamento farmacológico da DA pode ser definido em quatro níveis: (1) terapêutica específica, que tem como objetivo reverter processos patofisiológicos que conduzem à morte neuronal e à demência; (2) abordagem profilática, que visa a retardar o início da demência ou prevenir declínio cognitivo adicional, uma vez deflagrado processo; (3) tratamento sintomático, que visa restaurar, ainda que parcial ou provisoriamente, as capacidades cognitivas, as habilidades funcionais e o comportamento dos pacientes portadores de demência; e (4) terapêutica complementar, que busca o tratamento das manifestações não-cognitivas da demência, tais como depressão, psicose, agitação psicomotora, agressividade e distúrbio do sono.

O tratamento da DA envolve estratégias farmacológicas e intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares. Estas últimas não serão abordadas neste capítulo. No campo do tratamento farmacológico, inúmeras substâncias psicoativas têm sido propostas para preservar ou restabelecer a cognição, o comportamento e as habilidades funcionais do paciente com demência. Contudo, os efeitos das drogas hoje aprovadas para o tratamento da DA limitam-se ao retardo na evolução natural da doença, permitindo apenas uma melhora temporária do estado funcional do paciente.

Inibidores das colinesterases

Os inibidores das colinesterases (I-ChE) são as principais drogas hoje licenciadas para o tratamento específico da DA. Seu uso baseia-se no pressuposto déficit colinérgico que ocorre na doença, e visa o aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina, através da

inibição das suas principais enzimas catalíticas, a acetil e a butirilcolinesterase. Têm efeito sintomático discreto sobre a cognição, algumas vezes beneficiando também certas alterações não-cognitivas da demência.

Os I-ChE podem ser classificados com base na reversibilidade e duração da inibição das colinesterases (Tabela 1). Tacrina, galantamina e donepezil são inibidores reversíveis da acetilcolinesterase, respectivamente de duração curta, intermediária e longa. A inibição da enzima tem duração intermediária para o inibidor pseudo-irreversível (ou lentamente reversível) rivastigmina, e longa para o inibidor irreversível metrifonato. Este último teve os seus estudos clínicos descontinuados, devido à sua toxicidade. Tacrina e rivastigmina inibem também a butirilcolinesterase, o que pode resultar em maior incidência de efeitos colaterais periféricos; por outro lado, a butirilcolinesterase também está envolvida na maturação das placas neuríticas, e sua inibição pode representar benefícios adicionais ao tratamento (Mesulam e Geula, 1994). A inibição das colinesterases pela rivastigmina é classificada como pseudo-irreversível, uma vez que ocorre dissociação temporal entre seus parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos: a interação da enzima com a rivastigmina, na fenda sináptica, leva à formação de um produto de clivagem fenólico com atividade farmacológica mínima e rápida excreção, e de um complexo carbamilado com a enzima, que impede a hidrólise da acetilcolina, por inibição competitiva e duradoura, porém reversível. Com isso, os efeitos inibidores perduram após a eliminação da droga-mãe e seus metabólitos, reduzindo assim os riscos de interações medicamentosas.

A resposta aos I-ChE é heterogênea, sendo que alguns pacientes beneficiam-se muito, enquanto outros, muito pouco. Estudos controlados por placebo mostram que os benefícios são geralmente observados a partir de 12 a 18 semanas e, possivelmente, desaparecem após seis a oito semanas da interrupção do tratamento (Jann, 1998). Os estudos que avaliaram a eficácia dos I-ChE mostraram, de forma consistente, que a sua administração para pacientes com DA leve ou moderada resulta em benefícios discretos, mas

Tabela 1. Características gerais dos inibidores das colinesterases.

	Tacrina	Donepezil	Rivastigmina	Galantamina
Disponível no ano	1993	1997	1998	2000
Classe química	Acridina	Piperidina	Carbamato	Alcalóide fenantreno
Seletividade cerebral	Não	Sim	Sim	Sim
Tipo de inibição da colinesterase	Reversível	Reversível	Pseudo-irreversível	Reversível
Modulação alostérica de receptor nicotínico	Não	Não	Não	Sim
Enzimas inibidas ¹	AchE BuChE	AChE	AchE BuChE	AChE

¹ AchE: acetil-colinesterase; BuChE: butiril-colinesterase.

significativos em relação aos grupos não-tratados, sobre a cognição, o comportamento e as capacidades funcionais. Dois estudos de metanálise recentemente publicados atestam os benefícios sintomáticos dos I-ChE (Lancôt et al., 2003; Rockwood, 2004).

Dada a ausência de preditores clínicos ou biológicos de eficácia, justifica-se a prescrição de um inibidor da colinesterase para todos os pacientes com diagnóstico de DA leve ou moderada, desde que não haja contra-indicações para o seu uso. Evidentemente, o manejo racional dessas medicações envolve também a decisão do momento de interrompê-las. As drogas antidemência devem ser descontinuadas nos seguintes casos: (1) quando o paciente adere mal ao tratamento; (2) se a deterioração cognitiva mantém-se no mesmo ritmo prévio, após três a seis meses de tratamento; (3) quando há rápida deterioração após um período inicial de estabilização; ou (4) se, após um período de interrupção do tratamento, constata-se que a droga não está mais proporcionando benefícios (Lovestone et al., 1997). Em todos esses casos, deve-se pesar a relação custo-benefício do tratamento, uma vez que os I-ChE são medicamentos de alto custo. Os resultados de um grande estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos questionam essa relação, uma vez que os pacientes tratados com donepezil, embora apresentassem indícios de melhora cognitiva discreta, não foram beneficiados pelo tratamento no que diz respeito à progressão para incapacitação funcional e institucionalização (Courtney et al., 2004).

Os estudos iniciais com a tacrina documentaram sua eficácia em pacientes com DA e lançaram os alicerces da terapia de reposição colinérgica na DA. Contudo, o uso da tacrina está associado ao elevado risco de hepatotoxicidade, observada em 30% a 50% dos casos. A necessidade de monitorização da função hepática, ao lado de uma maior dificuldade posológica (quatro tomadas diárias), fizeram com que a tacrina caísse em desuso.

