

Maria Clara Vasconcelos Mota de Meireles Mendes

Aspetos bioquímicos das doenças neurológicas



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Maria Clara Vasconcelos Mota de Meireles Mendes

Aspetos bioquímicos das doenças neurológicas



Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2022

Maria Clara Vasconcelos Mota de Meireles Mendes

Aspetos bioquímicos das doenças neurológicas

Atesto a originalidade deste trabalho

Maria Clara Vasconcelos Mota de Meireles Mendes

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como
parte dos requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Professora Doutora Fernanda Leal

Co-Orientadora: Professora Doutora Inês Lopes Cardoso

Resumo

As doenças neurológicas mais comuns são as doenças neurodegenerativas. As doenças neurodegenerativas caracterizam-se por causarem uma destruição gradual e irreversível das células do sistema nervoso, os neurónios, podendo afetar o sistema nervoso central e o sistema nervoso periférico.

A doença de Alzheimer é a principal doença neurodegenerativa descrita em todo o mundo. Os doentes apresentam um declínio progressivo da memória principalmente a perda de memória a curto prazo, e outras funções cognitivas. As duas características patológicas definidoras desta doença são as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares. As placas amiloides ocorrem devido à deposição do péptido beta-amiloide ($A\beta$) e os emaranhados neurofibrilares resultam da hiperfosforilação da proteína Tau. Atualmente existem 3 biomarcadores quantificáveis no líquido cefalorraquidiano (LCR) que podem ser usados no diagnóstico desta doença sendo estes o péptido $A\beta$, a proteína Tau total (t-Tau) e a proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau). Esta doença não dispõe de nenhum tratamento curativo, somente sintomático e paliativo. Os medicamentos utilizados no tratamento sintomático da doença de Alzheimer incluem-se nas categorias de antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepinas, psicoestimulantes, anti-inflamatórios, antagonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA), inibidores da acetilcolinesterase (AChE) e antioxidantes.

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais prevalente na população mundial, que afeta o movimento. É caracterizada por tremores, rigidez muscular, bradicinesia e instabilidade postural. Esta doença poderá dever-se à presença de corpos de Lewy, que no seu interior podem apresentar a proteína alfa-sinucleína (α -syn), associada à perda de neurónios dopaminérgicos. A proteína α -syn, a proteína deglicase (DJ-1), o cortisol, a insulina, o urato e as proteínas do complemento são potenciais biomarcadores para esta doença. A terapêutica disponível para a doença de Parkinson mostrou-se eficaz na melhoria dos sintomas motores, sendo exemplos os precursores da dopamina, os agonistas dopaminérgicos, os inibidores da monoaminoxidase B (MAO-B), os inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT), os anticolinérgicos e a amantadina.

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurológica degenerativa rara e fatal. Ocorre quando existe um comprometimento dos neurónios motores que conduzem a informação desde o cérebro, passando pela medula espinal até aos músculos. Manifesta-se por atrofia e fraqueza muscular progressiva e conseqüentemente ocorre a morte por insuficiência respiratória. A caracterização da ELA ainda não é totalmente clara. A maioria dos casos tem origem esporádica, ou seja, a causa não é genética ou conhecida. No entanto, alguns fatores genéticos foram identificados numa pequena parte dos doentes. Os potenciais biomarcadores da ELA são a cromogranina A (CgA) e os neurofilamentos. Existe pouca medicação que possa ser utilizada no tratamento desta doença, estando atualmente aprovados dois medicamentos, o Riluzol e o Edaravone.

Palavras-chave: doenças neurodegenerativas, biomarcadores, terapêutica farmacológica, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose lateral amiotrófica.

Abstract

The most common neurological diseases are neurodegenerative diseases. Neurodegenerative diseases are characterised by causing gradual and irreversible destruction of the cells of the nervous system, and the neurons, and can affect both the central and peripheral nervous systems.

Alzheimer's disease is the main neurodegenerative disease described worldwide. Patients show a progressive decline in memory, mainly short-term memory loss, and other cognitive functions. The two defining pathological features of this disease are amyloid plaques and neurofibrillary tangles. Amyloid plaques occur due to beta-amyloid ($A\beta$) peptide deposition and neurofibrillary tangles result from hyperphosphorylation of the Tau protein. Currently, there are three quantifiable biomarkers in the cerebrospinal fluid (CSF) that can be used in the diagnosis of this disease: $A\beta$ peptide, total Tau protein (t-Tau), and hyperphosphorylated Tau protein (p-Tau). This disease has no curative treatment, only symptomatic and palliative. The drugs used in the symptomatic treatment of Alzheimer's disease include the categories of antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, psychostimulants, anti-inflammatory drugs, N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists, acetylcholinesterase inhibitors (AChE), and antioxidants.

Parkinson's disease is the second most prevalent neurodegenerative disease in the world population, affecting movement. It is characterised by tremors, muscle rigidity, bradykinesia, and postural instability. This disease may be due to the presence of Lewy bodies, which may have alpha-synuclein (α -syn) protein inside them, associated with the loss of dopaminergic neurons. The α -syn protein, the deglycase protein (DJ-1), cortisol, insulin, urate and complement proteins are potential biomarkers for this disease. Available therapies for Parkinson's disease have been shown to be effective in improving motor symptoms, examples being dopamine precursors, dopamine agonists, monoamine oxidase B inhibitors (MAO-B), catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors, anticholinergics, and amantadine.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare and fatal degenerative neurological disease. It occurs when there is an impairment of the motor neurons which carry information from the brain through the spinal cord to the muscles. It manifests itself by progressive muscle

atrophy and weakness and consequently death from respiratory failure. The characterization of ALS is still not completely clear. Most cases have a sporadic origin, the cause is not genetic or known. However, some genetic factors have been identified in a small proportion of patients. Potential biomarkers of ALS are chromogranin A (CgA) and neurofilaments. There is little medication that can be used to treat this disease, two drugs being currently approved, Riluzol and Edaravone.

Keywords: neurodegenerative diseases, biomarkers, pharmacological treatment, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis.

Dedicatória

À minha avó Amália e ao meu Pai.

Agradecimentos

Agradeço a todos os intervenientes que possibilitaram a conclusão do trabalho e que sempre me motivaram a concluí-lo especialmente, à minha orientadora, a Professora Doutora Fernanda Leal, pela disponibilidade constante, ajuda e pelo tempo despendido na realização desta dissertação.

À minha co-orientadora, a Professora Doutora Inês Lopes Cardoso, pela atenção dispensada na reta final deste processo.

Ao Alfredo, o meu grande apoio sem o qual não conseguiria jamais terminar este trabalho e conciliar a minha vida familiar.

Ao Vicente, ao Vasco e à Amália que são a minha alegria de viver e que me motivam todos os dias a dar o meu melhor.

Aos meus pais, que estiveram presentes em todos os momentos e me viram caminhar em direção à realização deste sonho tardio.

À Joana e ao Tó, os meus irmãos, que acompanharam todo o meu crescimento e todo o processo até aos dias de hoje.

Aos meus amigos e colegas, pelo incentivo e apoio incondicional.

Os meus sinceros agradecimentos.

Índice

Resumo	I
Abstract.....	III
Dedicatória.....	V
Agradecimentos	VI
Índice de Figuras	IXII
Abreviaturas.....	X
I. INTRODUÇÃO	1
1.1. Epidemiologia, fatores de risco e prevalência das doenças neurodegenerativas	1
1.2. Metodologia	3
II. DESENVOLVIMENTO	3
1. Doença de Alzheimer	3
1.1. Caracterização.....	3
1.2. Biomarcadores	5
1.3. Tratamento	8
2. Doença de Parkinson	15
2.1. Caracterização.....	15
2.2. Biomarcadores	17

2.3. Tratamento	20
3. Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	23
3.1. Caracterização.....	23
3.2. Biomarcadores	25
3.3. Tratamento	27
III. CONCLUSÃO.....	28
IV. BIBLIOGRAFIA.....	30

Índice de Figuras

Figura 1. Hipótese amiloide da doença de Alzheimer.....	4
Figura 2. Mecanismo de neurodegeneração da doença de Parkinson.....	17
Figura 3. Fatores de risco genéticos na ELA.....	24

Abreviaturas

AChE – Acetilcolinesterase (do inglês, *acetylcholinesterase*)

ALSFRS-R – Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revista (do inglês, *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale - Revised*)

ApoE4 – Apolipoproteína E do tipo 4

APP – Proteína precursora de amilóide (do inglês, *amyloid precursor protein*)

AVC – Acidente vascular cerebral

A β – Péptido beta-amilóide (do inglês, *amyloid beta peptide*)

C9orf72 – Fase de leitura aberta 72 do cromossoma 9 (do inglês, *chromosome 9 open reading frame 72*)

CgA – Cromogranina A

COMT – Catecol-O-metiltransferase

COX – Ciclo-oxigenase

DCL – Défice cognitivo ligeiro

DJ-1 – Proteína deglicase

ELA – Esclerose lateral amiotrófica

FDA – Administração Federal de Alimentos e Medicamentos (do inglês, *Food and Drug Administration*)

fELA – ELA familiar

FUS – Proteína fundida em sarcoma (do inglês, *Fused in Sarcoma*)

GABA – Ácido γ -aminobutírico (do inglês, *gamma-aminobutyric acid*)

IL – Interleucina

ISRS – Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

LCR – Líquido cefalorraquidiano

MAO-B – Monoamino-oxidase B

NfL – Neurofilamento de cadeia leve (do inglês, *neurofilament light chain*)

NMDA – N-metil- D-aspartato

PGE2 – Prostaglandina E2

pNfH – Neurofilamento de cadeia pesada fosforilado (do inglês, *phosphorylated neurofilament heavy chain*)

PS – Presenilina

p-Tau – Proteína Tau hiperfosforilada (do inglês, *phosphorylated Tau protein*)

RNS – Espécies reativas de azoto (do inglês, *reactive nitrogen species*)

ROS – Espécies reativas de oxigénio (do inglês, *reactive oxygen species*)

sELA – ELA esporádica

SNC – Sistema Nervoso Central

SOD1 – Superóxido dismutase 1

TARDBP – Proteína de ligação ao DNA TAR (do inglês *TAR DNA-binding protein*)

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, *tumor necrosis factor alpha*)

t-Tau – Proteína Tau total (do inglês, *total Tau protein*)

WHO – Organização Mundial de Saúde (do inglês, *World Health Organization*)

α -Syn – Proteína alfa-sinucleína (do inglês, *alpha-synuclein protein*)

I. INTRODUÇÃO

As doenças neurológicas incluem as doenças que afetam o sistema nervoso central e as doenças que afetam o sistema nervoso periférico. As doenças neurológicas mais comuns são as doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, a esclerose lateral amiotrófica (ELA), entre outras (Checkoway *et al.*, 2011).

Apesar destas doenças não terem cura, existem atualmente inúmeros tratamentos que permitem controlar os sintomas e a evolução da doença, melhorando a qualidade de vida dos doentes (Durães *et al.*, 2018).

Epidemiologia, fatores de risco e prevalência das doenças neurodegenerativas

O termo doença neurodegenerativa é utilizado para caracterizar um conjunto de patologias que afetam os neurónios, as unidades base do sistema nervoso. Estas patologias apresentam características em comum tais como o fato de estarem associadas à destruição celular progressiva e irreversível do sistema nervoso conferindo-lhes uma condição de doença crónica. São doenças incuráveis, debilitantes, com alterações significativas nas capacidades cognitivas, motoras, fisiológicas e, conseqüentemente sociais, afetando não só o doente, como todos os que com ele se relacionam (Dugger e Dickson, 2017).

