



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Estratégias de Prevenção Primária e Secundária
da Doença de Alzheimer**

Liliana Sofia da Silva

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação de:

Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2022



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

**Estratégias de Prevenção Primária e Secundária
da Doença de Alzheimer**

Liliana Sofia da Silva

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob orientação de:

Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2022

Estratégias de Prevenção Primária e Secundária da Doença de Alzheimer

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Copyright© 2022 Liliana Sofia da Silva

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo apoio incondicional e por me terem proporcionado a oportunidade que nunca tiveram, sem vocês nada disto seria possível! Para mim são um exemplo de luta e resiliência, e de que nada se conquista sem muito trabalho e dedicação. Obrigada pela paciência que tiveram comigo, por terem respeitado o meu espaço em épocas críticas e por sempre me terem motivado e reconfortado quando mais precisava. Espero deixar-vos orgulhosos!

À minha grande estrelinha, de quem tenho muitas saudades, e que sempre me apoiou e motivou neste meu percurso.

Aos familiares que perto ou longe sempre me acompanharam e apoiaram.

Aos meus colegas e amigos, por todo o apoio, companheirismo e pelos bons momentos de partilha e convívio vivenciados. Convosco guardo grandes memórias!

À Beatriz Augusto, a amiga de todas as horas, pela constante presença durante esta jornada, partilhámos muitas horas de trabalho e outras tantas peripécias que deixaram boas histórias para contar. A amizade não é de sempre mas fica para sempre!

À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Algarve – Unidade de Portimão e da Farmácia Paula Santos, pelos ensinamentos da profissão transmitidos e pela disponibilidade e apoio demonstrados durante os 6 meses de estágio em que me acolheram.

Ao corpo docente do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, pelas aprendizagens e conhecimentos transmitidos. Obrigada por contribuírem para a minha formação enquanto futura farmacêutica!

À minha orientadora, a professora Doutora Ana Serralheiro, pela sua disponibilidade e por todo o apoio e motivação que me deu. Um muito obrigada pela revisão atenta desta tese, pelas suas correções e sugestões de melhoria. Reconheço em si um exemplo de excelência e profissionalismo, e por si tenho uma grande admiração!

A todos, o meu sincero obrigada!

Resumo

A Doença de Alzheimer constitui a sétima principal causa de morte a nível mundial, representando cerca de 60 a 80% dos casos de demência. Esta doença afeta a memória, o pensamento, a capacidade de aprendizagem e de executar tarefas quotidianas, e distingue-se patologicamente pela presença de agregados extracelulares de placas amiloides beta e emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína Tau hiperfosforilada no cérebro humano.

A causa subjacente a estas alterações patológicas permanece desconhecida, no entanto, várias hipóteses fisiopatológicas têm sido desenvolvidas na tentativa de explicar o aparecimento da doença, nomeadamente a hipótese da cascata amiloide, a hiperfosforilação da proteína Tau, a neurotransmissão glutaminérgica, colinérgica e adrenérgica, bem como a neuroinflamação, disfunção mitocondrial, stress oxidativo e hipótese vascular.

A Doença de Alzheimer é considerada uma doença multifatorial, que se encontra associada a vários fatores de risco, tais como, idade, fatores genéticos e patologias como a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial e a diabetes tipo 2. Assim, a intervenção ao nível de fatores de risco modificáveis pode eventualmente prevenir complicações que contribuam para o comprometimento cognitivo, ou até melhorar a qualidade de vida de doentes que vivam com a Doença de Alzheimer.

Apesar da demência constituir uma ameaça à saúde global, as atuais opções de tratamento apenas aliviam os sintomas e ainda não existe uma cura efetiva para a Doença de Alzheimer. Neste sentido, assume particular importância o desenvolvimento de estratégias de prevenção primária e secundária que permitam, respetivamente, prevenir a incidência ou progressão da doença.

Neste âmbito, a presente dissertação tem como principal objetivo fazer uma abordagem acerca da utilização de fármacos anti-hipertensores, estatinas e anti-inflamatórios não esteroides enquanto potenciais estratégias de prevenção da doença. Os resultados obtidos em vários estudos pré-clínicos e clínicos não são consensuais, contudo, existe alguma evidência relativa ao potencial efeito benéfico destes fármacos na Doença de Alzheimer.

Palavras-chave: Anti-inflamatórios não esteroides; Doença de Alzheimer; Estatinas; Fármacos anti-hipertensores; Fatores de Risco; Prevenção.

Abstract

Alzheimer's disease is the seventh leading cause of death worldwide, accounting for 60 to 80% of dementia cases. This disease affects memory, thinking, learning capacity and ability to perform daily tasks, and is pathologically distinguished by the presence of extracellular aggregates of beta amyloid plaques and intracellular neurofibrillary tangles of hyperphosphorylated Tau protein in the human brain.

The underlying cause of these pathological changes remains unknown, however, several pathophysiological hypotheses have been developed in attempt to explain the onset of the disease, namely the amyloid cascade hypothesis, hyperphosphorylation of Tau protein, glutaminergic, cholinergic and adrenergic neurotransmission, as well as neuroinflammation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and vascular hypothesis.

Alzheimer's disease is considered a multifactorial disease, which is associated with several risk factors, such as age, genetic factors, and pathologies such as hypercholesterolemia, hypertension and type 2 diabetes. Thus, intervention at the level of modifiable risk factors may eventually prevent complications that contribute to cognitive impairment, or even improve the quality of life of patients living with Alzheimer's disease.

Despite of dementia being a threat to global health, current treatment options only relieve the symptoms and there is still no effective cure for Alzheimer's disease. In this way, it is particularly important to develop primary and secondary prevention strategies that allow, respectively, to prevent the incidence or progression of the disease.

In this context, the main purpose of this dissertation is to make an approach about the use of antihypertensive drugs, statins, and non-steroidal anti-inflammatory drugs as potential disease prevention strategies. The results obtained in several pre-clinical and clinical studies are not consensual, however, there is some evidence on the potential positive effect of these drugs in Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's disease; Antihypertensive drugs; Non-steroidal anti-inflammatory drugs; Prevention; Risk factors; Statins.