Os inibidores das colinesterases de segunda geração (donepezil, rivastigmina, galantamina)

apresentam propriedades farmacológicas semelhantes, muito embora algumas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas os diferenciem entre si. Os efeitos dos inibidores das colinesterases ocorrem em uma janela terapêutica de 30% a 60% de inibição da enzima, promovendo aumento da disponibilidade sináptica de acetilcolina. Tais percentuais são geralmente atingidos nas doses terapêuticas usuais (Tabela 2), com eventual piora em níveis mais altos de inibição. Os perfis de efeitos colaterais dessas drogas são também semelhantes, apresentando em geral boa tolerabilidade. Podem acarretar efeitos colaterais importantes, resultantes da hiperativação colinérgica periférica, tais como: (1) efeitos adversos gastrointestinais: náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, dispepsia, dor abdominal, aumento da secreção ácida; (2) cardiovasculares: oscilação da pressão arterial, síncope, arritmia, bradicardia; (3) outros sintomas como tonturas, cefaléia, agitação, insônia, câimbras, sudorese, aumento da secreção brônquica.

Memantina

A justificativa para o uso da memantina na DA reside nos seus efeitos sobre a neurotransmissão glutamatergica que, assim como a colinérgica, encontra-se alterada nessa doença. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, particularmente em regiões associadas às funções cognitivas e à memória, tais como o córtex temporal e o hipocampo. O glutamato também age como uma excitotoxina, causando a morte neuronal quando níveis elevados desse neurotransmissor são liberados por períodos prolongados. As regiões corticais e subcorticais que contêm neurônios e receptores glutamatérgico sofrem perdas estruturais e funcionais na evolução da DA (Li et al., 1997; Rogawski e Wenk, 2003).

A memantina é um antagonista não-competitivo de receptores NMDA, permitindo sua ativação fisiológica durante os processos de formação da memória, porém bloqueando a abertura dos canais e sua ativação patológica (Parsons et al., 1993). Essa

Tabela 2. Farmacologia dos inibidores das colinesterases.

Droga	Dosagem (mg/dia)	Meia-vida de eliminação	Posologia diária	Metabolização e eliminação
Tacrina	40-160	curta (3-4 h)	4 tomadas	Hepática (CYP 1A2) risco de hepatotoxicidade
Donepezil	5-10	Intermediária (7 h)	dose única	Hepática (CYP 2D6 e 3A4) Excreção renal (droga intacta)
Rivastigmina	6-12	curta* (1-2 h)	2 tomadas	Sináptica + excreção renal (baixo risco de interações)
Galantamina	12-24	longa (70 h)	2 tomadas	Hepática (CYP 2D6 e 3A4)

*CYP: isoenzima do citocromo P450. *No caso da rivastigmina, ocorre dissociação entre a meia-vida de eliminação e a meia-vida de inibição, em torno de 10 horas.*

propriedade deve-se aos efeitos rápidos, voltagem-dependentes, das interações da memantina com os receptores NMDA. Em condições fisiológicas, a memantina exerce ação semelhante aos íons magnésio. A memantina bloqueia os receptores NMDA no estado de repouso e, assim como o magnésio, é deslocado de seu sítio de ligação em condições de ativação fisiológica; em contrapartida, não se desprende do receptor na vigência de ativação patológica. Essas propriedades conferem à memantina uma ação neuroprotetora contra a ativação excitotóxica de receptores de glutamato (Misztal et al., 1996).

A segurança clínica do uso da memantina foi demonstrada por meio de estudos clínicos controlados por placebo com mais de 500 pacientes portadores de demência leve ou moderada (Pantev et al., 1993). Doses diárias entre 20 e 30 mg proporcionaram benefícios sobre as funções cognitivas, motoras e comportamentais. Nos estudos de fase 2, com durações de quatro a seis semanas, concluiu-se que a incidência de reações adversas com a memantina não foi significativamente superior ao placebo. Os efeitos colaterais mais comumente relatados em pacientes recebendo memantina foram diarreia, vertigens, cefaléia, insônia, inquietação, excitação e cansaço (Jarvis e Figgitt, 2003).

A absorção da memantina no trato gastrointestinal leva ao pico de disponibilidade sérica entre três e oito horas. São necessárias duas tomadas (10 mg) para completar a dose diária usual de 20 mg. A eliminação é fundamentalmente renal, não interferindo com enzimas do citocromo P450. Portanto, não são esperadas interações farmacocinéticas nesse nível. A co-administração da memantina e I-ChE é possível, com baixíssimos riscos de interações medicamentosas (Jarvis e Figgitt, 2003).

Winblad e Portis (1999) avaliaram a eficácia clínica e a tolerabilidade da memantina em 166 pacientes internados portadores de demência primária moderada e grave, incluindo os diagnósticos de DA e demência vascular. Utilizando-se de medidas funcionais, ao invés de cognitivas, os autores concluíram que o tratamento com memantina (10 mg ao dia, por 12 semanas) proporcionou, independentemente da etiologia da demência, benefícios funcionais e comportamentais, reduzindo a dependência de cuidados assistenciais. Mais recentemente, Reisberg et al. (2003) comprovaram a eficácia clínica da memantina no tratamento de pacientes portadores de DA moderada a grave. Nesse estudo multicêntrico norte-americano, de desenho duplo-cego e controlado por placebo, 181 de 252 pacientes recrutados em 32 centros concluíram 28 semanas de tratamento com memantina (20 mg ao dia) ou placebo. Os pacientes que receberam memantina não apresentaram efeitos adversos significativamente superiores aos do grupo placebo, e a taxa de descontinuação de tratamento foi maior nos pacientes do grupo placebo (42 contra 29 no grupo

memantina). Os pacientes que receberam memantina apresentaram evolução mais favorável do que os pacientes do grupo placebo de acordo com os escores das escalas de avaliação clínica e funcional, permitindo aos autores concluir que a terapêutica antiglutamatérgica é capaz de reduzir a deterioração cognitiva e funcional em pacientes portadores de demência moderada a grave (Reisberg et al., 2003). Em pacientes com DA moderada a grave recebendo doses estáveis de I-ChE, o tratamento combinado com memantina, além de seguro e bem tolerado (Wenk et al., 2000), pode favorecer desfechos mais favoráveis em parâmetros cognitivos, funcionais e comportamentais, sustentando a indicação do tratamento combinado (Tariot et al., 2004).