As patologias neurodegenerativas com mais expressão são a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson, e a ELA, que representam afeção em diferentes zonas do cérebro (Ehrenberg *et al.*, 2020).

Muito se tem investigado nesta área, tendo sido descritos diversos fatores desencadeantes associados a estas patologias. Desde os agentes ambientais, entre os quais as substâncias psicoativas ilícitas, cujo consumo tem sido associado a alterações do foro neurológico (Orme *et al.*, 2020), à propensão genética (apenas 1 a 10% das doenças são hereditárias) (Linsley *et al.*, 2019), a mecanismos epigenéticos ou à conjugação de vários fatores, o que tem dificultado o estabelecimento da causa principal (Zhu *et al.*, 2019).

De acordo com o relatório de 2012 “*Dementia: a “public health priority”*” da Organização Mundial de Saúde (WHO), referente a 2010, 36 milhões de cidadãos no mundo padeciam

de algum tipo de demência. Estima-se que a prevalência da demência duplique a cada 20 anos, atingindo 66 milhões em 2030 e 115 milhões em 2050, com quase 8 milhões de novos casos por ano (Krysinska *et al.*, 2017).

No relatório “*Dementia in Europe Yearbook 2019*” contabilizaram-se acima de 8 milhões de pessoas dementes no ano de 2018, dos quais 193 mil em Portugal. Segundo este relatório a previsão para Portugal será de aproximadamente 230 mil dementes em 2025, e 347 mil em 2050 (Gonçalves-Pereira *et al.*, 2021).

Tendo em conta o aumento da esperança de vida e o conseqüente envelhecimento das populações, prevê-se que o impacto socioeconómico seja um dos maiores desafios no futuro próximo, particularmente nas sociedades com maiores condições económicas, como é o caso da sociedade europeia (Santana *et al.*, 2015).

A investigação e uso de novos biomarcadores para doenças neurodegenerativas tem sido fundamental para o diagnóstico precoce, o acompanhamento da progressão da doença e, finalmente, na avaliação da resposta do doente às diferentes intervenções terapêuticas (Shi *et al.*, 2009). Entre os candidatos a potenciais biomarcadores estão certas proteínas de carácter patológico identificadas na saliva. São exemplo a proteína deglicase-1 (DJ -1) e a proteína alfa-sinucleína (α -syn), relacionadas com a doença de Parkinson, a proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau) e o péptido beta-amilóide (A β), que estão associadas à doença de Alzheimer, e a cromogranina A associada à ELA (Jafari *et al.*, 2021; Janigro *et al.*, 2020).

Os biomarcadores são ferramentas úteis de diagnóstico, de forma que através de uma análise célere possamos identificar e medir o analito nas amostras cuja deteção pode diferenciar entre um estado fisiológico normal e um patológico (Ozkan *et al.*, 2021). Alguns biomarcadores estão associados à existência de determinadas doenças ou à predisposição para as mesmas. Idealmente devem ser não invasivos, fáceis de quantificar, reprodutíveis, económicos e possuir sensibilidade e especificidade (Anastasiu *et al.*, 2020).

1.2. Metodologia

Na realização desta revisão bibliográfica foi feita uma pesquisa da literatura de referência, tendo sido usados os motores de busca “PubMed” e o “Google Académico”. Esta pesquisa realizou-se entre setembro de 2021 e maio de 2022. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “doenças neurodegenerativas”, “biomarcadores bioquímicos”, “terapia farmacológica”, “doença de Alzheimer”, “doença de Parkinson”, “esclerose lateral amiotrófica”. Os artigos científicos e publicações relevantes utilizadas nesta revisão de literatura encontram-se datados entre 1997 e 2021, tendo-se dado preferência aos mais atuais e restringindo o idioma a Inglês e Português.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Doença de Alzheimer

1.1. Caracterização

Embora os vários fatores de risco genéricos sejam transversais a todas as doenças mentais (idade, consumo de substâncias psicoativas ilícitas, etc.), estudos epidemiológicos demonstram também uma relação direta entre altos níveis de colesterol sanguíneo e o aumento de risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer (Xue-Shan *et al.*, 2016).

O processo inflamatório por exposição a várias substâncias, por exemplo ao péptido A β (Figura 1), leva à produção pelas células da micróglia no cérebro de doentes com doença de Alzheimer, uma variedade de compostos neurotóxicos, incluindo radicais superóxidos, glutamato e óxido nítrico. Além disso, a exposição da micróglia ao péptido A β leva à libertação de fatores pró-inflamatórios, incluindo a interleucina (IL)-1, a IL-6, a IL-8 e o fator de necrose tumoral (TNF- α) (Lopategui Cabezas *et al.*, 2014; Ventura *et al.*, 2018).

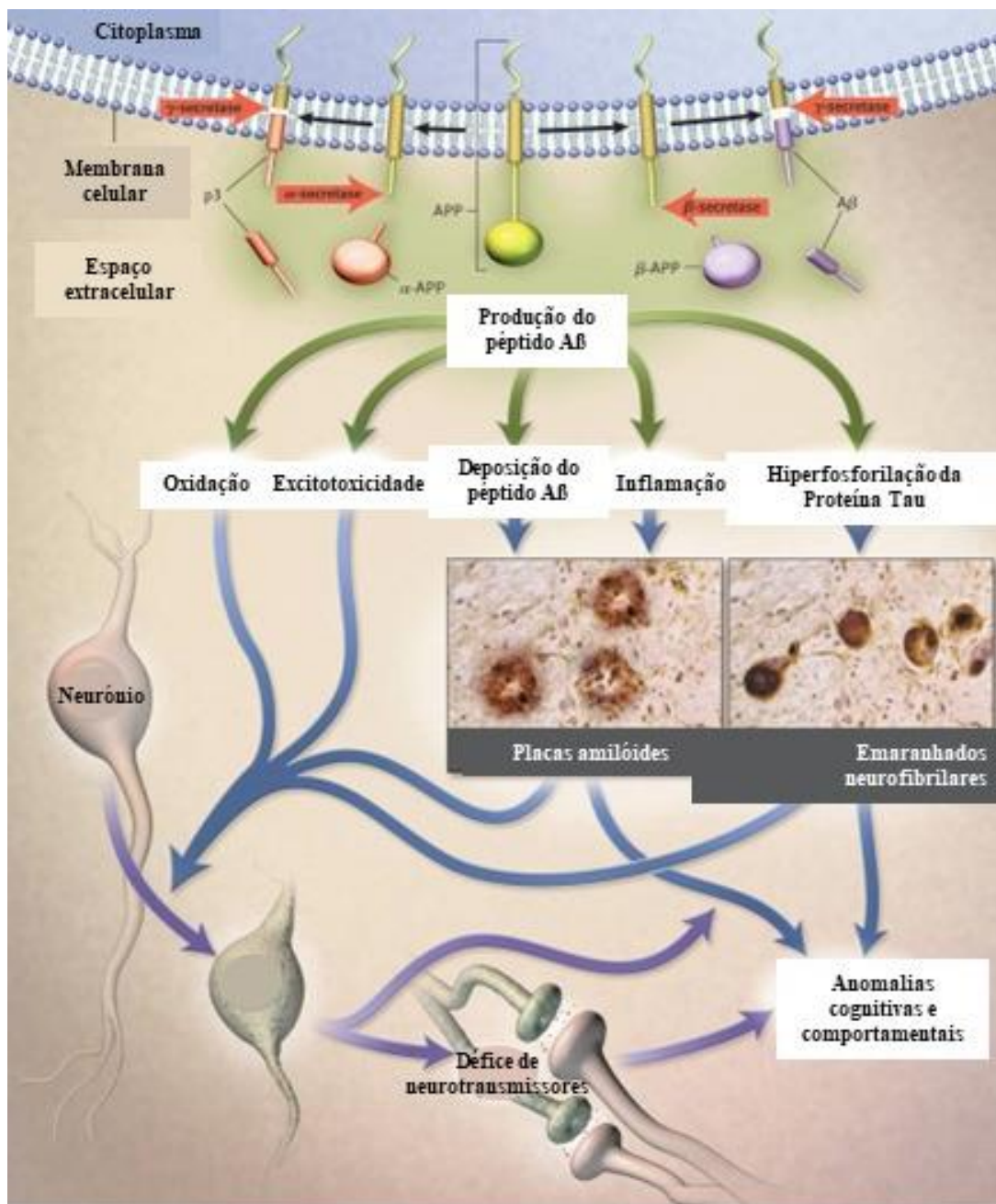


Figura 1. Hipótese amiloide da doença de Alzheimer (adaptado de Christensen, 2007).

Os fatores genéticos estão também largamente associados à doença de Alzheimer, e incluem por exemplo a proteína precursora de amiloide (APP), da Presenilina (PS)-1 e da PS-2 (Völgyi *et al.*, 2018). No entanto, a presença de um alelo do gene codificante da apolipoproteína E do tipo 4 (apoE4) demonstrou uma maior associação ao número de placas senis e placas vasculares, além de uma redução da função colinérgica em cérebros de doentes portadores dessa patologia. A herança do gene codificante da apoE4, presente no braço longo do cromossoma 19, eleva até quatro vezes o risco de desenvolvimento da

doença de Alzheimer, e esse risco é ainda superior se o doente herdar o alelo de ambos os pais (Tao *et al.*, 2018). Existem evidências que sugerem uma forte relação entre a deterioração lipídica, as alterações vasculares e a doença de Alzheimer. Nessas associações está o reconhecimento da apoE4 como o principal fator de risco genético para o desenvolvimento da doença de Alzheimer, tanto na forma familiar quanto na forma esporádica (Moser e Pike, 2017).

1.2. Biomarcadores

Um biomarcador é uma entidade que pode ser medida experimentalmente e que indica a ocorrência de uma determinada função normal ou patológica, com capacidade para identificar riscos de ocorrência e fazer prognósticos. Pode ser utilizado para monitorizar a atividade de um determinado fármaco (Naylor, 2003). O biomarcador ideal da doença de Alzheimer deve identificar uma característica essencial da neuropatologia e ser validado em casos confirmados neuropatologicamente. Estes biomarcadores devem ser fiáveis, reproduzíveis, com recolha fácil, baratos e simples de analisar (Aronson e Ferner, 2017).

Péptido A β 42 e proteína Tau

Até ao momento existem 3 biomarcadores que são quantificáveis no líquido cefalorraquidiano (LCR) e que possivelmente podem ser usados no diagnóstico da doença de Alzheimer: péptido A β , proteína Tau total (t-Tau) e proteína Tau hiperfosforilada (p-Tau) (Scheltens *et al.*, 2016; Simrén *et al.*, 2020).

Uma das principais características da doença de Alzheimer é a presença de placas extracelulares de péptido A β . O A β é um péptido constituído por 39-42 aminoácidos formado pela clivagem proteolítica da APP pelas γ e β -secretases, sendo que as duas principais isoformas deste péptido são o A β 40 e o A β 42. O A β 42 promove a agregação, a fosforilação da proteína Tau e promove a formação das placas. O A β 42 é mais patogénico do que o A β 40 (Alves *et al.*, 2012; Colvin *et al.*, 2016; Tiwari *et al.*, 2019)

A forma p-Tau está intimamente envolvida na patogénese da doença de Alzheimer. Os doentes com doença de Alzheimer apresentam uma propensão para o aumento dos níveis da p-Tau, havendo uma distinção entre o grupo de controlo saudável e o grupo de indivíduos com doença de Alzheimer. A proteína Tau surge como um potencial biomarcador para auxiliar no diagnóstico, progressão da doença de Alzheimer bem como na monitorização do doente face à terapêutica farmacológica (Hampel *et al.*, 2010; Shi *et al.*, 2011).