Índice

Agradecimentos	i
Resumo	iii
Abstract	v
Índice	vii
Índice de figuras	ix
Lista de siglas e abreviaturas	xi
1. Introdução	1
2. Epidemiologia	4
3. Diagnóstico clínico.....	6
4. Progressão da Doença de Alzheimer.....	10
5. Tipos de Doença de Alzheimer	11
6. Hipóteses fisiopatológicas.....	12
6.1 Cascata amiloide	13
6.1.1 Via não-amiloidogénica	13
6.1.2 Via amiloidogénica	14
6.2 Hiperfosforilação da proteína Tau	15
6.3 Neurotransmissão glutamatérgica.....	17
6.4 Neurotransmissão colinérgica.....	18
6.5 Neurotransmissão adrenérgica.....	19
6.6 Neuroinflamação.....	20
6.7 Disfunção mitocondrial	23
6.8 Stress oxidativo	25
6.9 Disfunção vascular	26
7. Fatores de risco	28
7.1 Fatores de risco não modificáveis.....	28
7.1.1 Idade	28
7.1.2 Fatores genéticos	29
7.1.3 Histórico familiar	30
7.2 Fatores de risco modificáveis.....	31
7.2.1 Hipertensão arterial	31
7.2.2 Diabetes tipo 2	32
7.2.3 Hipercolesterolemia	33
7.2.4 Obesidade.....	34
7.2.5 Traumatismo craniano	35

Estratégias de Prevenção Primária e Secundária da Doença de Alzheimer

7.2.6 Tabagismo	36
7.2.7 Depressão	36
8. Fatores protetores	36
8.1 Reserva cognitiva	36
8.2 Exercício físico	37
8.3 Dieta mediterrânea	38
9. Tratamento da Doença de Alzheimer	39
9.1 Inibidores da acetilcolinesterase.....	39
9.2 Antagonista dos recetores NMDA.....	42
9.3 Aducanumab	43
9.4 Terapêutica adjuvante	44
10. Estratégias de Prevenção Primária e Secundária	45
10.1 Fármacos anti-hipertensores	45
10.1.1 Sistema renina-angiotensina.....	46
10.1.2 Inibidores da enzima conversora da angiotensina	47
10.1.3 Antagonistas dos recetores de angiotensina II	49
10.1.4 Bloqueadores da entrada de cálcio	55
10.2 Anti-inflamatórios não esteroides	60
10.3 Estatinas	68
10.4 Compostos de origem natural.....	77
11. Conclusão	79
Bibliografia.....	81

Índice de figuras

Figura 2.1: Taxas globais de prevalência de demência por sexo e idade (estimativa de 2019).....	5
Figura 2.2: Número de pessoas com demência em Portugal, entre 2018 e 2050 (Estimativa de 2019).....	6
Figura 3.1: Anatomia de um cérebro normal e de um cérebro com diagnóstico de Doença de Alzheimer.....	9
Figura 4.1: <i>Continuum</i> da Doença de Alzheimer.....	10
Figura 6.1: Marcas patológicas da Doença de Alzheimer	12
Figura 6.2: Processamento proteolítico da proteína precursora amiloide - Via não-amiloidogénica	13
Figura 6.3: Processamento proteolítico da proteína precursora amiloide - Via amiloidogénica.....	14
Figura 6.4: Hiperfosforilação de proteínas Tau e formação de emaranhados neurofibrilares	16
Figura 10.1: Potenciais mecanismos de atuação dos fármacos anti-hipertensores na prevenção da Doença de Alzheimer.....	59
Figura 10.2: Potenciais mecanismos de atuação dos AINEs na prevenção da Doença de Alzheimer.....	67
Figura 10.3: Principais mecanismos que explicam o potencial efeito benéfico das estatinas na Doença de Alzheimer.....	76

Lista de siglas e abreviaturas

24-OHC – 24 S-hidroxicolesterol

27-OHC – 27-hidroxicolesterol

A β – Beta-amiloide

Acetil-CoA – Acetil-coenzima A

Ach – Acetilcolina

AchE – Acetilcolinesterase

AchEI – Inibidor da acetilcolinesterase

ADAM – Desintegrinas e metaloproteases A

ADAS-Cog – Escala de avaliação da doença de Alzheimer – subescala cognitiva

ADN – Ácido desoxirribonucleico

AGEs – Produtos finais de glicação avançada

AICD – Domínio intracelular de proteína precursora amiloide

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides

AMPA – α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

APH1 – *Anterior pharynx-defective 1*

APOE – Apolipoproteína E

APP – Proteína precursora amiloide

ARAs – Antagonistas dos recetores de angiotensina II

ARIA – Anormalidades imagiológicas associadas a amiloide

ARN – Ácido ribonucleico

AT1 – Recetor de angiotensina II tipo 1

AT2 – Recetor de angiotensina II tipo 2

AT4 – Recetor de angiotensina IV

AVC – Acidente vascular cerebral

BACE1 – *Beta-site APP cleaving enzyme 1*

BECs – Bloqueadores da entrada de cálcio

BHE – Barreira hematoencefálica

C – Carboxi-terminal

CCL1 – *C-C motif chemokine ligand 1*

CCL2 – *C-C motif chemokine ligand 1*

CCL5 – *C-C motif chemokine ligand 5*
Cdk5 – Cinase 5 dependente de ciclina
ChAT – Acetiltransferase
COX – Ciclooxygenase
CSF1 – Fator estimulante de colónia
CXCL1 – *C-X-C motif chemokine ligand 1*
C3 – Componente 3 do complemento
C83 – Fragmento carboxi-terminal de 83 aminoácidos
C99 – Fragmento carboxi-terminal de 99 aminoácidos
DA – Doença de Alzheimer
DALYs – Anos de vida ajustados à incapacidade
DCL – Défice cognitivo ligeiro
EAAT1/2 – Transportadores de aminoácidos excitatórios 1/2
EMA – Agência Europeia do Medicamento
EOAD – Doença de Alzheimer de início precoce
FDA – *Food and Drug Administration*
FGF – Fator de crescimento fibroblástico
GABA – Ácido gama-aminobutírico
GLUT – Recetores de transporte de glucose
GSK-3 β – Cinase glicogénio sintetase 3 β
HDL – Lipoproteína de alta densidade
HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
IDE – Enzima degradante da insulina
IGF-1 – Fator de crescimento semelhante a insulina 1
IL – Interleucina
IMC – Índice de massa corporal
IRM – Imagem de ressonância magnética
LC – *Locus Coeruleus*
LCR – Líquido cefalorraquidiano
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
LOAD – Doença de Alzheimer de início tardio
MAPK – Proteína cinase ativada por mitogénio