Outras abordagens terapêuticas

Antioxidantes

Inúmeros estudos apresentaram evidências de que o estresse oxidativo, através da formação de radicais livres de oxigênio, pode contribuir para a patogenia da DA, o que justificaria o emprego de substâncias antioxidantes. Desse modo, a vitamina E (α -tocoferol) em doses altas (1.000 UI duas vezes ao dia) e a selegilina (10 mg ao dia) têm sido empregadas como adjuvantes do tratamento da DA. Embora não proporcionem melhora objetiva da cognição, podem retardar a evolução natural da doença, exercendo um suposto efeito neuroprotetor. Apenas um estudo realizado com metodologia adequada demonstrou benefício do uso da vitamina E na DA (Sano et al., 1997). Nesse mesmo estudo, os autores demonstraram algum benefício do uso da selegilina, embora mais modesto do que o observado para a vitamina E. Contudo, a revisão sistemática dos estudos realizados com antioxidantes no tratamento da DA não sustentam esses benefícios (Birks e Flicker, 2003).

Estrógenos

A terapia de reposição estrogênica foi proposta como ação preventiva da DA, com base nos mecanismos neuroprotetores demonstrados *in vitro* e em modelos animais. Os estrógenos exercem efeitos cerebrais mediante a transdução de sinais a partir de diferentes receptores da superfície neuronal, ativando fatores de crescimento, promovendo a liberação de neurotransmissores e aumentando o fluxo sanguíneo cerebral. Ainda, estudos experimentais sugerem que 17- β -estradiol podem atenuar a neurotoxicidade promovida pelo β -amilóide em modelos celulares (Green et al., 1996). Estudos iniciais, em pequenos grupos de pacientes, sugeriram que a reposição hormonal breve pode exercer efeito benéfico sobre a cognição. Contudo, os resultados dos estudos maiores e randomizados em pacientes com DA derrubaram o entusiasmo inicial.

Dois ensaios clínicos controlados não confirmaram a eficácia dos estrógenos no tratamento da DA (Henderson et al., 2000; Mulnard et al., 2000).

Para avaliar o potencial preventivo dos estrógenos sobre o risco de DA, um grande estudo prospectivo multicêntrico foi realizado nos EUA (Women's Health Initiative Study). Em estudo prospectivo multicêntrico de sete anos de duração realizado nos Estados Unidos (Women's Health Initiative Memory Study), o tratamento hormonal combinado (estrogênio e medroxiprogesterona) foi comparado com a reposição estrogênica isolada, respectivamente em 4.532 e 2.747 mulheres com idades entre 65 e 79 anos e que não apresentavam sinais de comprometimento cognitivo. Os resultados foram altamente negativos no que se refere à suposta proteção dos estrogênios contra a DA: a reposição estrogênica simples não diminuiu o risco de demência ou de transtorno cognitivo leve, e o tratamento combinado resultou em aumento de risco de ambas as condições (Shumaker et al., 2003 e 2004).

Antiinflamatórios não-hormonais (AINH)

Fenômenos inflamatórios ocorrem secundariamente ao longo da maturação e nas adjacências das placas senis, como parte da cascata do β -amilóide. Ocorre acúmulo de células microgliais ao redor das placas, reações de fase aguda mediadas por citocinas locais e ativação da cascata de complemento. Além disso, estudos com camundongos transgênicos sugeriram que a indometacina e o ibuprofeno podem reduzir a formação de β -amilóide (Lim et al., 2001). Desse modo, é aceitável supor que os antiinflamatórios possam também exercer efeito neuroprotetor, modificando a patogênese e, assim, o risco de DA. Estudos epidemiológicos conduzidos no final década passada sugeriram que o uso prolongado de antiinflamatórios não-esteróides estaria associado a uma redução de na incidência de DA, porém não afetando o risco de demência vascular (in t' Veld et al., 1998; 2001). Esse benefício seria restrito aos usuários crônicos desses medicamentos, tais como os portadores de doenças reumáticas e ortopédicas, pois, de outra forma, esse suposto efeito neuroprotetor seria suplantado pelos riscos da exposição contínua aos antiinflamatórios.

Essa indicação foi revista com o advento dos antiinflamatórios inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2 (COX-2), dado o menor risco de complicações gastrintestinais e renais. Contudo, ensaio clínico multicêntrico randomizado controlado com placebo demonstrou recentemente que rofecoxib ou naproxeno em baixas doses não protegeram os pacientes contra a progressão da demência em pacientes com DA leve a moderada (Aisen et al., 2003). Ainda, estudos de metanálise recentes concluíram que não há evidência da eficácia dos AINH na DA (Tabet e Feldmand, 2003). Portanto, até o presente, não se justifica o uso dos AINE no tratamento ou prevenção da DA.

Estatinas

Estudos derivados das ciências básicas demonstraram uma interdependência entre o metabolismo do colesterol, o genótipo da apolipoproteína E, e a via metabólica do β -amilóide, com implicações sobre a patogenia da DA (Evans et al., 2004). Alguns estudos clínicos sugeriram menor risco de DA em pessoas que utilizam estatinas com a finalidade de reduzir seus níveis séricos de colesterol. Apesar desses resultados preliminares lançarem questões pertinentes acerca do emprego de estatinas como medida preventiva para a DA, estudos epidemiológicos recentes, conduzidos com rigor metodológico, descartaram essa associação, justificando os achados positivos com base em artefatos das análises estatísticas anteriores (Li et al., 2004; Zandi et al., 2005).