Níveis baixos do péptido A β 42, combinados com uma subida dos níveis de t-Tau e p-Tau no LCR, são considerados biomarcadores sensíveis, precisos e diferenciais para o diagnóstico da doença de Alzheimer num estado inicial (Chu, 2012; Simrén *et al.*, 2020).

Lactoferrina

Uma das principais proteínas antimicrobianas presentes na saliva é a lactoferrina, exercendo funções defensivas face a bactérias, leveduras, fungos, vírus e protozoários. A lactoferrina tem a capacidade de se ligar ao ferro e também ao A β , e por isso encontra-se relacionada com a doença de Alzheimer. Foi descrito que o recetor da lactoferrina tem uma expressão elevada nos neurónios e nos capilares de pacientes com doenças neurodegenerativas (Farah *et al.*, 2018).

Na fase pré-clínica da doença de Alzheimer, onde existe um declínio cognitivo ligeiro (DCL), os pacientes apresentam uma diminuição dos níveis salivares da lactoferrina. Este poderá ser um potencial biomarcador para o diagnóstico do DCL e na identificação de indivíduos que aparentam estar saudáveis, mas que já estão numa fase pré-clínica da doença de Alzheimer, ou mesmo com DCL não diagnosticado (Carro *et al.*, 2017).

Taurina e histamina

A taurina é um agonista dos recetores do glutamato e tem um efeito potencialmente neuroprotetor. Desta forma previne a neurotoxicidade do péptido A β , podendo ser importante na fisiopatologia da doença de Alzheimer. Observaram-se níveis reduzidos de taurina na saliva em doentes com demência, inclusive doentes com doença de Alzheimer (Figueira *et al.*, 2016).

A histamina é um neurotransmissor que faz parte do sistema histaminérgico. Este sistema pode influenciar e alterar doenças neuropsiquiátricas como a doença de Alzheimer. Os valores de histamina na saliva encontram-se aumentados em doentes com demência (Figueira *et al.*, 2016; Shan *et al.*, 2015).

Acetato e succinato

O acetato é um metabolito que está envolvido em vias metabólicas como a glicólise e a beta oxidação. É uma das moléculas afetadas na via da taurina e hipotaurina. Níveis elevados de acetato foram encontrados na saliva de doentes com Alzheimer quando comparados com um grupo controlo (Figueira *et al.*, 2016).

O metabolito succinato pode ser usado como biomarcador uma vez que está envolvido em vias metabólicas como o ciclo de Krebs e do ácido γ -aminobutírico (GABA). Indivíduos dementes apresentam níveis reduzidos de succinato na saliva, o que pode levar a pensar que deve haver alguma alteração nestas vias ou na sua regulação (Salminen *et al.*, 2016). Foram também reportados níveis reduzidos de succinato na saliva de doentes com a doença de Alzheimer (Figueira *et al.*, 2016; Redjems-Bennani *et al.*, 1998).

Outros metabolitos

Existem outros metabolitos tais como a galactose, imidazol, acetona, creatinina e 5-aminopentanoato que mostraram utilidade como potenciais biomarcadores. Observou-se

que indivíduos com a doença de Alzheimer apresentavam níveis salivares de galactose reduzidos e os de imidazol, acetona, creatinina e 5-aminopentanoato com concentrações aumentadas comparativamente a indivíduos saudáveis (Yilmaz *et al.*, 2017).

Os açúcares são fundamentais no metabolismo e estão associados a uma série de mudanças/adaptações metabólicas e fisiológicas no organismo. A presença destes açúcares no fluído oral pode estar relacionada com a patogénese de várias doenças. O estudo de Lau *et al.* (2015) mostrou que doentes com a doença de Alzheimer apresentavam níveis de trealose superiores aos de indivíduos saudáveis ou aos de doentes com a doença de Parkinson (Lau *et al.*, 2015).

1.3. Tratamento

Diversos esforços têm sido feitos para a compreensão e tratamento da doença de Alzheimer. Entretanto, a terapêutica atual está longe de ser satisfatória. A abordagem terapêutica da doença de Alzheimer é centrada no tratamento sintomático da deficiência cognitiva e dos problemas de comportamento afetivo para minimizar os efeitos graves do comportamento anormal e agressivo dos doentes nas etapas finais da doença. Os medicamentos disponíveis estão longe de propiciar alívio real para esses doentes. Atualmente não se dispõe de nenhum tratamento curativo, somente sintomático e paliativo, que tenta controlar os sintomas cognitivos e psiquiátricos assim como a manutenção da capacidade funcional na doença de Alzheimer (Mendiola-Precoma *et al.*, 2016).

O tratamento pode ser farmacológico ou não farmacológico sendo os objetivos clínicos aliviar os sintomas cognitivos, os sintomas comportamentais e psicológicos da demência e diminuir a progressão da doença. O controlo da depressão em doentes portadores da doença de Alzheimer pode proporcionar, indiretamente, melhoria substancial na cognição (Sereniki e Vital, 2008; Zec e Burkett, 2008).

Antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepinas e psicoestimulantes

Para pacientes sintomáticos, ou seja, que apresentam alterações comportamentais, como agressividade e depressão, são utilizados antidepressivos, antipsicóticos e benzodiazepinas. Os antidepressivos tricíclicos não são recomendados como tratamento de primeira linha para os doentes com Alzheimer, devido à sua ação anticolinérgica, podem piorar o desempenho cognitivo (Osborn e Saunders, 2010). A hipotensão ortostática é um problema frequente neste tipo de medicamentos sendo potencialmente perigosa devido ao risco de quedas (Starkstein e Mizrahi, 2006).

Para os pacientes com doença de Alzheimer, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) são, provavelmente a primeira opção de tratamento farmacológico, devido aos seus efeitos adversos menos marcados. A fluoxetina, a sertralina, a paroxetina, o citalopram, a fluvoxamina, da classe dos ISRS são largamente considerados entre os mais eficientes antidepressivos para tratar a depressão na doença de Alzheimer (Zec e Burkett, 2008).

A trazodona, um antidepressivo sedativo, é utilizado em distúrbios depressivos associados à insónia e ansiedade, o seu benefício traz uma melhora na qualidade de sono, no entanto, pode apresentar efeitos anticolinérgicos que pioram a cognição (McCleery e Sharpley, 2020).

Os medicamentos antipsicóticos poderão ser úteis no controlo de alucinações e pensamentos delirantes em doentes com Alzheimer. no caso do haloperidol, um antipsicótico típico e potente neuroléptico, usado no tratamento da psicose, agitação e agressividade em doentes (Friedlander *et al.*, 2006). Os antipsicóticos atípicos como a risperidona, a quetiapina e olanzapina devem ser usados por um curto período de tempo, pois estes medicamentos apresentam reações adversas extrapiramidais em casos de utilização prolongada (Osborn e Saunders, 2010).

As benzodiazepinas são fármacos utilizados regularmente para reduzir a agitação e a ansiedade na doença de Alzheimer. O lorazepam, é utilizado para esse efeito, apesar de as benzodiazepinas poderem apresentar alguns efeitos adversos, tais como confusão, tonturas e sedação (Yiannopoulou e Papageorgiou, 2013). No entanto, esta classe

farmacológica pode aumentar a agitação nos idosos, além de estar associada a um, mais rápido declínio cognitivo e funcional nos doentes com Alzheimer, nomeadamente nos idosos (Zec e Burkett, 2008).

Os psicoestimulantes são utilizados há décadas na demência para tratamento de sintomas cognitivos e comportamentais; no entanto faltam estudos conclusivos sobre a implicação da sua utilização na sedação diurna excessiva. Estes estimulantes têm despertado interesse na comunidade científica, devido à sua utilização no tratamento dos sintomas negativos da demência, especialmente na apatia. O metilfenidato e outros psicoestimulantes (dexmetilfenidato, dextroanfetamina, lisdexanfetamina) aumentam as concentrações sinápticas de dopamina e norepinefrina através de transportadores de recaptção em bloco. O metilfenidato é o psicoestimulante mais utilizado, tendo mostrado eficácia no tratamento da apatia em idosos com a doença de Alzheimer. Estes estimulantes podem provocar agitação, taquicardia, hipertensão e psicose (Dolder *et al.*, 2010).

Anti-inflamatórios

A utilização dos anti-inflamatórios não esteroides, no tratamento de Alzheimer já ocorre há mais de duas décadas, para a prevenção e tratamento (Weggen *et al.*, 2007). A doença de Alzheimer é um distúrbio neuroinflamatório, os anti-inflamatórios não esteroides são usados para atenuar a patogénese e o risco de desenvolver a doença de Alzheimer (Wang *et al.*, 2016). Esta neuroinflamação é causada pelas espécies reativas de oxigénio (ROS) e espécies reativas de azoto (RNS). As ROS e RNS, são produzidas por vários mecanismos, intra e extracelular, são alguns dos principais fatores de risco que iniciam e alimentam a neurodegeneração na doença de Alzheimer. Nesta doença, verifica-se um aumento de astrócitos reativos, bem como das ROS e RNS, aumentando a atividade da via inflamatória do ácido araquidónico/prostaglandina (Lin *et al.*, 2018; Mudò *et al.*, 2019). Estudos demonstraram que doses altas de anti-inflamatórios não esteroides deverão estar associadas a uma diminuição do défice cognitivo nos idosos (Kummer e Coelho, 2002).

O uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroides e glicocorticoides esteroides, como opção de tratamento para doentes portadores da doença de Alzheimer, está longe de ser claro, alguns estudos epidemiológicos sugerem que os anti-inflamatórios esteroides (glicocorticoides sintéticos) são de baixa eficácia. Não existem diferenças significativas na utilização da prednisona na prevenção do declínio cognitivo em doentes portadores da doença de Alzheimer de acordo com o ensaio clínico que testou esta hipótese (Sereniki e Vital, 2008).

O ibuprofeno e a indometacina demonstraram reduzir os níveis $A\beta$ numa cultura de células, o mesmo não se verificou com o naproxeno, o celecoxib e o ácido acetilsalicílico (Weggen *et al.*, 2001). Outro estudo demonstrou que neurónios tratados com inibidores da ciclo-oxigenase (COX)-1, como o ibuprofeno e o ácido acetilsalicílico, foram mais resistentes aos efeitos da $A\beta$, quando comparados com neurónios tratados com inibidores da COX-2. No mesmo estudo, verificou-se uma diminuição na produção de prostaglandina E2 (PGE2) nos neurónios tratados com inibidores da COX-1 e COX-2. A indometacina foi responsável pela supressão da expressão de diversos genes pró-inflamatórios de monócitos e da microglia. A utilização da indometacina levou à neuroprotecção, uma vez que se verificou a inibição da indução da COX-2, potenciando a excitotoxicidade, aumentando a produção de radicais livres e fatores de necrose (Kelley *et al.*, 1999).

O uso dos anti-inflamatórios não esteroides, para atenuar os sintomas e reduzir o risco de desenvolver a doença de Alzheimer, está associada a complicações gastrointestinais, renais e cardiovasculares. Estes medicamentos devem ser usados com muita precaução nos doentes idosos, pois são mais suscetíveis a complicações clínicas (Kourounakis *et al.*, 2000; McGeer e McGeer, 2007).