MAP2 – Proteína 2 associada a microtúbulos
MAPT – Gene da proteína associada a proteína Tau
MMSE – Exame breve do estado mental
MoCA – Avaliação cognitiva de Montreal
N – Amino terminal
NA – Noradrenalina
NFTs – Emaranhados neurofibrilares
NF- κ B – Fator nuclear κ B
NMDA – N-metil-D-aspartato
NNMDAR – Recetores de N-metil-D-aspartato
NO – Monóxido de nitrogénio
OMS – Organização Mundial de Saúde
PEN-2 – *Presenilin enhancer-2*
PET – Tomografia computadorizada por emissão de positrões
PGE2 – Prostaglandina E2
PHFs – Filamentos helicoidais emparelhados
PPAR- γ – Recetor ativado por proliferadores de peroxissoma gama
PP2A – Proteína fosfatase 2A
PSEN – Presenilina
P3 – Péptido solúvel 3
RE – Retículo Endoplasmático
sAPP α – Fragmento solúvel de APP clivado por α -secretase
sAPP β – Fragmento solúvel de APP clivado por β -secretase
SNC – Sistema nervoso central
SPECT – Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
TGF- β – Fator de transformação de crescimento β
TNF – Fator de necrose tumoral
VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade
YLDs – Anos de vida saudável perdidos por incapacidade

1. Introdução

A Doença de Alzheimer (DA) constitui a causa mais comum de demência, representando cerca de 60 a 80% dos casos (1,2). A demência é uma síndrome, geralmente de natureza crónica ou progressiva, que leva à deterioração da função cognitiva, além do que seria expectável como consequência do envelhecimento biológico. No entanto, apesar da demência afetar maioritariamente a população idosa, não se trata de uma consequência inevitável do envelhecimento (3).

A demência resulta de uma variedade de doenças e lesões no cérebro que afetam a memória, pensamento, capacidade de executar tarefas do quotidiano, orientação, compreensão, cálculo, capacidade de aprendizagem, linguagem e julgamento, não sendo a consciência afetada (3,4). O comprometimento da função cognitiva é comumente acompanhado e, por vezes, precedido de mudanças no humor, controlo emocional, comportamento ou motivação (3).

A demência constitui a sétima principal causa de morte a nível mundial e uma das maiores causas de deficiência e dependência entre as pessoas idosas (3). Atualmente, mais de 55 milhões de pessoas vivem com demência, a nível mundial, e quase 10 milhões de novos casos surgem a cada ano (3,5).

Em resultado do elevado número de vidas afetadas pela demência, não só doentes, mas também familiares e cuidadores, em combinação com o enorme gasto económico que recai sobre as famílias e nações, em 2012, a Organização Mundial de Saúde (OMS) identificou a demência como uma prioridade de saúde pública, reconhecendo o seu impacto enquanto uma ameaça crescente à saúde global (4).

Apesar da DA constituir a principal causa de demência em pessoas com mais de 65 anos, para muitos indivíduos acima dos 80 anos, é comum existir mais do que uma causa de demência, como acidentes vasculares cerebrais ou Doença de Parkinson (6). Estudos recentes demonstram que, com base em autópsias, mais de metade dos indivíduos com DA têm alterações cerebrais da patologia de Alzheimer, bem como alterações cerebrais de uma ou mais outras causas de demência, como doença cerebrovascular ou doença dos corpos de Lewy (1). Uma vez reconhecidas estas

patologias em concomitância durante a vida, atribui-se a denominação de demência mista (1).

A DA distingue-se patologicamente pela presença de agregados extracelulares de placas beta-amiloides (A β) e emaranhados neurofibrilares (NFTs) intracelulares de proteína Tau hiperfosforilada, em zona corticais e límbicas do cérebro humano (1,7). Estas alterações manifestam-se usualmente por perda de memória e afetam o pensamento, julgamento, comportamento, emoções e, por último, interferem com o controle físico do corpo (6).

Alois Alzheimer (1864-1915), psiquiatra alemão, foi quem primeiramente detetou, em 1906, a presença de placas amiloides e uma extensa perda de neurónios enquanto autopsiava o cérebro de uma doente que sofria de perda de memória e mudança de personalidade, tendo descrito a condição como uma doença grave do córtex cerebral. Em 1910, Emil Kraepelin nomeou pela 1ª vez esta condição médica de Doença de Alzheimer (8,9).

Atualmente, apesar da demência representar uma importante ameaça à saúde global, as estratégias de tratamento disponíveis apenas aliviam os sintomas e ainda não existe uma cura para a DA.

Neste sentido, a presente dissertação visa realizar uma revisão bibliográfica acerca da DA, abrangendo inicialmente, de forma sistematizada, a sua caracterização, epidemiologia, diagnóstico clínico, progressão, tipos patológicos e terapêutica disponível. Mediante a abordagem das principais hipóteses fisiopatológicas subjacentes e fatores de risco associados, em particular os modificáveis, pretende-se analisar algumas estratégias de prevenção primária e secundária que têm sido estudadas em vários ensaios pré-clínicos e clínicos no âmbito da DA.

Sendo a hipertensão arterial e a hipercolesterolemia dois importantes fatores de risco atribuídos à DA que, por sua vez, também se encontra amplamente associada a processos neuroinflamatórios, será dado particular destaque ao papel de fármacos anti-hipertensores, estatinas e anti-inflamatórios na prevenção da doença.