Ginkgo-biloba

O extrato de Ginkgo biloba, EGb761, contém glicosídeos de ginkgoflavonas e terpenóides, cuja ação combinada promove o aumento do suprimento sanguíneo cerebral por vasodilatação e redução da viscosidade do sangue, além de reduzir a densidade de radicais livres de oxigênio nos tecidos nervosos (Luo, 2001). Modelos laboratoriais demonstraram que o EGb761 exerce ação preventiva sobre a neurotoxicidade pelo β -amilóide, além de inibir vias apoptóticas e proteger os tecidos nervosos contra lesão oxidativa (Luo et al., 2002; Zhou e Zhu, 2000; Sastre et al., 2000).

Os efeitos do EGb sobre a cognição normal foram avaliados em adultos jovens e idosos, com melhora objetiva na velocidade de processamento cognitivo, além de uma impressão subjetiva de melhora das habilidades gerais de memória (Rigney et al., 1999; Kennedy et al., 2000; Mix e Crews, 2002). Contudo, os estudos clínicos em paciente com DA mostraram achados inconstantes. Um estudo multicêntrico sugeriu que o tratamento com EGb761 por 52 semanas, na dose de 120 mg ao dia, proporcionou benefícios modestos, porém objetivamente detectáveis (Le Bars et al., 1997; 2002). Estudo de metanálise (Birks et al., 2002) mostrou, quanto à eficácia pela impressão clínica global, que existem benefícios em parâmetros cognitivos, de atividades da vida diária e humor, com superioridade em relação ao placebo. Entretanto, outros estudos apresentaram resultados inconsistentes, questionando a indicação da EGb no tratamento dos transtornos cognitivos (Birks et al., 2002). Encontra-se em andamento alguns estudos multicêntricos internacionais para avaliar o efeito do EGb761 na prevenção de demência do tipo DA.

Outras drogas

Outras substâncias com suposta ação no sistema nervoso central, tais como melatonina, vasodilatadores, bloqueadores de canais de cálcio e nootrópicos, embora largamente prescritos na prática clínica, não têm sua eficácia demonstrada por métodos científicos.

Devem, portanto, ser evitados, para evitar e polifarmácia e os gastos desnecessários com o tratamento.

Perspectivas futuras

O desenvolvimento de opções terapêuticas mais eficazes e seguras consiste em um dos objetivos mais avidamente perseguidos no cenário científico internacional. Drogas capazes de modificar a evolução natural da doença, ao lado da antecipação do diagnóstico, representarão o futuro do tratamento da DA e outras demências. Nesse contexto, a compreensão dos mecanismos que levam à morte neuronal na DA será a base para o desenvolvimento de novas drogas. Neste tópico, será discutido o potencial terapêutico de novas drogas como o fator de crescimento neuronal, dos inibidores da hiperfosforilação da tau e da terapia anti-amilóide, incluindo a imunoterapia da DA, que após fase inicial promissora teve os estudos clínicos interrompidos em função de eventos adversos graves.

Fator de crescimento neuronal

Os neurônios dos núcleos colinérgicos do prosencéfalo basal são sensíveis à ação do fator de crescimento neuronal (NGF), sendo este último proposto como estratégia de tratamento para a DA. Em nível experimental, administração intraventricular de NGF em três pacientes com DA resultou em melhora nos padrões de fluxo cerebral sanguíneo e metabolismo de glicose, além de aumento dose-dependente da taxa de ocupação de receptores nicotínicos, mensurados pela tomografia por emissão de pósitrons (PET). Contudo, alguns efeitos colaterais importantes, tais como perda de peso e dores intensas, foram responsáveis pela interrupção do estudo e impediram a demonstração e validação de ganhos cognitivos bem definidos (Nordberg, 2003).

Terapêuticas anti-amilóide

As terapêuticas anti-amilóide têm como pressuposto teórico a hipótese da cascata do amilóide. Nesse modelo, o acúmulo de β -amilóide é um evento precoce e obrigatório na patogênese da DA. À deposição de formas tóxicas do peptídeo β -amilóide em tecidos cerebrais segue-se a sua agregação e polimerização sob a forma de placas (senis), levando à distrofia dos neurônios adjacentes, ao colapso do citoesqueleto, e à formação dos emaranhados neurofibrilares. Somam-se reações de estresse oxidativo e mecanismos inflamatórios, com ativação da micróglia e de fatores do complemento. Desse modo, ocorre a conversão das placas senis em placas neuríticas.

Os fármacos com propriedades anti-amilóide, ainda em experimentação, podem ser agrupados em três categorias: (1) inibidores da fibrilogênese, (2) inibidores da formação, e (3) promotores da depuração do β -amilóide (para uma revisão sobre o assunto: De Felice e Ferreira, 2002). Entre os inibidores da fibrilo-

gênese do β -amilóide, podem ser citados o quelante de metais clioquinol e o NC-531. Essas substâncias têm em comum a propriedade de reduzir a transformação de formas solúveis do β -amilóide em polímeros β -pregueados insolúveis

O NC-531 é uma droga patenteada pela indústria norte-americana Neurochem, Inc., sob a marca Alzhemed[®]. Tem como mecanismo de ação a inibição da fibrilogênese e a remoção das formas solúveis do β -amilóide, prevenindo assim a sua deposição em tecidos cerebrais e os eventos subseqüentes da cascata do amilóide. Corresponde a uma molécula orgânica de baixo peso molecular que impede a interação entre as glicosaminoglicanas e o peptídeo β -amilóide, supostamente necessária para que os polímeros de β -amilóide adquiram a conformação β -pregueada (Huang et al., 2000). Os resultados de um primeiro estudo duplo-cego com o Alzhemed[®] indicaram que a droga é bem tolerada em todas as doses empregadas e sua administração por três proporcionou, em um padrão dose-dependente, a redução dos títulos de β -amilóide no líquido cefalorraquidiano (Geerts, 2004). Em estudos clínicos de fase III, que deverão estar concluídos em 2007 ou 2008, pacientes com DA tratados com Alzhemed[®] ou placebo serão seguidos por 18 meses, sendo determinados também os parâmetros neuropsicológicos e de neuroimagem.