Apesar de terem sido desenvolvidos estudos clínicos com anti-inflamatórios não esteroides em doentes portadores da doença de Alzheimer, não foi comprovada a sua eficácia (Aisen, 2002).

Antagonistas do N-metil-D-aspartato (NMDA)

A memantina é um antagonista não-competitivo do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA) do glutamato, atenuando a excitotoxicidade dos neurónios induzida pelo mesmo e ao mesmo tempo permitir as ações fisiológicas do glutamato na aprendizagem e na memória (Chu, 2012). O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório cerebral, em regiões do córtex temporal e hipocampo, associadas às funções cognitivas como a memória e linguagem (Engelhardt *et al.*, 2005). Os neurónios e recetores de glutamato presentes nas regiões corticais e subcorticais sofrem perdas estruturais e funcionais durante a progressão da doença de Alzheimer, visto que o glutamato é excitotóxico, quando está em níveis elevados e prolongados, podendo causar morte neuronal. A memantina é um fármaco bem tolerado e consegue ampliar a plasticidade sináptica, preservando e melhorando a memória. O seu uso é recomendado em doentes com doença de Alzheimer moderada a grave (Rogawski e Wenk, 2003). A memantina tem propriedades neuroprotetoras contra a atividade excitotóxica de recetores de glutamato (Yiannopoulou e Papageorgiou, 2013). Os efeitos adversos mais frequentemente relatados em estudos da memantina são: as enxaquecas, obstipação, tonturas; por tal motivo essa substância deve ser utilizado com precaução em doentes hipertensos, hepáticos e renais (Arvanitakis *et al.*, 2019).

Inibidores da acetilcolinesterase (AChE)

A associação da memantina com inibidores da acetilcolinesterase (AChE) é uma combinação usada para diminuir a progressão da demência. Os inibidores da AChE (tacrina, rivastigmina, donepezilo e galantamina) foram os primeiros medicamentos aprovados nos EUA para a doença de Alzheimer (Arvanitakis *et al.*, 2019). Esta classe farmacológica aumenta a disponibilidade da acetilcolina na fenda sináptica para a neurotransmissão colinérgica ao inibir as suas principais enzimas catalíticas, a acetilcolinesterase e a butirilcolinesterase, aumentando assim a capacidade da acetilcolina estimular os recetores nicotínicos e muscarínicos (Forlenza, 2005; Sereniki e Vital, 2008).

Os inibidores da AChE são usados para tratamento de primeira linha da doença de Alzheimer, estando na linha da frente de escassas alternativas terapêuticas dos sintomas da doença de Alzheimer. A tacrina foi o primeiro fármaco aprovado para o tratamento desta doença, sendo descrito como inibidor de primeira geração. Apesar de apresentar melhorias nas funções cognitivas dos pacientes com doença de Alzheimer, tem como principal efeito adverso a hepatotoxicidade, pois o aumento dos níveis das transaminases hepáticas provocam uma hepatite medicamentosa; para além disso, está ainda descrito como causador de problemas gastrointestinais. Face aos efeitos adversos verificados, a sua utilização tornou-se bastante limitada, tendo sido retirado do mercado. Foi verificado ainda que a hepatite medicamentosa, em mais de 90% dos casos, ocorre nas primeiras 12 semanas de tratamento com tacrina. A estratégia agora seguida para o tratamento desta doença assenta no desenvolvimento de moléculas similares à tacrina, que têm evidenciado serem mais potentes e seletivas.

A rivastigmina, é um inibidor duplo, inibindo a AChE e a butirilcolinesterase, através do bloqueio destas enzimas, a rivastigmina permite maior eficácia quanto ao aumento dos níveis de acetilcolina no cérebro, ajudando a reduzir os sintomas da doença de Alzheimer leve a moderada (Son et al., 2019). A sua inibição é pseudo-irreversível, porque o mecanismo de ação da rivastigmina relaciona-se com a formação de um complexo que se liga covalentemente ao local alostérico da AChE, a dissociação do complexo ao local alostérico é feita lentamente (Pinto et al., 2015). Os efeitos adversos deste fármaco poderão ter maior incidência devido ao facto de serem inibidas as duas enzimas. A rivastigmina pode provocar náuseas e diarreia (Forlenza, 2005).

O donepezilo é um inibidor seletivo e reversível da AChE utilizado no tratamento da doença de Alzheimer leve a moderada, é razoavelmente bem tolerado, apresentando melhoras na função cognitiva e na capacidade funcional dos pacientes. Os principais efeitos adversos que pode causar são náuseas, vómitos, tonturas e diarreia (Sun *et al.*, 2012).

A galantamina é um alcaloide terciário, inibidor seletivo, reversível e competitivo da AChE utilizado na doença de Alzheimer leve a moderada, originalmente extraído dos bolbos de lírios e narcisos. Apesar do papel dos recetores nicotínicos na função cognitiva ter sido já descrito, a galantamina potencialmente melhora a neurotransmissão central,

através da modulação alostérica dos recetores nicotínicos pré e pós-sinápticos, assim estimula a ação intrínseca da acetilcolina sobre os recetores nicotínicos possivelmente através da ligação a uma posição alostérica do recetor (Son *et al.*, 2019). No entanto, a galantamina apresenta eficácia clínica semelhante ao donepezilo, um inibidor puro da AChE, sendo que o suposto efeito modulador nicotínico da galantamina permanece desconhecido. A generalidade das reações adversas da galantamina ocorrem durante o período inicial de tratamento, sendo as mais relevantes as alterações gastrointestinais (Seltzer, 2010).

Mesmo havendo diferenças farmacológicas entre inibidores da AChE, não existe evidência na eficácia e natureza dos seus efeitos adversos, no entanto estes fármacos não impedem a progressão da demência. Embora, a utilização de inibidores da AChE tenha demonstrado eficácia sintomática e redução da progressão da patologia, os benefícios destes só se verificaram em menos de metade dos doentes no tratamento de doentes com a doença de Alzheimer leve a moderada (Downey, 2008).

Para pacientes que escolhem tratamento alternativo, a huperzina A, um alcaloide extraído da planta chinesa *Huperzia serrata*, atuou como um inibidor potente, reversível e altamente específico da AChE e demonstrou benefícios tanto na memória como na realização das atividades diárias de doentes idosos e de doentes com a doença de Alzheimer. Este alcaloide apresentou menos efeitos adversos, maior duração de ação e maior biodisponibilidade oral quando comparado com os outros inibidores da AChE (Murray *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2013; Xing *et al.*, 2014).

Antioxidantes

Outra estratégia de tratamento poderá ser a utilização de substâncias antioxidantes, como adjuvantes no tratamento da doença de Alzheimer. Os antioxidantes podem exercer um efeito neuroprotector, retardando a evolução da doença, uma vez que neutraliza os efeitos nocivos dos radicais livres, ajudando assim a combater o stress oxidativo (Forlenza, 2005). Evidências sugerem que a vitamina E, o α -tocoferol, um antioxidante lipofílico, pode apresentar um papel importante na prevenção do desenvolvimento da doença de Alzheimer, protegendo contra o declínio cognitivo (Lloret *et al.*, 2019). Esta neuroprotecção foi sugerida em dois estudos que afirmavam que o uso regular de vitamina

E na dieta poderia proporcionar uma redução no risco da doença de Alzheimer (Engelhart *et al.*, 2002; Morris *et al.*, 2002). A selegilina, é um inibidor seletivo da MAO-B, pode atuar como antioxidante, aumentando os níveis de catecolaminas e estimulação adrenérgica, melhorando ainda a cognição, comportamento e a capacidade funcional. Foram relatadas melhorias na função cognitiva em estudos a curto prazo, mas em estudos a longo prazo estas melhorias não foram significativas (Sano *et al.*, 1997). A melatonina é uma hormona produzida na glândula pineal, regula os ritmos circadianos, neutraliza os radicais livres, melhora a imunidade e inibe a oxidação de biomoléculas (Alves *et al.*, 2012). A mesma hormona revelou ainda, ativar significativamente a via não amiloidogénica mas não a via amiloidogénica, e ainda estimula as α -secretase e inibe as enzimas β e γ -secretase. Esta hormona poderá ser uma estratégia preventiva no combate à doença de Alzheimer (Shukla *et al.*, 2017).

Os antioxidantes polifenólicos podem ter um papel importante na neuroprotecção da doença de Alzheimer, impedindo que os radicais livres exerçam a sua função, amenizando os danos degenerativos. Um estudo *in vitro e in vivo*, indicou que os nitrofenóis, o 2,4-dinitrofenol e o 3-nitrofenol eram capazes de inibir a agregação das placas amiloides e ainda eram capazes de desagregar estas placas amiloides já consolidadas (De Felice *et al.*, 2001).

A estratégia a usar para o tratamento da doença de Alzheimer será bloquear a produção de $A\beta$, reduzindo a formação da APP. As estratégias mais promissoras passam pela inibição das enzimas β e γ -secretase (via amiloidogénica da clivagem proteolítica da APP) e estimular a via α -secretase de forma a promover a neuroprotecção na doença de Alzheimer (Parihar e Hemnani, 2004).

2. Doença de Parkinson

2.1. Caracterização

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum no mundo, logo a seguir à doença de Alzheimer (Cabreira e Massano, 2019). Afeta 41 em 100 mil indivíduos na quarta década de vida e mais de 1900 em 100 mil indivíduos acima dos 80 anos de idade (Cacabelos, 2017). Pensa-se que a prevalência da doença de Parkinson

esteja a aumentar devido ao envelhecimento da população e ao aumento da esperança média de vida. Admite-se que a doença de Parkinson seja mais frequente no sexo masculino (3:2). A estimativa é que esta patologia atinja cerca de 1,5% de indivíduos da população mundial acima dos 65 anos (de Rijk *et al.*, 1997).

Clinicamente, a doença de Parkinson caracteriza-se por alterações motoras, como rigidez muscular, tremor em repouso, bradicinesia (movimentos lentos) e alterações posturais e de marcha (Cabreira e Massano, 2019). Também se manifestam sintomas não motores como depressão, dor, alterações de humor, distúrbios de sono e disfagia, que se tornam mais graves à medida que a doença progride (Atik *et al.*, 2016). A característica principal na doença de Parkinson é a acumulação anormal da proteína α -syn no tecido neuronal (Figura 2), dando origem à formação dos corpos de Lewy. Isto leva a um processo extenso de neurodegeneração em diferentes zonas do sistema nervoso, nomeadamente na *substantia nigra pars compacta*, havendo uma perda progressiva dos neurónios dopaminérgicos (Gibb e Lees, 1988).