Para tal, a informação que consta no presente trabalho resulta de uma pesquisa bibliográfica de artigos, maioritariamente realizada no motor de busca *Pubmed*, através da conjugação das seguintes palavras-chave: “*Alzheimer’s disease*”, “*pathogenesis*”,

“risk factors”, “treatment”, “primary and secondary prevention”, “prevention trials”, “antihypertensive drugs”, “statins”, “non-steroidal anti-inflammatory drugs”, “natural products”, “preclinical studies” e “clinical trials”, entre outras. Paralelamente, foram consultados alguns websites, nomeadamente, das instituições OMS, Alzheimer’s Disease International e Food and Drug Administration (FDA).

2. Epidemiologia

Segundo o Relatório Mundial de Alzheimer de 2015 (*World Alzheimer Report 2015*), nesse mesmo ano, existiam cerca de 900 milhões de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, a nível mundial. O aumento da esperança média de vida é um fator que tem contribuído para o rápido aumento desse número, e está associado a uma maior prevalência de doenças crónicas como a demência (10). Verifica-se que, a prevalência da DA aumenta acentuadamente com o avançar da idade, com um aumento de 15 vezes superior entre as idades de 65 e 85 anos (11).

O mesmo relatório estimava que existia uma prevalência de 46,8 milhões de pessoas em todo o mundo que viviam com demência em 2015, sendo que 58% destes indivíduos viviam em países de baixo e médio desenvolvimento, verificando ainda uma incidência de 9,9 milhões de novos casos de demência nesse ano, equivalente a um novo caso por cada 3,2 segundos (10).

A atualização dos dados epidemiológicos, em 2021, estimou que existiriam 55,2 milhões de pessoas com demência em 2019, sendo que este número quase duplicaria a cada 20 anos, atingindo os 78 milhões em 2030 e 139 milhões em 2050 (12). Estima-se que, grande parte desse aumento será observado nos países em desenvolvimento, uma vez que o envelhecimento da população está a decorrer a um ritmo sem precedentes em países de baixo desenvolvimento e, particularmente, de médio desenvolvimento (12,13). Em 2017, já 60% das pessoas com demência viviam em países de baixo e médio desenvolvimento, mas prevê-se que em 2050 aumente para 71% (13). No entanto, na maioria dessas regiões, a prevalência de fatores de risco e fatores protetores tem vindo a mudar, o que pode influenciar drasticamente as projeções de prevalência e estimativas de incidência de demência (12).

Importa ressaltar que, globalmente, a prevalência da demência é maior em mulheres do que em homens com idade superior a 65 anos (**Figura 2.1**). Esta tendência pode resultar de potenciais diferenças biológicas entre homens e mulheres, o que abrange diferenças epigenéticas e hormonais; diferente exposição a fatores de risco e fatores protetores ao longo da vida, incluindo oportunidades para educação e

estimulação cognitiva; assim como maior esperança de vida em mulheres, em várias regiões do mundo, entre outros fatores (12).

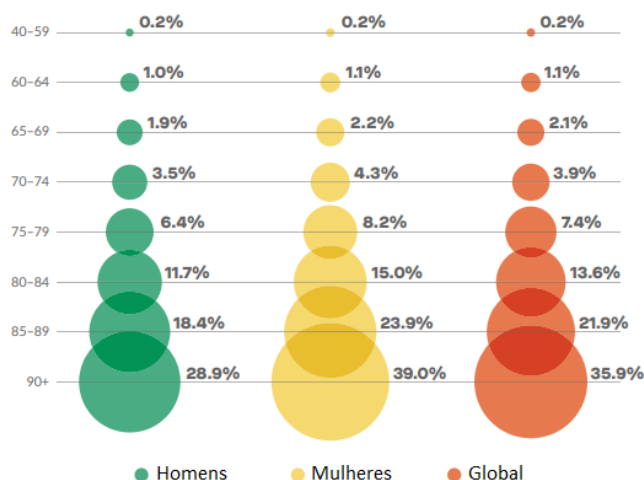


Figura 2.1: Taxas globais de prevalência de demência por sexo e idade (estimativa de 2019). Adaptado de (12).

Em pessoas com 60 anos ou mais, a demência está entre as dez principais causas de anos de vida saudável perdidos por incapacidade (YLDs). Nos últimos 20 anos, os anos de vida ajustados à incapacidade (DALYs) devido à demência mais que duplicaram, representando a maior taxa de aumento entre as 30 principais causas de DALYs. Um DALY representa a perda do equivalente a um ano de saúde plena. Globalmente, é também preocupante que os DALYs sejam cerca de 60% mais altos para as mulheres do que para os homens (12).

O crescimento populacional e a longevidade aumentada, combinados com o aumento de certos fatores de risco de demência, levaram a um drástico aumento no número de mortes causadas por demência nos últimos 20 anos. Em 2019, 1,6 milhões de mortes ocorreram em todo o mundo devido a demências, incluindo a DA, das quais quase metade ocorreu em países de elevado desenvolvimento. À semelhança do observado para DALYs, as mulheres representaram cerca de 65% do número total de mortes relacionadas à demência (12).

Em Portugal, estimativas de 2018 indicavam que a prevalência de demência na população era de 1,88%, prevendo que em 2025 este valor aumentasse para 2,29% e, em 2050, para 3,82%, cujos valores absolutos se apresentam na **Figura 2.2**. Este

aumento, advém, provavelmente, de um acréscimo significativo no número de pessoas com mais de 70 anos e, sobretudo, com mais de 85 anos (14).

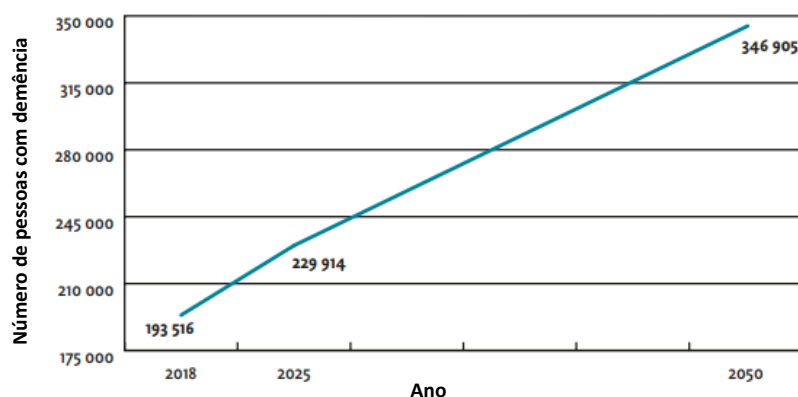


Figura 2.2: Número de pessoas com demência em Portugal, entre 2018 e 2050 (Estimativa de 2019). Adaptado de (14).