O clioquinol (iodocloro-hidroxiquina) é um quelante de cobre, ferro e zinco e representa uma abordagem com potencial terapêutico na DA (Finefrock et al., 2003). Existem evidências de que as interações entre o peptídeo β -amilóide e o cobre, o ferro e o zinco estão associados à formação e maturação de placas senis, na fisiopatologia da DA. No segmento extracelular da molécula da APP, existem sítios de ligação para heparina, colágeno e zinco, além de domínios de inibição de proteases, sendo dois do tipo Kunitz (KPI) e um inibidor da gelatinase. Alterações da homeostase do cobre, ferro e zinco foram identificadas na DA, sendo que o manuseio inadequado desses metais facilita a deposição e agregação de partículas β -amilóide e a neurotoxicidade decorrente deste processo. Portanto, agentes quelantes de metais, como o clioquinol, oferecem potencial terapêutico, como modificador da patogenia da DA.

Em camundongos transgênicos tratados com clioquinol, foi observada redução no acúmulo de β -amilóide em tecidos cerebrais (Nordberg, 2003). Estudo clínico de fase II demonstrou, em 36 indivíduos com DA moderada a grave, que o tratamento com clioquinol, além de bem tolerado, proporcionou redução dos níveis plasmáticos de $A\beta$ -42 e elevação dos níveis de zinco, estando esses parâmetros associados a uma menor taxa de deterioração cognitiva do que aquela observada nos pacientes do grupo placebo (Ritchie et al., 2003).

Os inibidores das secretases bloqueiam a ação de enzimas proteolíticas envolvidas na clivagem ami-

loidogênica da proteína precursora do amilóide (APP), reduzindo assim a formação do β -amilóide. As duas principais enzimas-alvo, nessa estratégia, são a β -secretase (BACE) e a γ -secretase. Siemers et al. (2004) apresentaram, na XIX Conferência Internacional sobre Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas (Filadélfia, 2004), os resultados ainda não publicados de estudo de fase I, controlado por placebo, com 37 adultos saudáveis submetidos por 14 dias ao tratamento com o inibidor da γ -secretase LY450139A. Os voluntários não apresentaram eventos adversos importantes no período do estudo, e o tratamento resultou em redução dose-dependente dos níveis plasmáticos de β -amilóide. Dados sobre a eficácia e segurança no longo prazo, evidentemente, são necessários para a continuação desses estudos preliminares.

Substâncias que favorecem a remoção do β -amilóide dos tecidos cerebrais representam a terceira estratégia antiamilóide em estudo. Aqui se destaca a imunoterapia da DA, que será discutida a seguir.

Imunoterapia da DA

Desde que Schenk et al. (1999) descreveram, em modelos de camundongos transgênicos, o clareamento das placas de β -amilóide em tecido cerebral mediado por anticorpos, o interesse em estratégias imunoterapêuticas intensificou-se. Os camundongos PDAPP, os quais superexpressam o gene mutante humano APP, progressivamente desenvolvem diversas alterações histológicas, replicando experimentalmente o padrão neuropatológico da DA (Schenk et al., 1999). Neste estudo germinal, foram selecionados quatro lotes de camundongos transgênicos PDAPP. O primeiro lote recebeu um agente imunogênico derivado da proteína β -amilóide humana ($A\beta$ -42) sintética, o segundo foi imunizado com peptídeos derivados da seqüência primária do componente amilóide-P sérico (SAP), e o terceiro e quarto lotes foram considerados controles, recebendo solução tampão ou nenhuma substância, respectivamente. Os camundongos receberam 11 aplicações em um intervalo de 11 meses. Na primeira parte do estudo, os camundongos transgênicos PDAPP receberam as aplicações antes do início do desenvolvimento das alterações neuropatológicas tipo DA (idade de seis meses) e, na segunda parte, em idade mais avançada (11 meses), quando a deposição de β -amilóide e diversas das alterações neuropatológicas subsequentes já estavam estabelecidas. Os camundongos imunizados com $A\beta$ -42 tiveram os títulos de anticorpos mais elevados, comparados com o grupo SAP e os controles. O grupo SAP, apesar de exibir títulos mais elevados que os controles (cujos títulos foram desprezíveis), não diferia estatisticamente destes. No décimo terceiro mês procedeu-se, através de avaliação imuno-histoquímica quantitativa, a mensuração dos depósitos de β -amilóide, a contagem de placas neuríticas e de reações de astrocitose e microgliose. A imuni-

zação de animais jovens preveniu o desenvolvimento e a formação de placas β -amilóide, distrofia neurítica e astrogliose. Dos nove camundongos imunizados com $A\beta$ -42, incluindo um com baixos títulos de anti- $A\beta$, sete não apresentaram depósitos detectáveis nas análises cerebrais. A imunização com $A\beta$ -42, além de evitar a deposição de β -amilóide nos tecidos, também aumentou o clareamento do β -amilóide cerebral. Este fato, associado à ausência de alterações neuríticas e glióticas neste grupo, sugere que os camundongos imunizados com $A\beta$ -42, neste modelo, não desenvolverão as lesões neurodegenerativas progressivas similares à DA. Já a imunização com peptídeos SAP não afetou a formação de depósitos de β -amilóide, sugerindo que a resposta imune contra os componentes da placa per se é insuficiente para prevenir ou eliminar a deposição de β -amilóide e outros eventos neuropatológicos associados.