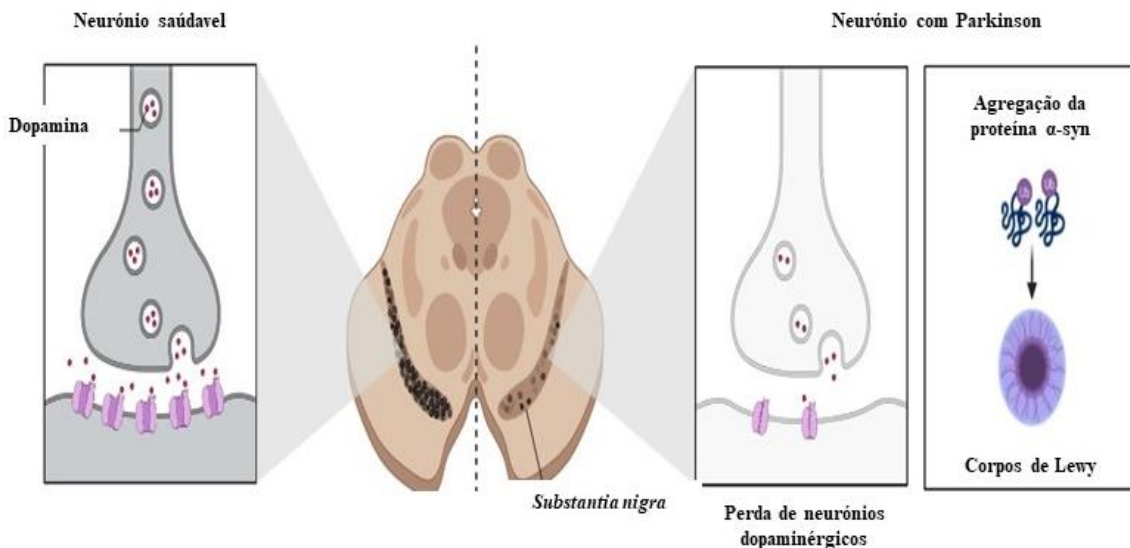


Figura 2. Mecanismo de neurodegeneração da doença de Parkinson (adaptado de BioRender, 2022).

A doença de Parkinson poderá ter uma etiologia de carácter multifatorial, sendo que os principais intervenientes neste processo neurodegenerativo são os fatores genéticos e fatores ambientais, como a exposição intensa a pesticidas, produtos químicos tóxicos e metais pesados (Ren *et al.*, 2015).

O diagnóstico da doença de Parkinson é essencialmente clínico, baseado em exames físicos e neurológicos, sendo a precisão do diagnóstico baixa na fase inicial da doença (Kang *et al.*, 2016). A razão para tal resulta de o tipo de sintomas que a doença de Parkinson apresenta serem semelhantes a diversas doenças neurodegenerativas, necessitando de investigação adicional (história clínica e exame físico detalhado) (Atik *et al.*, 2016).

Apesar dos sintomas clássicos, o diagnóstico clínico da doença de Parkinson não é específico. Contudo, atualmente já existem técnicas de imagem sensíveis para a deteção da doença de Parkinson. Estes exames têm um custo elevado e necessitam de interpretação cuidadosa (Kang *et al.*, 2016). Na autópsia, só existe um diagnóstico definitivo se for observada a presença de corpos de Lewy e confirmada a degeneração dos neurónios dopaminérgicos na *substantia nigra pars compacta* (Atik *et al.*, 2016).

2.2. Biomarcadores

Os marcadores bioquímicos são extremamente importantes e mostram um grande potencial na forma como podem refletir a patogénese da doença de Parkinson. As amostras facilmente acessíveis do ponto de vista clínico são o LCR, sangue, urina e saliva (Ren *et al.*, 2015).

São potenciais biomarcadores para a doença de Parkinson a proteína α -syn, a proteína DJ-1, o cortisol, a insulina, o urato e as proteínas do complemento. Os biomarcadores mais testados são a α -syn e a proteína DJ-1 (Waragai *et al.*, 2010).

α -Syn

A α -syn é uma proteína pequena com 140 aminoácidos e peso molecular de 14 kDa. Está presente em grandes concentrações nos terminais pré-sinápticos, podendo ser encontrada também na mitocôndria e no núcleo das células neuronais. Pertence à família das sinucleínas onde se incluem também as β e as γ -sinucleínas (Hashimoto e Masliah, 1999). A α -syn desempenha um papel muito importante na patogénese da doença de Parkinson porque é o principal constituinte dos corpos de Lewy, podendo ser encontrada em fluidos biológicos como LCR, saliva, sangue. Os níveis de α -syn no sangue encontram-se mais elevados no cérebro de indivíduos com a doença de Parkinson comparativamente com controlos saudáveis (Atik *et al.*, 2016). Já os níveis salivares de α -syn nestes doentes são inferiores relativamente aos indivíduos saudáveis (Vivacqua *et al.*, 2016).

DJ-1

A DJ-1 é uma proteína multifuncional constituída por 189 aminoácidos, codificada pelo gene *PARK7*. Esta proteína localiza-se no citoplasma, no núcleo e na mitocôndria das células, podendo assumir função antioxidante e reguladora da transcrição. Também atua como sensor de stress, ficando aumentada em situações de stress oxidativo (Ariga *et al.*, 2013).

A quantificação da DJ-1 e a pesquisa de alterações estruturais, tais como a sua oxidação, poderão servir de biomarcadores úteis no diagnóstico da doença de Parkinson (Saito, 2014). As amostras para quantificação da DJ-1 podem ser colhidas no LCR, no sangue e saliva. Um estudo constatou que as concentrações de DJ-1 no LCR de doentes com doença de Parkinson eram mais elevadas numa fase inicial da doença, podendo este ser um potencial biomarcador nas fases precoces da doença de Parkinson (Waragai *et al.*, 2010).

Cortisol

O cortisol é uma hormona produzida e segregada pelas glândulas suprarrenais, sendo a secreção regulada pela glândula pituitária, um pequeno órgão localizado abaixo do cérebro. O cortisol pode ser considerado um biomarcador natural que reflete a função do eixo hipotalâmico-pituitário. A função desta hormona é controlar o stress, ajudar a manter os níveis de pressão arterial e ajudar a regular o sistema imunológico (Lee *et al.*, 2015).

Foram descritos níveis elevados de cortisol em pacientes com depressão, ansiedade ou doença de Parkinson (Djamshidian *et al.*, 2011). A secreção do cortisol pode estar alterada pelo stress fisiológico, um sintoma não motor muito comum na doença de Parkinson (Törnhage *et al.*, 2013). Um estudo demonstrou que os níveis de cortisol na saliva se encontravam elevados em indivíduos portadores da doença de Parkinson quando comparados com controlos saudáveis (Djamshidian *et al.*, 2011).

Insulina

A insulina no LCR foi estudada como potencial biomarcador da doença de Parkinson. Verificou-se que não existe interdependência entre os níveis de insulina no LCR e a doença de Parkinson, uma vez que a concentração de insulina em jejum no LCR era idêntica nos doentes com a doença de Parkinson e nos controlos saudáveis (Jiménez-Jiménez *et al.*, 2000).

Num outro estudo, a hiperglicemia consequente da ausência de insulina foi indicada como possível causa de diminuição da transmissão dopaminérgica e aumento da sensibilidade dos recetores sinápticos dopaminérgicos. Dados do mesmo estudo indicam que cerca de 50 a 80% dos doentes com doença de Parkinson padeciam de intolerância à glicose (Hassan *et al.*, 2020).

Urato

O urato é a forma aniónica do ácido úrico e está presente intracelularmente em todos os fluidos corporais. O urato é sintetizado pela xantina oxido-redutase através de sucessivas oxidações da hipoxantina em xantina e depois em urato (Lotankar *et al.*, 2017; Shen e Ji, 2013). O ácido úrico pode desempenhar um papel protetor das células cerebrais, funcionando como um antioxidante endógeno. Uma vez que está fortemente presente no cérebro e no sangue, pode prevenir o stress oxidativo devido à sua capacidade de suprimir as ROS e as RNS (Lotankar *et al.*, 2017). Constatou-se que o nível sérico de ácido úrico era mais baixo em doentes com a doença de Parkinson quando comparados com controlos saudáveis, tendo sido esta descoberta mais acentuada no sexo masculino que no sexo feminino. Desta forma, os níveis de ácido úrico podem ser um potencial biomarcador para a doença de Parkinson (Lotankar *et al.*, 2017; Shen e Ji, 2013).

Complemento

Diferentes estudos sugeriam que a ativação do complemento poderia estar na origem das doenças neurodegenerativas. As proteínas do complemento C3b, C4b, fator B e fator H foram comparadas e observou-se um decréscimo maior dos níveis destas proteínas do complemento no LCR em doentes com a doença de Parkinson do que nos controlos saudáveis (Finehout *et al.*, 2005).

2.3. Tratamento

Apesar dos avanços no campo das doenças neurodegenerativas, não existem atualmente terapêuticas capazes de diminuir ou travar o processo neurodegenerativo e assim impedir o curso natural desta doença. A terapêutica disponível para a doença de Parkinson mostrou-se eficaz na melhoria dos sintomas motores (Cabreira e Massano, 2019).

Precusores da dopamina

A levodopa, um agente dopaminérgico, foi o primeiro medicamento usado eficazmente para a doença de Parkinson, no tratamento de sintomas motores (Cabreira e Massano, 2019). A levodopa é um aminoácido, precursor da dopamina. A enzima responsável pela transformação da levodopa em dopamina é a dopa-descarboxilase. Verificou-se que o uso de levodopa isolada gerava efeitos adversos gastrointestinais. Sendo assim, atualmente a levodopa só se encontra disponível comercialmente em associação com inibidores da descarboxilase dos aminoácidos. Os dois inibidores utilizados são a carbidopa ou a benserazida (Limongi, 2001).

Agonistas dopaminérgicos

Estes medicamentos atuam a nível dos recetores da dopamina e imitam a sua ação, estimulando os recetores dopaminérgicos. Estes fármacos têm uma ação direta sobre os recetores e dessa forma não necessitam de ser metabolizados como a levodopa. Os agonistas da dopamina podem ser classificados em duas classes: os ergotamínicos e os não ergotamínicos. Na classe dos não ergotamínicos encontra-se o Ropinirol e o Pramixepol que são usados em monoterapia ou combinados com a levodopa. Os não ergotamínicos normalmente são mais bem tolerados que os agonistas dopaminérgicos ergotamínicos. A Bromocriptina é da classe dos ergotamínicos e é usada no tratamento sintomático da doença de Parkinson, quer em monoterapia, quer como adjuvante da levodopa. Os agonistas da dopamina são medicamentos geralmente bem tolerados, melhorando os sintomas parkinsonianos. Os principais efeitos adversos são as náuseas, vômitos, sonolência e alucinações (Cabreira e Massano, 2019; Infarmed, 2013).

Inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B)

Os inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B) atuam inibindo irreversivelmente a enzima MAO-B. Esta enzima, ao ser bloqueada, faz com que a dopamina permaneça mais tempo no recetor. A inibição de uma das enzimas metabolizadoras da dopamina tem

utilidade demonstrada em ensaios clínicos no controlo das flutuações motoras de fim de dose. A Rasagilina é usada no tratamento sintomático da doença de Parkinson, quer em monoterapia, quer como adjuvante da terapêutica com levodopa em doentes com deterioração de fim de dose. A Selegilina é usada no tratamento sintomático da doença de Parkinson, quer em monoterapia, quer como adjuvante da terapêutica com levodopa (Cabreira e Massano, 2019; Infarmed, 2013).

Inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT)

A inibição da catecol-O-metiltransferase (COMT) é outra forma de prevenir a metabolização da dopamina ou de levodopa, podendo, neste caso, melhorar a sua biodisponibilidade cerebral. A Entacapona é utilizada como adjuvante da terapêutica com levodopa e inibidor da descarboxilase dos aminoácidos em doentes com doença de Parkinson e evita a deterioração de fim de dose (Cabreira e Massano, 2019; Infarmed, 2013).