3. Diagnóstico clínico

As manifestações clínicas que auxiliam no diagnóstico da DA centram-se na presença de sintomas comportamentais, psicológicos, e declínio cognitivo, que interferem na funcionalidade diária e representam um declínio em relação aos níveis habituais da mesma (15,16).

Normalmente, a perda de memória constitui o primeiro sintoma, e pode-se manifestar pelo esquecimento e perda da capacidade de aprendizagem, como por exemplo repetir várias vezes a mesma pergunta, trocar o local das coisas e esquecer eventos recentes ou datas importantes. Os problemas de linguagem incluem dificuldades em nomear e encontrar palavras, erros gramaticais e/ou de sintaxe, lógica e coerência linguística afetadas, assim como dificuldade de compreensão, erros de escrita e distúrbios de comunicação (16).

Mais de 80% das pessoas com idade superior a 65 anos que apresentam amnésia típica de demência tendem a receber um diagnóstico de DA (6).

A perda de aptidão executiva pode também aparecer numa fase inicial, o que inclui comprometimento da capacidade de executar tarefas complexas, menor

capacidade de julgamento, gestão financeira e de tomada de decisões; e diminuição da socialização e da competência para o trabalho (16).

A desorientação espacial e temporal, a ausência de percepção do próprio, incluindo nome, idade e ocupação, o perder-se em espaços familiares e não ser capaz de reconhecer pessoas e objetos conhecidos são também comuns (6,16).

Embora os sintomas cognitivos sejam frequentemente considerados a característica marcante da DA, os doentes geralmente apresentam uma ampla gama de sintomas comportamentais e psicológicos de demência, como hiperatividade (agitação e irritabilidade), psicose (delírios e alucinações), sintomas afetivos (depressão e ansiedade) e apatia (15).

A apatia e depressão são os sintomas comportamentais mais prevalentes em doentes com DA, sendo que a apatia tende a ter maior gravidade devido à sua alta persistência (15). A forte associação entre os sintomas comportamentais e a DA pode ser explicada como uma reação psicológica à experiência de comprometimento cognitivo ou pode refletir o processo neurodegenerativo subjacente, uma vez que são afetadas as estruturas cerebrais importantes no comportamento e na emoção (15,17).

Entre indivíduos cognitivamente normais, sintomas de depressão, irritabilidade, agitação e apatia predizem um declínio cognitivo mais rápido. Alguns sintomas neuropsiquiátricos são melhores preditores de défice cognitivo ligeiro (DCL) do que a atrofia do hipocampo. No entanto, mesmo que a presença de sintomas neuropsiquiátricos em fases iniciais da doença preveja a sua progressão, não está claro que estes se traduzam numa forma mais agressiva da doença (17).

O diagnóstico da DA depende assim da obtenção do histórico médico completo, dos dados do exame físico e da avaliação dos sintomas cognitivos, psicológicos e comportamentais (16). Testes laboratoriais ao sangue e à urina podem ser feitos para excluir outras causas médicas, como infeções, défices nutricionais, efeitos secundários de fármacos e distúrbios metabólicos, ou ainda exames radiológicos, por exemplo para despiste de cancro do pulmão com tumor cerebral secundário (18).

A avaliação neuropsicológica pode ser obtida através de testes relevantes no diagnóstico de demência e diferenciação dos vários tipos, tais como: Exame Breve do

Estado Mental (MMSE), Avaliação Cognitiva de Montreal (MoCA) e Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer – subescala cognitiva (ADAS-Cog) (18).

Além disso, existem outros exames que ajudam a melhorar a precisão diagnóstica. É o caso da imagem estrutural de ressonância magnética (IRM), tomografia axial computadorizada (TAC), tomografia computadorizada por emissão de positrões cerebrais (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), medição de biomarcadores no sangue e no líquido cefalorraquidiano (LCR) e outros exames auxiliares (16,18).

Por exemplo, em indivíduos com demência, o exame PET quantifica a acumulação de proteínas anormais e disfunções metabólicas que afetam o fluxo sanguíneo e o metabolismo, quantificando, no caso da DA, a carga cerebral de placas A β ou NFTs de proteína Tau (6). Por outro lado, exames de IRM e TAC identificam a atrofia cortical e do hipocampo, muito comuns na DA, o que permite excluir outras doenças neurodegenerativas e avaliar a presença e extensão de doenças cerebrovasculares capazes de mimetizar ou ocorrer em simultâneo com a DA (19,20).

Mediante a suspeita de causas autossômicas dominantes da DA, é plausível a realização de testes genéticos a fim de as identificar, sendo exemplo a avaliação do fator genético Apo ϵ (20).

Na maioria dos casos, verifica-se que existe uma correlação entre o comprometimento dos domínios cognitivos, em que o diagnóstico clínico é DA, e as características neuropatológicas dos cérebros *post mortem* com DA (21). Embora certas características da DA possam ser identificadas no exame macroscópico, nenhuma característica ou combinação de características é específica da mesma. No entanto, algumas são altamente sugestivas de DA (22).

O cérebro de um doente com DA tem, frequentemente, atrofia cortical pelo menos moderada que é mais marcada em córtices de associação multimodal e estruturas do lobo límbico (ex. amígdala, hipocampo, hipotálamo, tronco cerebral, núcleos talâmicos ântero-dorsais) (17,22). Os córtices frontal e temporal geralmente apresentam espaços sulcais aumentados com atrofia dos giros, enquanto os córtices motor primário e somatossensorial geralmente parecem não ser afetados. Em resultado

da atrofia em regiões corticais posteriores, existe muitas vezes o aumento dos cornos frontal e temporal dos ventrículos laterais, como mostrado na **Figura 3.1**, e diminuição do peso cerebral na maioria dos indivíduos afetados (22).