O segundo experimento serviu para esclarecer se a imunização com $A\beta$ -42 poderia mudar o panorama neuropatológico cerebral, caso tal estratégia fosse usada após a ocorrência de substancial deposição de placas β -amilóide. Relatou-se que o tratamento de animais mais velhos reduziu marcadamente a extensão e a progressão das alterações neuropatológicas similares à DA. Avaliações de depósitos de β -amilóide, distrofia neurítica e gliose foram significativamente melhoradas com a imunização (Schenk et al., 1999). Este trabalho foi importante por ser o primeiro relato, clinicamente relevante, de redução da progressão de alterações neuropatológicas similares a DA em modelos de animais transgênicos, abrindo-se a possibilidade de que a imunoterapia com β -amilóide poderia ser eficaz na prevenção e no tratamento da DA.

Estudos posteriores, de Janus et al. (2000) e Morgan et al. (2000), descreveram que a imunização ativa com peptídeo β -amilóide, em camundongos transgênicos também melhorava o desempenho cognitivo, com reversão do comprometimento de memória e de aprendizado. Particularmente interessante foi a replicação destes achados em modelos diferentes de camundongos, usando-se testes comportamentais diversos (White e Hawke, 2003).

Estes e outros trabalhos impulsionaram a realização de estudo imunogenético em humanos. O primeiro estudo de fase I com voluntários portadores de DA atestou a boa tolerabilidade e o potencial imunogênico de múltiplas administrações parenterais do composto NA 1792, que corresponde a agregados de $A\beta$ -42 com o adjuvante QS-21. A partir daí foram iniciados os estudos de fase IIA nos EUA e Europa, a fim de determinar a segurança, a tolerabilidade e a eficácia da imunoterapia com β -amilóide no tratamento da DA. Trezentos e setenta e dois pacientes portadores de DA leve ou moderada foram randomizados para receber múltiplas doses intramusculares do composto AN1792 ou placebo, em uma razão de 4:1, no início do

estudo e após um, três, seis, nove e 12 meses. Contudo, após entusiasmo inicial, os estudos foram interrompidos, em 2002, em função da ocorrência de meningoencefalite em uma parcela significativa (6%) dos 298 voluntários tratados com a vacina, em comparação com nenhum caso dessa complicação inflamatória entre os 74 indivíduos do grupo controle (Check, 2002). As administrações foram interrompidas após a constatação do quarto caso de meningoencefalite, mas o seguimento (duplo-cego) dos pacientes foi mantido. Doze pacientes tratados com o composto AN1792 e que apresentaram meningoencefalite recuperaram-se após algumas semanas, enquanto seis desenvolveram seqüelas neurológicas nos seis a 12 meses subseqüentes, quatro dos quais com desfecho letal. Em três dos quatro pacientes autopsiados, foram observadas reduções substanciais dos depósitos de β -amilóide em tecidos cerebrais, permitindo admitir preliminarmente a eficácia da imunoterapia na reversão da patologia relacionada ao β -amilóide na DA (Orgozogo et al., 2003).

Alguns dos achados clínico-laboratoriais desse estudo foram apresentados na XIX Conferência Internacional sobre Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas (Filadélfia, 2004). Os resultados dos testes laboratoriais desse estudo revelaram que apenas 20% dos pacientes imunizados apresentaram resposta imunológica positiva (definida por títulos de anticorpos anti- β -amilóide acima de 1:2.200). Nesses indivíduos, observou-se redução das concentrações de proteína tau no LCR, porém sem diferenças em relação aos controles quanto aos títulos líquóricos de $A\beta$ -42. Os parâmetros neuropsicológicos primários também não foram significativamente diferentes entre pacientes responsivos e controles (Gilman et al., 2004). Curiosamente, nos estudos com volumetria por ressonância magnética realizados após 12 meses do início do tratamento, observou-se atrofia hipocampal e alargamento ventricular significativamente maiores nos pacientes responsivos a imunoterapia com β -amilóide do que nos controles. Os autores argumentaram que a perda acelerada de volume cerebral poderia dever-se à remoção dos depósitos de β -amilóide, que ocupariam uma porção considerável do volume hipocampal, e que a dilatação ventricular mais intensa poderia ser decorrente de leve hidrocefalia, associada a mecanismos inflamatórios (Fox et al., 2004).

Recentemente foi publicada a primeira análise da neuropatologia cerebral humana após a imunização com β -amilóide (Nicoll et al., 2003). Tratava-se de uma paciente de 72 anos, que satisfazia critérios clínicos para provável DA, com resposta terapêutica não satisfatória à rivastigmina. Após receber diversas doses, oito semanas depois do início do tratamento, a paciente apresentou deterioração cognitiva e diversos outros sintomas, tais como sonolência, tontura, febre e marcha instável. Veio a falecer de embolia pulmonar 20 meses após a primeira e 12 meses após a última dose.

Comparando-se os achados neuropatológicos cerebrais desta paciente com casos de DA não-imunizados, os seguintes achados foram relevantes: (1) havia pequena concentração de placas de β -amilóide em áreas extensas de neocórtex (incluindo lobos parietais, temporais, frontais e occipitais); (2) aquelas áreas corticais, isentas de depósitos de placas de β -amilóide, continham densidades de emaranhados neurofibrilares e angiopatia cerebral amilóide (eventos neuropatológicos da DA que não são especificamente associados com placas) semelhantes a pacientes com DA não-imunizados, mas ausência de placas associadas à distrofia neurítica e aglomerados de astrócitos; (3) em algumas regiões de depósitos de placas, a imunoreatividade ao β -amilóide foi associada com a micróglia; (4) meningoencefalite T-linfocítica estava presente; (5) infiltração por macrófagos substância branca cerebral. Os três primeiros achados associam-se às mudanças após imunoterapia com β -amilóide em modelos de camundongos transgênicos e sugerem que a resposta imune gerada contra o peptídeo eliciu o clareamento de placas de β -amilóide nesta paciente. A meningoencefalite T-linfocítica é provavelmente correspondente ao efeito colateral, visto em alguns pacientes que receberam AN 1792 (Nicoll et al., 2003).