Anticolinérgicos

Sendo os anticolinérgicos uma classe de medicamentos que relaxa os músculos lisos, são usados para tratamento do tremor na doença de Parkinson. O Biperideno e o Trihexifenidilo têm efeito sobre o tremor parkinsoniano e atuam levemente sobre a rigidez e bradicinesia. Estes medicamentos possuem duas desvantagens: os efeitos secundários e a baixa eficácia terapêutica. Os efeitos adversos podem ser mais marcados nos idosos, com alterações cognitivas, obstipação e retenção urinária (Cabreira e Massano, 2019; Infarmed, 2013).

Amantadina

A amantadina é um medicamento antigo cujo mecanismo de ação nunca foi totalmente esclarecido e cuja descoberta para a doença de Parkinson foi ocasional. Sendo utilizado na Influenza A, descobriu-se que a amantadina induz efeitos anticolinérgicos o que poderá ser eficaz no controlo das discinesias evidenciadas na doença de Parkinson. Supõe-se que o mecanismo de ação se relaciona com o aumento da atividade dopaminérgica, bloqueando a recaptção de dopamina na fenda sináptica, atuando como antagonista do recetor NMDA, com propriedades antiglutamatérgicas. A amantadina atua sobre a rigidez e a bradicinesia, tendo pouco efeito sobre o tremor (Cabreira e Massano, 2019; Infarmed, 2013).

3. Esclerose lateral amiotrófica (ELA)

3.1. Caracterização

A ELA é descrita como sendo uma doença neurodegenerativa progressiva rara, incurável e fatal, que afeta o sistema nervoso central. Caracteriza-se pela morte dos neurónios motores, superiores e inferiores no cérebro e na medula espinal (Oliveira e Pereira, 2009). A par da doença de Alzheimer e da doença de Parkinson, a ELA é umas das principais doenças neurodegenerativas (Checkoway *et al.*, 2011), sendo também conhecida como doença de Charcot, doença de Lou Gehrig ou doença do neurónio motor (Zarei *et al.*, 2015).

Apresenta uma prevalência de 5/100 mil casos na Europa (Martin *et al.*, 2017) e uma incidência média de 2,8/100 mil casos na Europa e 1,8/100 mil casos na América do Norte (Chiò *et al.*, 2013).

O início da doença ocorre por volta dos 58-60 anos de idade e a esperança média de vida dos doentes após o início da doença ronda os 3 a 4 anos (Talbot *et al.*, 2016), apesar de alguns doentes com ELA sobreviverem mais de 10 anos (Chiò *et al.*, 2013). O sexo masculino é ligeiramente mais afetado que o feminino, com uma proporção de 1,4:1 (Logroscino *et al.*, 2010).

A etiologia da ELA ainda não está totalmente esclarecida. A maioria dos casos, cerca de 80 a 90%, são de origem esporádica, ou seja, a causa não é genética ou conhecida, sendo esta designada por ELA esporádica (sELA). No entanto, alguns fatores genéticos foram identificados em 20% dos casos de sELA (Marangi e Traynor, 2015; Vucic *et al.*, 2014). A causa dos restantes 10% a 20% é de origem genética, sendo denominada de ELA familiar (fELA) (Chattopadhyay e Valentine, 2009). Foram identificadas as causas genéticas em 60% dos casos de fELA (Marangi e Traynor, 2015; Vucic *et al.*, 2014). Cerca de 25 genes estão diretamente envolvidos no processo neurodegenerativo desta doença, sendo os 4 principais os genes codificantes da superóxido dismutase 1 (SOD1), da proteína de ligação ao DNA TAR (TARDBP), da proteína fundida em sarcoma (FUS) e do quadro de leitura 72 do cromossoma 9 (C9orf72) (Figura 3) (Hulisz, 2018).

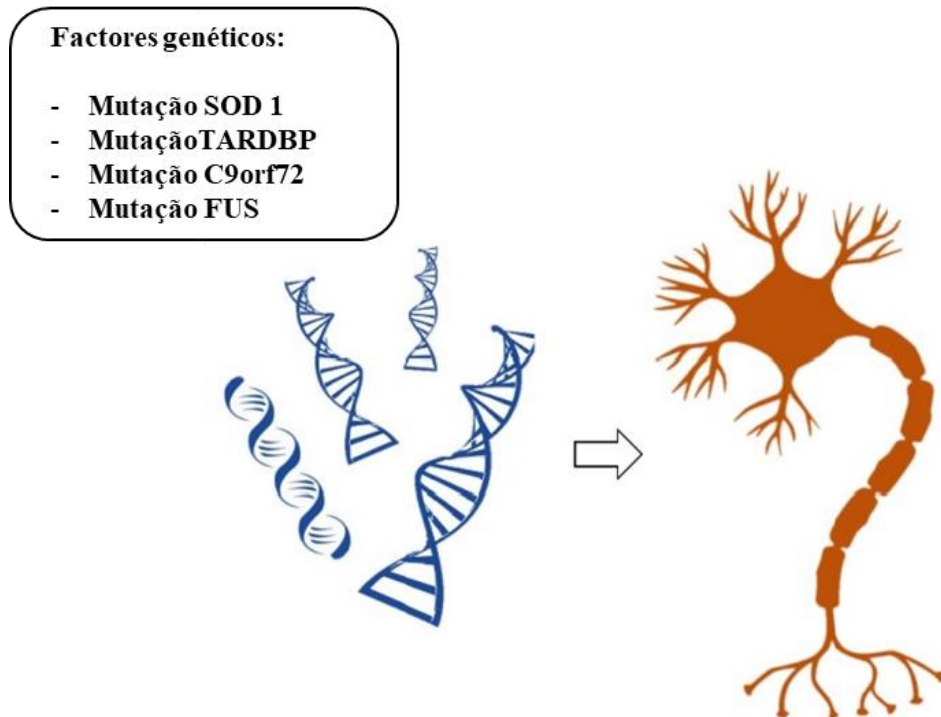


Figura 3. Fatores de risco genéticos na ELA (adaptado de Nowicka *et al.*, 2019).

Com a evolução da ELA os doentes apresentam fraqueza e atrofia muscular progressiva da musculatura respiratória e dos membros, espasticidade, rigidez, disartria e disfagia levando à morte por insuficiência respiratória (Chiò *et al.*, 2013; Gordon, 2013).

3.2. Biomarcadores

O diagnóstico da ELA é feito através de uma avaliação clínica e neurofisiológica, não havendo para já nenhum biomarcador específico de diagnóstico da ELA. A existência de um biomarcador diagnóstico/prognóstico específico permitiria grande avanço no diagnóstico precoce (Benatar *et al.*, 2020). Alguns biomarcadores têm sido testados, podendo ser potenciais biomarcadores a cromogranina A (CgA) e os neurofilamentos (Kaiserova *et al.*, 2017; Xu *et al.*, 2016).

CgA

A CgA é uma glicoproteína presente em diversos tecidos neuroendócrinos. Esta proteína é armazenada em vesículas na medula adrenal e nos nervos simpáticos com as catecolaminas, sendo secretada por exocitose. Esta glicoproteína pode ser encontrada na saliva (Obayashi *et al.*, 2008).

Verificaram-se níveis salivares de CgA superiores em doentes com ELA terminal, quando comparados com doentes com ELA moderada, demência vascular e controlos saudáveis (Obayashi *et al.*, 2008). Foram também encontrados níveis mais elevados no LCR de doentes com ELA comparativamente a grupos de controlo saudáveis (Kaiserova *et al.*, 2017).

Neurofilamentos

Os neurofilamentos são proteínas que compõem a maior parte do citoesqueleto neuronal, expressos nos neurónios. Têm sido investigados como potenciais biomarcadores para a ELA e são compostos por três subunidades que se distinguem por terem diferentes pesos moleculares (cadeia leve, média e pesada) (Xu *et al.*, 2016). Os neurofilamentos de cadeia leve (NfL) e os neurofilamentos de cadeia pesada fosforilados (pNfH) são exemplos de neurofilamentos utilizados como biomarcadores, uma vez que são relativamente estáveis

em biofluidos, a sua deteção é relativamente simples e pode ser realizada através ensaio imunológicos (Vu e Bowser, 2017).

NfL

Estudos que analisaram os níveis de NfL no LCR em doentes com ELA e em grupos de controlo saudáveis, verificaram que os níveis de NfL se encontravam acima dos valores normais, tendo sido correlacionados com a taxa de progressão monitorizada pela Escala de Avaliação Funcional da Esclerose Lateral Amiotrófica Revista (ALSFRS-R). Esta escala avalia a capacidade funcional e monitoriza a progressão da incapacidade dos doentes com ELA, bem como o seu envolvimento no neurónio motor superior (Vu e Bowser, 2017; Xu *et al.*, 2016).

Alguns estudos observaram que os níveis de NfL no sangue se apresentavam significativamente mais elevados em doentes com ELA do que nos controlos saudáveis e doentes assintomáticos, mas portadores de mutações nos genes codificantes das proteínas C9orf72, SOD1 e TARDBP (Vu e Bowser, 2017).

pNfH

Os níveis de pNfH no LCR e no sangue apresentam uma utilidade prognóstica e podem ser usados para avaliar a taxa de progressão, medida pela ALSFRS-R, e de sobrevida da doença.

Tem sido descrito que doentes com ELA apresentam valores superiores de pNfH no LCR quando comparados com controlos saudáveis e controlos com outras doenças neurodegenerativas. Estes pacientes apresentam uma diminuição da sobrevida não tendo sido encontrada uma correlação com a ALSFRS-R (Vu e Bowser, 2017).

Por outro lado, foram observados níveis de pNfH plasmáticos mais elevados em doentes com ELA, comparativamente com controlos saudáveis, mas não foram encontradas

diferenças quando comparados com controlos com outras doenças neurodegenerativas (Vu e Bowser, 2017).

3.3. Tratamento

Ao longo das últimas décadas, um grande número de medicamentos experimentais têm demonstrado retardar a progressão da ELA em modelos animais de ensaios pré-clínicos, mas não demonstrou eficácia nos ensaios clínicos em humanos ou ainda estão em estudo nas fases I-III. O Riluzol, é o único medicamento aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), com benefícios modestos em termos de sobrevivência. Recentemente, o Edaravone, foi considerado eficaz, com capacidade para parar a progressão da doença em estágios iniciais (Jaiswal, 2019).

Riluzol

Até à data, o Riluzol é o único fármaco aprovado na Europa para o tratamento da ELA. A autorização da sua introdução no mercado foi feita pela Agência Europeia do Medicamento em 1997 (Dorst *et al.*, 2018). Este medicamento foi aprovado nos EUA pela Food and Drug Administration (FDA) em dezembro de 1995.

Este medicamento atua pela interrupção da libertação do glutamato, uma vez que a destruição das células nervosas na doença neuronal motora pode ser causada por excesso de glutamato (Jaiswal, 2019). O Riluzol demonstrou que atrasa a progressão da doença e aumenta a sobrevivência em cerca de 3 a 6 meses, quando prescrito num estágio inicial da doença, sem diminuir a taxa de mortalidade (Distad *et al.*, 2008).

Edaravone

O Edaravone é o medicamento mais recente com capacidade de neutralizar radicais livres assim como eliminar peróxidos lipídicos e radicais hidroxilo (Rothstein, 2017). Este novo agente neuroprotetor foi inicialmente desenvolvido para mitigar os radicais livres no AVC, mas o seu uso nunca foi aprovado para essa finalidade (Jaiswal, 2019).

O Edaravone está disponível para utilização no Japão desde 2015 e foi aprovado nos EUA pela FDA em 2017. Surge assim como a nova opção terapêutica para a ELA (Rothstein, 2017).

O seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, podendo o seu efeito terapêutico estar associado às suas propriedades antioxidantes, sendo que o stress oxidativo faz parte do processo que danifica os neurónios motores em doentes com ELA (Cruz, 2018).

Algumas reações adversas foram relatadas após o uso do Edaravone incluindo reações alérgicas e hipersensibilidade (eczema e prurido). No entanto, de uma forma geral o tratamento com este medicamento é bem tolerado, mostrando ligeira melhoria nos casos mais avançados da ELA (Park *et al.*, 2020).

III. CONCLUSÃO

As doenças neurológicas degenerativas são muito frequentes na população idosa, ficando os doentes incapazes de realizar atividades diárias comuns, o que compromete não só a sua qualidade de vida, mas também a qualidade de vida dos seus familiares e cuidadores. As principais doenças neurodegenerativas a nível mundial são a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e a ELA.

Na doença de Alzheimer ocorre a formação das placas amiloides que resultam da deposição do péptido A β . Ocorre a hiperfosforilação da proteína Tau que leva à origem de emaranhados neurofibrilares. A doença de Parkinson está associada à presença de corpos de Lewy. Ocorre perda de neurónios dopaminérgicos que se deve à presença da

proteína α -syn, localizada no interior dos corpos de Lewy. A comunidade científica ainda não descreveu com certeza o mecanismo associado à ELA, apontando uma origem esporádica na maior parte dos pacientes e uma pequena parte de origem genética.

Os biomarcadores podem ser usados na prática clínica e trazem melhorias significativas na confirmação de diagnósticos clínicos. A sua aceitação e utilização em ambiente clínico de forma preventiva, antecipa o diagnóstico, precedendo a manifestação de sintomas. Podem ainda ser usados na avaliação da eficiência de um tratamento farmacológico e avaliação do prognóstico. A última década viu enormes esforços na descoberta e validação de biomarcadores para doenças neurodegenerativas em amostras de fluidos corporais do LCR, sangue e saliva. No diagnóstico da doença de Alzheimer existem 3 biomarcadores identificados no LCR, sendo estes o péptido $A\beta$, a t-Tau e a p-Tau. A proteína α -syn, a proteína DJ-1, o cortisol, a insulina, o urato e as proteínas do complemento são potenciais biomarcadores utilizados no diagnóstico da doença de Parkinson. Quanto à ELA, os potenciais biomarcadores são a CgA e os neurofilamentos.

Tendo em conta que são doenças incuráveis, as estratégias terapêuticas existentes atualmente apenas atrasam a progressão da doença, desacelerando os mecanismos de morte celular, não tratando de forma definitiva a patologia. Os medicamentos antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepinas, psicoestimulantes, anti-inflamatórios, antagonistas do NMDA, inibidores da AChE e antioxidantes são prescritos para o tratamento da doença de Alzheimer. A doença de Parkinson é tratada com recurso a precursores da dopamina, a agonistas dopaminérgicos, a inibidores da MAO-B, a inibidores da COMT, a anticolinérgicos e à amantadina. Uma vez que a ELA é uma doença rara dispõe de poucas soluções farmacológicas sendo elas, o Riluzol e o Edaravone.

Um dos desafios da comunidade científica é encontrar a cura para estas doenças neurodegenerativas. Um entrave ao desenvolvimento de novos fármacos relaciona-se com a complexidade do cérebro, com a dificuldade da replicação deste em modelos animais e ainda com as limitações éticas do estudo do cérebro em seres humanos.

IV. BIBLIOGRAFIA

Aisen, P. S. (2002). The potential of anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 1 (5), pp. 279-284.

Alves, L., *et al.* (2012). Alzheimer's disease: a clinical practice-oriented review. *Frontiers in Neurology*, 3, pp. 63.

Anastasiu, C. V., *et al.* (2020). Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: state of the art and future perspectives. *Internacional Journal of Molecular Sciences*, 21 (5), pp. 1750.

Ariga, H., *et al.* (2013). Neuroprotective function of DJ-1 in Parkinson's disease. *Oxidative Medicine & Cellular Longevity*, 2013, pp. 683920.

Aronson, J. K. e Ferner, R. E. (2017). Biomarkers-A general review. *Current Protocols in Pharmacology*, 76, pp. 9.23.1-9.23.17.

Arvanitakis, Z., Shah, R. C. e Bennett, D. A. (2019). Diagnosis and management of Dementia: review. *Jama*, 322 (16), pp. 1589-1599.

Atik, A., Stewart, T. e Zhang, J. (2016). Alpha-synuclein as a biomarker for Parkinson's Disease. *Brain Pathology*, 26 (3), pp. 410-418.

Benatar, M., *et al.* (2020). Validation of serum neurofilaments as prognostic and potential pharmacodynamic biomarkers for ALS. *Neurology*, 95 (1), pp. e59-e69.

BioRender. [Em linha]. Disponível em <<https://www.genscript.com/peptide-news/a-peptide-approach-to-reducing-alpha-synuclein-in-parkinsons-disease.html>>. [Consultado em 14/07/2022].

Cabreira, V. e Massano, J. (2019). Parkinson's Disease: Clinical Review and Update. *Acta Médica Portuguesa*, 32 (10), pp. 661-670.

Cacabelos, R. (2017). Parkinson's disease: From pathogenesis to pharmacogenomics. *International Journal of Molecular Sciences*, 18 (3), pp. 551.

Carro, E., *et al.* (2017). Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 8, pp. 131-138.

Chattopadhyay, M. e Valentine, J. S. (2009). Aggregation of copper-zinc superoxide dismutase in familial and sporadic ALS. *Antioxidants & Redox Signaling*, 11 (7), pp. 1603-1614.

Checkoway, H., Lundin, J. I. e Kelada, S. N. (2011). Neurodegenerative diseases. *IARC Scientific Publications*, 163, pp. 407-419.

Chiò, A., *et al.* (2013). Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*, 41 (2), pp. 118-130.

Christensen, D. D. (2007). Changing the course of Alzheimer's disease: anti-amyloid disease-modifying treatments on the horizon. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 9 (1), pp. 32-41.

Chu, L. W. (2012). Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Medical Journal*, 18 (3), pp. 228-237.

Colvin, M. T., *et al.* (2016). Atomic resolution structure of monomeric A β 42 amyloid fibrils. *Journal of the American Chemical Society*, 138 (30), pp. 9663-9674.

Cruz, M. P. (2018). Edaravone (Radicava): a novel neuroprotective agent for the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Pharmacy and Therapeutics*, 43 (1), pp. 25-28.

De Felice, F. G., *et al.* (2001). Inhibition of Alzheimer's disease beta-amyloid aggregation, neurotoxicity, and in vivo deposition by nitrophenols: implications for Alzheimer's therapy. *The FASEB Journal*, 15 (7), pp. 1297-1299.

De Rijk, M. C., *et al.* (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 62 (1), pp. 10-15.

Distad, B. J., *et al.* (2008). Drug therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 19 (3), pp. 633-651.

Djamshidian, A., *et al.* (2011). Salivary cortisol levels in Parkinson's disease and its correlation to risk behaviour. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82 (10), pp. 1107-1111.

Dolder, C. R., Davis, L. N. e McKinsey, J. (2010). Use of psychostimulants in patients with dementia. *The Annals of Pharmacotherapy*, 44 (10), pp. 1624-1632.

Dorst, J., Ludolph, A. C. e Huebers, A. (2018). Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 11, pp. 1756285617734734.

Downey, D. (2008). Pharmacologic management of Alzheimer disease. *The Journal of neuroscience nursing*, 40 (1), pp. 55-59.

Dugger, B. N. e Dickson, D. W. (2017). Pathology of Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 9 (7), pp. a028035.

Durães, F., Pinto, M. e Sousa, E. (2018). Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*, 11 (2), pp. 44.

Ehrenberg, A. J., *et al.* (2020). Relevance of biomarkers across different neurodegenerative diseases. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12 (1), pp. 56.

Engelhardt, E., *et al.* (2005). Treatment of Alzheimer's disease: recommendations and suggestions of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 63 (4), pp. 1104-1112.

Engelhart, M. J., *et al.* (2002). Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *Jama*, 287 (24), pp. 3223-3229.

Farah, R., *et al.* (2018). Salivary biomarkers for the diagnosis and monitoring of neurological diseases. *Biomedical Journal*, 41 (2), pp. 63-87.

Figueira, J., *et al.* (2016). NMR analysis of the human saliva metabolome distinguishes dementia patients from matched controls. *Molecular Biosystems*, 12 (8), pp. 2562-2571.

Finehout, E. J., Franck, Z. e Lee, K. H. (2005). Complement protein isoforms in CSF as possible biomarkers for neurodegenerative disease. *Disease Markers*, 21 (2), pp. 93-101.

Forlenza, O. V. (2005). Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 32 (3), pp. 137-148.

Gibb, W. R. e Lees, A. J. (1988). The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 51 (6), pp. 745-752.

Gonçalves-Pereira, M., *et al.* (2021). How many people live with dementia in Portugal? A discussion paper of National estimates. *Portuguese Journal of Public Health*, 39 (1), pp. 58-68.

Gordon, P. H. (2013). Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging and Disease*, 4 (5), pp. 295-310.

Hampel, H., *et al.* (2010). Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, 45 (1), pp. 30-40.

Hashimoto, M. e Masliah, E. (1999). Alpha-synuclein in Lewy body disease and Alzheimer's disease. *Brain Pathology*, 9 (4), pp. 707-720.

Hassan, A., *et al.* (2020). Diabetes mellitus and Parkinson's disease: shared pathophysiological links and possible therapeutic implications. *Cureus*, 12 (8), pp. e9853.

Hulisz, D. (2018). Amyotrophic lateral sclerosis: disease state overview. *The American Journal of Managed Care*, 24 (15 Suppl), pp. S320-S326.

Infarmed, I. (2013). *Prontuário Terapêutico*.

Jafari, A., Babajani, A. e Rezaei-Tavirani, M. (2021). Multiple Sclerosis biomarker discoveries by proteomics and metabolomics approaches. *Biomarker Insights*, 16, pp. 1177271911013352.

Jaiswal, M. K. (2019). Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Medicinal Research Reviews*, 39 (2), pp. 733-748.

Janigro, D., et al. (2020). Peripheral blood and salivary biomarkers of blood-brain barrier permeability and neuronal damage: clinical and applied concepts. *Frontiers in Neurology*, 11, pp. 577312.

Jiménez-Jiménez, F. J., et al. (2000). Normal cerebrospinal fluid levels of insulin in patients with Parkinson's disease., *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, 107 (4), pp. 445-449.

Kaiserova, M., et al. (2017). Cerebrospinal fluid levels of chromogranin A and phosphorylated neurofilament heavy chain are elevated in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 136 (4), pp. 360-364.

Kallio, E. L., et al. (2017). Cognitive training interventions for patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 56 (4), pp. 1349-1372.

Kang, U. J., et al. (2016). The BioFIND study: Characteristics of a clinically typical Parkinson's disease biomarker cohort. *Movement Disorders*, 31 (6), pp. 924-932.

Kelley, K. A., et al. (1999). Potentiation of excitotoxicity in transgenic mice overexpressing neuronal cyclooxygenase-2. *The American journal of pathology*, 155 (3), pp. 995-1004.

Kourounakis, P. N., *et al.* (2000). Reduction of gastrointestinal toxicity of NSAIDs via molecular modifications leading to antioxidant anti-inflammatory drugs. *Toxicology*, 144 (1-3), pp. 205-210.