Outra característica macroscópica comum na DA é a perda de pigmentação da neuromelanina no *Locus Coeruleus* (LC) (22).

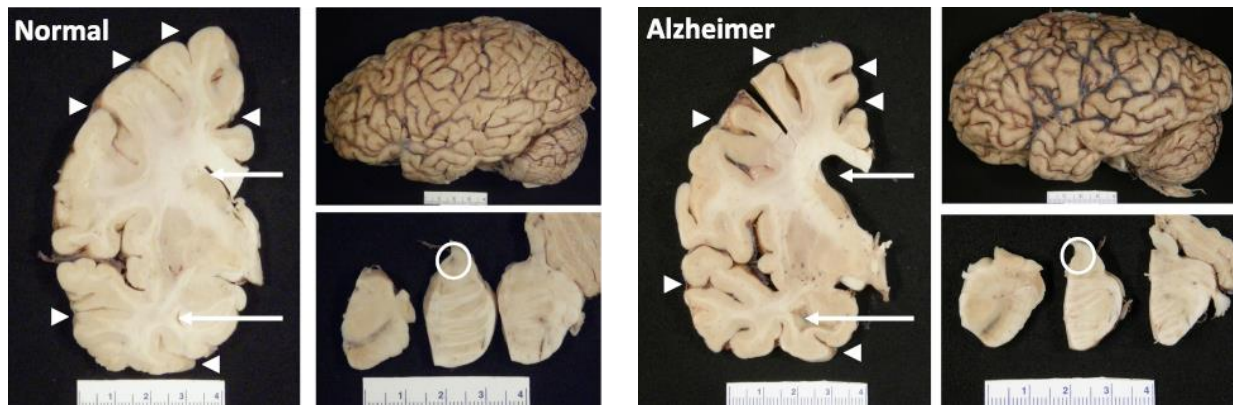


Figura 3.1: Anatomia de um cérebro normal e de um cérebro com diagnóstico de Doença de Alzheimer. A visão lateral do cérebro de DA demonstra o alargamento dos espaços sulcais e estreitamentos dos giros, em comparação com um cérebro normal, indicado por (\triangleright). A atrofia pode ser acompanhada pelo alargamento dos cornos frontal e temporal dos ventrículos laterais, indicado por (\leftarrow). A perda de neurónios pigmentados no *Locus Coeruleus* é mostrado com (\circ). Adaptado de (22).

Com o intuito de se obter um diagnóstico definitivo de DA, é essencial o exame microscópico de várias regiões do cérebro, de forma a detetar o tipo de alteração neuropatológica com base na morfologia, densidade e distribuição topográfica das lesões. A evidência sugere que a deposição amiloide e a patologia Tau na DA precedem alterações estruturais no cérebro, incluindo redução do volume do hipocampo e diminuição do metabolismo da glucose. Podem também ser detetados microglia ativada, astrócitos reativos, corpos de Hirano eosinofílicos e degeneração neurovascular. Estas lesões, resultam na perda de sinapses e neurónios nas regiões vulneráveis, levando ao aparecimento dos sintomas comumente associados à DA (22).

4. Progressão da Doença de Alzheimer

A progressão da DA, desde alterações cerebrais que são imperceptíveis para a pessoa afetada até alterações cerebrais que causam problemas de memória e, possivelmente, incapacidade física é chamada de *continuum* da DA, que abrange 3 fases: DA pré-clínica, DCL devido a DA e demência devido a DA, que pode ser ligeira, moderada ou grave (**Figura 4.1**). As duas últimas fases, devido à presença de sintomatologia, constituem as fases clínicas da DA. A duração de cada fase do *continuum* é influenciada pela idade, sexo, genética e outros fatores (1,23).

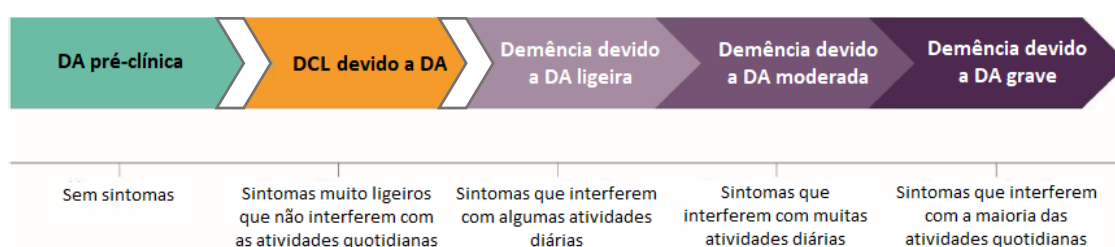


Figura 4.1: *Continuum* da Doença de Alzheimer. DCL, Défice cognitivo ligeiro. Adaptado de (1).

A fase de DA pré-clínica corresponde ao período em que os indivíduos cognitivamente saudáveis apresentam alterações cerebrais mensuráveis, através de biomarcadores, como níveis anormais de proteína A β detetados em exames PET e em análises do LCR, o que indicia os primeiros sinais da doença apesar de não existir sintomatologia. Porém, nem todos os indivíduos com evidência de alterações cerebrais relacionadas com a DA desenvolvem os sintomas de DCL ou demência devido a DA. Nalguns são detetados placas amiloides após autópsia, embora em vida não tenham manifestado problemas de memória ou outros défices cognitivos (1,24).

Na fase seguinte, de DCL devido a DA, além da presença de biomarcadores que evidenciam alterações cerebrais típicas de DA, os indivíduos exibem sintomatologia ligeira como problemas de memória e pensamento, que não interferem na capacidade de execução das tarefas diárias. As alterações ligeiras que afetam habilidades cognitivas ocorrem quando o cérebro deixa de conseguir compensar o dano e morte de células nervosas causada pela DA. Cerca de 15% dos indivíduos com DCL desenvolve demência após 2 anos e cerca de 32% desenvolve DA no seguimento de 5 anos (1).