Os estudos clínicos em humanos foram suspensos indefinidamente após o desenvolvimento de tais complicações inflamatórias associadas com a imunização. Esse processo inflamatório tem sido descrito como uma meningoencefalite asséptica e, apesar da exata causa ainda não ter sido estabelecida, é provável que se deva mais a mecanismos celulares que humorais (estudos demonstraram que tanto pacientes afetados como não afetados tinham altos títulos de anticorpo anti- β -amilóide, além do próprio exame neuropatológico descrito acima, que evidenciou meningoencefalite com células T) (White e Hawke, 2003).

Dois estudos subseqüentes, separados, mostraram que a reatividade intrínseca e células T à antígenos próprios β -amilóide existe em muitos indivíduos e aumenta quanto maior a idade. Esses achados podem ter implicações para o desenho de novas vacinas (Cirrito e Holtzman, 2003).

Monsonogo et al. (2003) encontraram que alguns indivíduos saudáveis idosos, assim como indivíduos com DA, contêm níveis basais elevados de células T reativas à β -amilóide. Enquanto a tendência geral, ao envelhecer, é uma diminuição da resposta imune, demonstrou-se aumento seletivo da reatividade a células $A\beta$ em indivíduos idosos, independente da presença de demência. Apesar da causa ser desconhecida, especula-se que alguns desses indivíduos idosos cognitivamente preservados já possam ter depósitos de β -amilóide cerebrais (já que tais alterações parecem iniciar-se muitos anos antes dos sintomas mais precoces da DA). Uma possibilidade interessante é que esta mudança nas células T é uma resposta à agre-

gação de β -amilóide, mesmo na ausência de demência clínica (White e Hawke, 2003).

Talvez as futuras vacinações excluam esses indivíduos com reação T substancial à proteína β -amilóide e eles constituam um grupo de candidatos à imunização passiva, já que é fundamental a minimização da toxicidade não desejada. Os laboratórios

farmacêuticos Élan/Wyeth, responsáveis pelo desenvolvimento da imunoterapia com a droga AN-1792, iniciaram recentemente estudo de fase I com base na imunização passiva, na qual se administra um anticorpo monoclonal anti- β -amilóide (AAB-001), suplantando talvez os efeitos (e riscos) decorrentes da ativação imunológica excessiva dos pacientes.

Referências bibliográficas

- AISEN, P.S.; SCHAFER, K.A.; GRUNDMAN, M. ET AL. - Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2819-26.
- BIRKS, J.; FLICKER, L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD000442.
- BIRKS, J.; GRIMLEY, E.V.; VAN DONGEN, M. - Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review). In: Cochrane Library. *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD003120, 2002.
- CHECK, E. - Nerve inflammation halts trial for Alzheimer's drug. *Nature* 2002;415 (6871): 462.
- CIRRITO, J.R.; HOLTZMAN, D.M. - Amyloid-b and Alzheimer disease therapeutics: the devil may be in the details. *J Clin Invest* 2003;112:3.
- COURTNEY, C.; FARRELL, D.; GRAY R. et al. - Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363(9427):2105-15.
- DE FELICE, F.G.; FERREIRA, S.T. - Beta-amyloid production, aggregation, and clearance as targets for therapy in Alzheimer's disease. *Cell Mol Neurobiol* 2002;22(5-6):545-63.
- EVANS, R.M.; HUI, S.; PERKINS, A. et al. - Cholesterol and APOE genotype interact to influence Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004;62(10):1869-71.
- FINEFROCK, A.E.; BUSH, A.I.; Doraiswamy, P.M. - Current status of metals as therapeutic targets in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(8):1143-8.
- FOX, N.C.; BLACK, R.S.; GILMAN, S. et al. - Effects of A-Beta Immunotherapy (AN1792) on MRI Measures of Brain, Ventricle and Hippocampal Volumes in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 2004;25(S2):84.
- GEERTS, H. - NC-531 (Neurochem). *Curr Opin Investig Drugs* 2004;5(1):95-100.
- GILMAN, S.; KOLLER, M.; BLACK, R.S. et al. - Neuropsychological, CSF, and neuropathological effects of A-beta immunotherapy (AN1792) of Alzheimer's disease in an interrupted trial. *Neurobiol Aging* 2004;25(S2):84.
- GREEN, P.S.; GRIDLEY KE.; SIMPKINS JW. - Estradiol protects against beta-amyloid (25-35)-induced toxicity in SK-N-SH human neuroblastoma cells. *Neurosci Lett* 1996;218(3):165-8.
- HENDERSON, V.W.; PAGANINI-HILL, A.; MILLER, B.L. et al. - Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000;54(2):295-301.
- HUANG, T.H.; YANG, D.S.; FRASER, P.E.; Chakrabartty, A. - Alternate aggregation pathways of the Alzheimer beta-amyloid peptide. An in vitro model of preamyloid. *J Biol Chem* 2000;275(46):36436-40.
- IN'T VELD, B.A.; LAUNER, L.J.; HOES, A.W. et al. - NSAIDs and incident Alzheimer's disease. The Rotterdam Study. *Neurobiol Aging* 1998;19(6):607-11.
- IN'T VELD, B.A.; RUITENBERG, A.; HOFMAN, A.; LAUNER, L.J.; VAN DUIJN, C.M.; STIJNEN, T.; BRETELER M.M.; STRICKER, B.H. - Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-21.
- JANN, M.V. - Pharmacology and clinical efficacy of cholinesterase inhibitors - *Am J Health Syst Pharm* 1998;55(Suppl 2):S22-5.
- JANUS, C.; PEARSON, J.; McLAURIN, J. et al. - A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000;408(6815):979-82.
- JARVIS, B.; FIGGITT, D.P. - Memantine. *Drugs Aging* 2003;20(6):465-76.
- Kennedy, D.O.; Scholey, A.B.; Wesnes, K.A. - The dose-dependent cognitive effects of acute administration of Ginkgo biloba to healthy young volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;151(4):416-23.
- LANCÔT, K.L.; HERRMANN, N.; YAU, K.K.; et al. - Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003;169(6):557-64.
- LE BARS, P.L.; KATZ, M.M.; BERMAN, N. et al. - A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGB Study Group. *JAMA* 1997;278(16):1327-32.