Krysinska, K., *et al.* (2017). Dementia registries around the globe and their applications: A systematic review, *Alzheimer's & Dementia*, 13 (9), pp. 1031-1047.

Kummer, C. L. e Coelho, T. C. R. (2002). Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (COX-2): aspectos atuais. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 52 (4), pp. 498-512.

Lau, H. C., *et al.* (2015). Non-invasive screening for Alzheimer's disease by sensing salivary sugar using *Drosophila* cells expressing gustatory receptor (Gr5a) immobilized on an extended gate ion-sensitive field-effect transistor (EG-ISFET) biosensor. *PLoS One*, 10 (2), pp. e0117810.

Lee, D. Y., Kim, E. e Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports*, 48 (4), pp. 209-216.

Limongi, J. C. P. (2001). *Conhecendo melhor a Doença de Parkinson*. Plexus Editora.

Lin, Y. T., *et al.* (2018). Effect of Resveratrol on reactive oxygen species-induced cognitive impairment in rats with angiotensin II-induced early Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Medicine*, 7 (10), pp. 329.

Linsley, J. W., Reisine, T. e Finkbeiner, S. (2019). Cell death assays for neurodegenerative disease drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14 (9), pp. 901-913.

Lloret, A., *et al.* (2019). The Effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (4), pp. 879.

Logroscino, G., *et al.* (2010). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81 (4), pp. 385-390.

Lopategui Cabezas, I., Herrera Batista, A. e Pentón Rol, G. (2014). The role of glial cells in Alzheimer disease: potential therapeutic implications. *Neurologia*, 29 (5), pp. 305-309.

Lotankar, S., Prabhavalkar, K. S. e Bhatt, L. K. (2017). Biomarkers for Parkinson's Disease: recent advancement. *Neuroscience Bulletin*, 33 (5), pp. 585-597.

Marangi, G. e Traynor, B. J. (2015). Genetic causes of amyotrophic lateral sclerosis: new genetic analysis methodologies entailing new opportunities and challenges. *Brain Research*, 1607, pp. 75-93.

Martin, S., Al Khleifat, A. e Al-Chalabi, A. (2017). What causes amyotrophic lateral sclerosis?. *F1000Research*, 6, pp. 371.

Mccleery, J. e Sharpley, A. L. (2020). Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11 (11), pp. CD009178.

Mcgeer, P. L. e Mcgeer, E. G. (2007). NSAIDs and Alzheimer disease: epidemiological, animal model and clinical studies. *Neurobiology of Aging*, 28 (5), pp. 639-647.

Mendiola-Precoma, J., *et al.* (2016). Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, 2016, pp. 2589276.

Morris, M. C., *et al.* (2002). Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *Jama*, 287 (24), pp. 3230-3237.

Moser, V. A. e Pike, C. J. (2017). Obesity accelerates Alzheimer-related pathology in APOE4 but not APOE3 mice. *eNeuro*, 4 (3), pp. 0077-17.2017.

Mudò, G., *et al.* (2019). Anti-inflammatory and cognitive effects of interferon- β 1a (IFN β 1a) in a rat model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 16 (1), pp. 44.

Murray, A. P., *et al.* (2013). Natural AChE inhibitors from plants and their contribution to Alzheimer's disease therapy. *Current Neuropharmacology*, 11 (4), pp. 388-413.

Naylor, S. (2003). Biomarkers: current perspectives and future prospects. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 3 (5), pp. 525-529.

Nowicka, N., *et al.* (2019). Risk factors and Emerging Therapies in amyotrophic lateral sclerosis. *International journal of molecular sciences*, 20 (11), pp. 2616.

Obayashi, K., *et al.* (2008). Salivary chromogranin A: useful and quantitative biochemical marker of affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Internal Medicine*, 47 (21), pp. 1875-1879.

Oliveira, A. S. e Pereira, R. D. (2009). Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): three letters that change the people's life. For ever. *Arquivos de NeuroPsiquiatria*, 67 (3a), pp. 750-782.

Orme, T., *et al.* (2020). Analysis of neurodegenerative disease-causing genes in dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathologica Communications*, 8 (1), pp. 5.

Osborn, G. G. e Saunders, A. V. (2010). Current treatments for patients with Alzheimer disease. *Journal of Osteopathic Medicine*, 110 (s98), pp. 16-26.

Ozkan, S. A., Bakirhan, N. K. e Mollarasouli, F. (2021). *The Detection of Biomarkers: Past, Present, and the Future Prospects*. Elsevier.

Parihar, M. S. e Hemnani, T. (2004). Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. *Journal of Clinical Neuroscience*, 11 (5), pp. 456-467.

Park, J. M., *et al.* (2020). Effect of edaravone therapy in Korean amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Neurological Sciences*, 41 (1), pp. 119-123.

Pinto, R. S., *et al.* (2015). Doença de Alzheimer: Abordagem farmacoterapêutica. *Boletim Informativo Geum*, 6 (1), p. 16.

Redjems-Bennani, N., *et al.* (1998). Abnormal substrate levels that depend upon mitochondrial function in cerebrospinal fluid from Alzheimer patients. *Gerontology*, 44 (5), pp. 300-304.

Ren, R., *et al.* (2015). Recent advances in biomarkers for Parkinson's disease focusing on biochemicals, omics and neuroimaging. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 53 (10), pp. 1495-1506.

Rogawski, M. A. e Wenk, G. L. (2003). The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *CNS Drug Reviews*, 9 (3), pp. 275-308.

Rothstein, J. D. (2017). Edaravone: A new drug approved for ALS. *Cell*, 171 (4), pp. 725.

Saito, Y. (2014). Oxidized DJ-1 as a possible biomarker of Parkinson's disease. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 54 (3), pp. 138-144.

Salminen, A., *et al.* (2016). Hypoxia and GABA shunt activation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, 92, pp. 13-24.

Sano, M., *et al.* (1997). A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *New England Journal of Medicine*, 336 (17), pp.1216-1222.

Santana, I., *et al.* (2015). The Epidemiology of Dementia and Alzheimer Disease in Portugal: Estimations of Prevalence and Treatment-Costs. *Acta Médica Portuguesa*, 28 (2), pp. 182-188.

Scheltens, P., *et al.* (2016). Alzheimer's disease. *Lancet*, 388(10043), pp. 505-517.

Sereniki, A. e Vital, M. A. B. F. (2008). A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 30 (1 suppl).

Shan, L., Bao, A. M. e Swaab, D. F. (2015). The human histaminergic system in neuropsychiatric disorders, *Trends in Neurosciences*, 38 (3), pp. 167-177.

Shen, L. e Ji, H. F. (2013). Low uric acid levels in patients with Parkinson's disease: evidence from meta-analysis. *BMJ Open*, 3 (11), p. e003620.

Shi, M., Caudle, W. M. e Zhang, J. (2009). Biomarker discovery in neurodegenerative diseases: a proteomic approach. *Neurobiology of Disease*, 35 (2), pp. 157-164.

Shi, M., *et al.* (2011). Salivary tau species are potential biomarkers of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27 (2), pp. 299-305.

Shukla, M., *et al.* (2017). Mechanisms of Melatonin in Alleviating Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, 15 (7), pp. 1010-1031.

Simrén, J., *et al.* (2020). An update on fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: recent success and challenges ahead. *Current Opinion in Neurobiology*, 61, pp. 29-39.

Son, M., Park, C., Rampogu, S., Zeb, A. e Lee, K. W. (2019). Discovery of novel acetylcholinesterase inhibitors as potential candidates for the treatment of Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (4), pp. 1000.

Starkstein, S. E. e Mizrahi, R. (2006). Depression in Alzheimer's disease. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 6 (6), pp. 887-895.

Sun, X., Jin, L. e Ling, P. (2012). Review of drugs for Alzheimer's disease. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 6 (6), pp. 285-290.

Talbott, E. O., Malek, A. M. e Lacomis, D. (2016). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 138, pp. 225-238.

Tao, Q., *et al.* (2018). Association of chronic low-grade inflammation with risk of Alzheimer disease in ApoE4 carriers. *JAMA Network Open*, 1(6), p. e183597.

Tiwari, S., *et al.* (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, 14, pp. 5541-5554.

Törnhage, C. J., *et al.* (2013). Short- and long-term effects of tactile massage on salivary cortisol concentrations in Parkinson's disease: a randomised controlled pilot study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 13, pp. 357.

Ventura, H. N., *et al.* (2018). Saúde do idoso com doença de Alzheimer: revisão integrativa. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental (Online)*, 10 (4), pp. 941-944.

Vivacqua, G., *et al.* (2016). Abnormal salivary total and oligomeric alpha-synuclein in Parkinson's disease. *PLoS One*, 11 (3), pp. e0151156.

Völgyi, K., *et al.* (2018). Early presymptomatic changes in the proteome of mitochondria-associated membrane in the APP/PS1 mouse model of Alzheimer's disease. *Molecular Neurobiology*, 55 (10), pp. 7839-7857.

Vu, L. T. e Bowser, R. (2017). Fluid-based biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*, 14 (1), pp. 119-134.

Vucic, S., Rothstein, J. D. e Kiernan, M. C. (2014). Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: insights from pathophysiological studies. *Trends in Neurosciences*, 37 (8), pp. 433-442.

Wang, C., Wang, L. e Zhu, N. (2016). Cholinesterase inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs as Alzheimer's disease therapies: an updated umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *European Review for Medical Pharmacological Sciences*, 20 (22), pp. 4801-4817.

Waragai, M., *et al.* (2010). α -Synuclein and DJ-1 as potential biological fluid biomarkers for Parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 11 (11), pp. 4257-4266.

Weggen, S., *et al.* (2001). A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature*, 414 (6860), pp. 212-216.

Weggen, S., Rogers, M. e Eriksen, J. (2007). NSAIDs: small molecules for prevention of Alzheimer's disease or precursors for future drug development?. *Trends in Pharmacological Sciences*, 28 (10), pp. 536-543.

Xing, S. H., *et al.* (2014). Huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, pp. 363985.

Xu, Z., Henderson, R. D., David, M. e McCombe, P. A. (2016). Neurofilaments as biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 11 (10), pp. e0164625.

Xue-Shan, Z., Juan, P., Qi, W., Zhong, R., Li-Hong, P., Zhi-Han, T., Zhi-Sheng, J., Gui-Xue, W. e Lu-Shan, L. (2016). Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease. *Clinica Chimica Acta*, 456, pp. 107-114.

Yang, G., *et al.* (2013). Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 8 (9), pp. e74916.

Yiannopoulou, K. G. e Papageorgiou, S. G. (2013). Current and future treatments for Alzheimer's disease. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 6 (1), pp. 19-33.

Yilmaz, A., *et al.* (2017). Diagnostic biomarkers of Alzheimer's disease as identified in saliva using ¹H NMR-based metabolomics. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58 (2), pp.355-359.

Zarei, S., *et al.* (2015). A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surgical Neurology International*, 6, pp. 171.

Zec, R. F. e Burkett, N. R. (2008). Non-pharmacological and pharmacological treatment of the cognitive and behavioral symptoms of Alzheimer disease. *NeuroRehabilitation*, 23 (5), pp. 425-438.

Zhu, K., *et al.* (2019). Meta-analysis of expression and methylation signatures indicates a stress-related epigenetic mechanism in multiple neuropsychiatric disorders. *Translational Psychiatry*, 9 (1), pp. 1-12.