Na demência devido a DA, ou simplesmente DA, existem alterações cerebrais evidenciadas pela presença de biomarcadores característicos da doença, assim como sintomatologia perceptível, que interfere com as atividades diárias do indivíduo. À medida que a DA progride, os indivíduos geralmente experienciam vários tipos de sintomas que mudam ao longo do tempo e que refletem o nível de degradação das células nervosas em diferentes partes do cérebro. O ritmo de progressão dos sintomas de demência de ligeira a moderada e grave difere entre cada indivíduo (1).

Na DA ligeira, a maioria dos indivíduos é funcionalmente independente, contudo, pode perceber pequenos lapsos de memória e ter dificuldade em realizar algumas tarefas, podendo necessitar de assistência. Segue-se a fase de DA moderada, normalmente a mais longa, na qual existe um agravamento dos sintomas e, conseqüentemente, um maior nível de dependência. O doente revela dificuldades de comunicação e de realizar atividades diárias como tomar banho e vestir-se, problemas de incontinência, e começa a manifestar alterações de comportamento e de personalidade, desde comportamentos compulsivos a delírios (1,25).

Numa fase final, de DA severa, os indivíduos perdem a capacidade de responder ao ambiente, de manter uma conversa, apresentam capacidades físicas afetadas, por exemplo, dificuldades em andar, sentar e, eventualmente, em deglutir. Geralmente, evoluem para doentes acamados e sob cuidados permanentes (1,25).

5. Tipos de Doença de Alzheimer

As características da DA diferem de acordo com a idade de início, sendo classificada em DA de início precoce (EOAD) ou DA de início tardio (LOAD) (26). A Alzheimer de início precoce caracteriza-se pelo aparecimento antes dos 65 anos e, embora represente menos de 5% de todos os casos de DA diagnosticados, apresenta uma rápida progressão da doença após o início e, por isso, requer diagnóstico precoce (22,27).

Na EOAD, a maioria dos indivíduos apresenta DA atípica, ou seja, não amnésica, com maior preservação do hipocampo ou atrofia cortical posterior, aumento da carga

de proteína Tau e declínio cognitivo mais rápido, comparativamente à LOAD, que afeta indivíduos com idade igual ou superior a 65 anos e cuja principal característica é a perda de memória (DA típica) (26,27).

Mais de 95% dos casos de DA são atribuídos ao tipo LOAD, também designado de DA esporádica, que apresenta como principal fator de risco o gene da apolipoproteína E (APOE), com 3 alelos possíveis: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$. Enquanto que 60 a 80% dos casos advêm de fatores genéticos, nomeadamente da APO $\epsilon 4$, os restantes advêm de fatores ambientais (21,22,28).

Além da EOAD e LOAD, existe a DA familiar, correspondente a menos de 1% dos casos e a 11% dos casos de EOAD, que advêm de mutações genéticas, em particular, nos genes de presenilina PSEN1 e PSEN2, assim como da proteína precursora amiloide (APP), que causam DA autossómica dominante, resultando num início clínico precoce e agressivo (28,29). Apesar de apresentar idade média de início de 46,2 anos, pode-se, por exemplo, manifestar aos 20 anos (22).

6. Hipóteses fisiopatológicas

Ambas as formas de DA apresentam como características neuropatológicas a anormal acumulação extracelular de péptido A β e NFTs intracelulares de proteína Tau (**Figura 6.1**) (21). Apesar da causa exata da DA permanecer desconhecida, várias hipóteses fisiopatológicas têm sido propostas na tentativa de explicar o desenvolvimento da DA, desde as alterações patológicas ao declínio cognitivo (30).

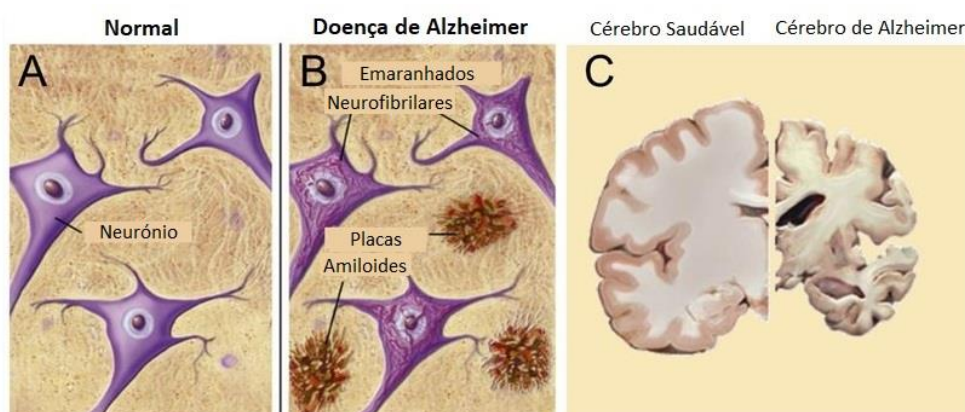


Figura 6.1: Marcas patológicas da Doença de Alzheimer. Adaptado de (31).

6.1 Cascata amiloide

Apesar de ainda ser debatida, uma das teorias mais bem aceites é a cascata amiloide, segundo a qual a acumulação cerebral de péptido A β resulta de um desequilíbrio entre a sua produção e depuração (32). A β é um polipéptido de 4kDa, constituído por 39 a 43 aminoácidos, que resulta da proteólise enzimática de APP (32,33). Devido à sua natureza hidrofóbica, os monómeros A β tendem a formar agregados solúveis como os oligómeros e protofibrilas que, por sua vez, se agregam e formam fibrilas insolúveis, originando placas senis (34,35).

A APP é uma glicoproteína transmembranar tipo 1 codificada pelo gene APP, localizado no cromossoma 21, o que explica a maior incidência de EOAD em indivíduos com trissomia 21 (Síndrome de *Down*) e em indivíduos com duplicação do *locus* do gene APP. Acredita-se que a sobre-expressão de APP resulta num aumento do péptido A β cerebral e consequente deposição (7,32).