- LE BARS, P.L.; VELASCO, F.M.; FERGUSON, J.M. et al. - Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb 761 in Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology* 2002;45(1):19-26.
- LEBERT, F. - Treatment of frontotemporal dementia. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2004;2(1):35-42.
- LI, G.; HIGDON, R.; KUKULL, W.A. et al. - Statin therapy and risk of dementia in the elderly: a community-based prospective cohort study. *Neurology* 2004;63(9):1624-8.
- LI, S.; MALLORY, M.; ALFORD, M. et al. - Glutamate transporter alterations in Alzheimer disease are possibly associated with abnormal APP expression. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56(8):901-11.
- LIM, G.P.; YANG, F.; CHU, T. et al. - Ibuprofen effects on Alzheimer pathology and open field activity in APPsw transgenic mice. *Neurobiol Aging* 2001;22(6):983-91.
- LOVESTONE, S.; GRAHAM, N.; HOWARD, R. - Guidelines on drug treatments for Alzheimer's disease. *Lancet* 1997;350:752-68.
- LUO, Y.; SMITH, J.; V.; PARAMASIVAM V.; et al. - Inhibition of amyloid-beta aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(19):12197-202.
- LUO, Y. - Ginkgo biloba neuroprotection: therapeutic implications in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2001;3(4):401-7.
- MESULAM, M.M.; GEULA, C. - Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. *Ann Neurol* 1994;36(5):722-7.
- MISZTAL, M.; FRANKIEWICZ, T.; PARSONS, C.G. et al. - Learning deficits induced by chronic intraventricular infusion of quinolinic acid—protection by MK-801 and memantine. *Eur J Pharmacol* 1996;296(1):1-8.
- MIX, J.A.; CREWS, W.D. JR. - A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of Ginkgo biloba extract EGb 761 in a sample of cognitively intact older adults: neuropsychological findings. *Hum Psychopharmacol* 2002;17(6):267-77.
- MONSONEGO, A.; ZOTA, V.; KARNI, A. et al. - Increased T cell reactivity to amyloid beta protein in older humans and patients with Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2003;112(3):415-22.
- MORGAN, D.; DIAMOND, D.M.; GOTTSCHALL, P.E.; et al. - A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000;408(6815):982-5.
- MULNARD, R.A.; COTMAN, C.W.; KAWAS, C. et al. - Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000;283(8):1007-15.
- NICOLL, J.A.; WILKINSON, D.; HOLMES, C. et al. - Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. *Nat Med* 2003;9(4):448-52.
- NORDBERG, A. - New targets for Alzheimer therapy. In: Iqbal K, Winblad B. (ed.) Alzheimer's Disease and Related Disorders: Research Advances. Bucharest, Romania: Ana Aslan International Academy of Aging 2003, pp.499-512.
- ORGOGOZO, J.M.; GILMAN, S.; DARTIGUES, J.F. et al. - Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003;61(1):46-54.
- PANTEV, M.; RITTER, R.; GÖRTELMAYER, R. - Clinical and behavioural evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under Memantine treatment. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie* 1993;6:103-17.
- PARSONS, C.G.; GRUNER, R.; ROZENTAL, J. et al. - Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantan). *Neuropharmacology* 1993;32(12):1337-50.
- REISBERG, B.; DOODY, R.; STOFFLER, A. et al. - Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348(14):1333-41.
- RIGNEY, U.; KIMBER, S.; HINDMARCH, I. - The effects of acute doses of standardized Ginkgo biloba extract on memory and psychomotor performance in volunteers. *Phytother Res* 1999;13(5):408-15.
- RITCHIE, C.W.; BUSH, A.I.; MACKINNON, A. 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.
- ROCKWOOD, K. - Size of the treatment effect on cognition of cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(5) 677-85.
- ROGAWSKI, M.A.; WENK, G.L. - The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Rev* 2003;9(3):275-308.
- SANO, M.; ERNESTO, C.; THOMAS, R.G. - A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1216-22.
- SASTRE, J.; PALLARDO, F.V.; VINA, J. - Mitochondrial oxidative stress plays a key role in aging and apoptosis. *IUBMB Life* 2000;49(5):427-35.
- SCHENK, D.; BARBOUR, R.; DUNN, W. et al. - Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP. *Nature* 1999;400(6740):173-7.
- SHUMAKER, S.A.; LEGAULT, C.; KULLER, L. et al. - Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2947-58.
- SHUMAKER SA.; LEGAULT C.; RAPP SR.; et al. - Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289(20):2651-62.
- SIEMERS, E.; DEAN, R.A.; SATTERWHITE J.; et al. - Safety, tolerability, and changes in plasma and cerebrospinal fluid amyloid beta concentrations after administration of a functional gamma-secretase inhibitor in healthy volunteers. *Neurobiol Aging* 2004;25(S2):569.
- TABET, N.; FELDMAND, H. - Ibuprofen for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD004031.

- TARIOT, P.N.; FARLOW, M.R.; GROSSBERG, G.T. et al. - Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(3):317-24.
- WENK, G.L.; QUACK, G.; MOEBIUS, H.J. et al. - No interaction of memantine with acetylcholinesterase inhibitors approved for clinical use. *Life Sci* 2000;66(12):1079-83.
- WHITE, A.R.; HAWKE, S.H. - Immunotherapy as a therapeutic treatment for neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2003;87:801-8.
- WINBLAD, B.; PORITIS, N. - Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14(2):135-46.
- ZANDI, P.P.; SPARKS, D.L.; Khachaturian, A.S. et al. - Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62(2):217-24.
- ZHOU, L.J.; ZHU, X.Z. - Reactive oxygen species-induced apoptosis in PC12 cells and protective effect of bilobalide. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000;293(3):982-8.