De acordo com os locais de clivagem onde atuam as diferentes proteases, assim existem 2 vias de processamento proteolítico da APP: a via não-amiloidogénica, mediada por α e γ secretases, e a via amiloidogénica, mediada por β e γ secretases (36). Em condições fisiológicas, ambas as vias coexistem em equilíbrio, sendo a via não-amiloidogénica preferencialmente favorecida (32).

6.1.1 Via não-amiloidogénica

Na via não-amiloidogénica (**Figura 6.2**), a APP é clivada por uma α -secretase, originando um fragmento solúvel de APP clivado por α -secretase (sAPP α), que se mantém no espaço extracelular, e um fragmento carboxi-terminal de 83 aminoácidos (C83) associado à membrana plasmática (32,36).

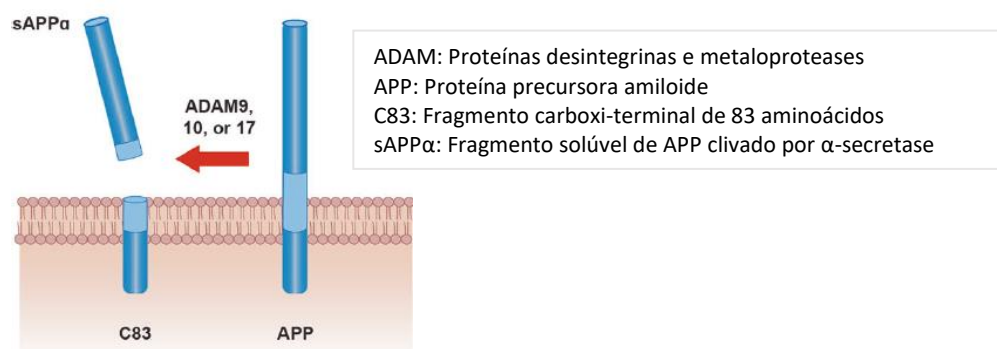


Figura 6.2: Processamento proteolítico da proteína precursora amiloide - Via não-amiloidogénica. Adaptado de (35).

Nos neurónios, as proteínas desintegrinas e metaloproteases A (ADAM) 9, 10 e 17 constituem as principais α -secretases que clivam a APP, produzindo precursores solúveis e não patogénicos (7). A sAPP α está associada a sinalização sináptica normal e atua como um fator neuroprotetor, importante ao nível da sobrevivência neuronal e proteção contra a excitotoxicidade (7,32). Além disso, melhora a plasticidade sináptica, memória e aprendizagem, e aumenta a resistência neuronal ao stress oxidativo e metabólico (36).

Subsequentemente, o fragmento C83 é clivado pela γ -secretase dando origem ao domínio intracelular de APP (AICD) e ao péptido solúvel 3 (P3), importante ao nível da sinalização sináptica normal, mas cujas funções exatas ainda estão por elucidar (7,33).

6.1.2 Via amiloidogénica

Num estado patogénico (**Figura 6.3**), a formação do péptido A β advém da clivagem de APP por β -secretases, maioritariamente a enzima BACE1 (*Beta-site APP cleaving enzyme 1*), e γ -secretases (32). A β -secretase origina um fragmento solúvel de APP clivado por β -secretase (sAPP β), relacionado com a morte neuronal, e um fragmento carboxi-terminal de 99 aminoácidos (C99) ligado à membrana (32,33). Em seguida, o complexo γ -secretase constituído por 4 proteínas (presenilina, nicastrina, APH-1 (*Anterior pharynx-defective 1*) e PEN2 (*Presenilin enhancer-2*)) cliva C99, separando AICD de fragmentos A β insolúveis e neurotóxicos (7,32).

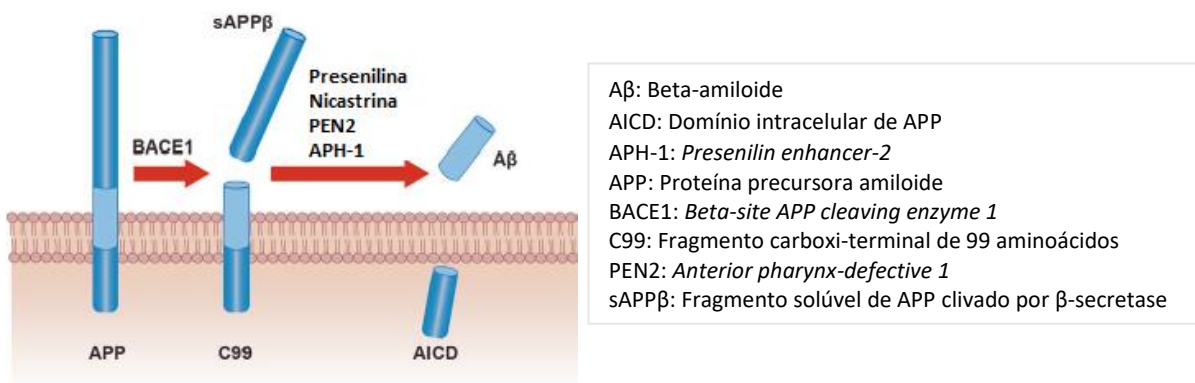


Figura 6.3: Processamento proteolítico da proteína precursora amiloide - Via amiloidogénica. Adaptado de (35).

De acordo com o padrão de clivagem de APP, assim varia o comprimento do péptido A β no C-terminal, sendo A β_{40} e A β_{42} as isoformas mais prevalentes (37). A β_{40} é mais abundante e menos neurotóxica do que A β_{42} , que é altamente insolúvel, severamente neurotóxica e mais propensa à agregação (7).

A acumulação de A β_{40} /A β_{42} e consequente formação de oligómeros e placas amiloides resulta no bloqueio de canais iónicos, homeostasia do cálcio alterada, aumento do stress oxidativo mitocondrial, diminuição do metabolismo energético e da regulação da glucose, deterioração neuronal e morte das células neuronais (7,36).

Além da produção aumentada de péptidos A β , também a redução da depuração de A β no cérebro contribui para a formação e acumulação de placas amiloides, de modo que, o comprometimento dos respetivos mecanismos e vias moleculares pode contribuir para as alterações patológicas da DA (35,36). É o caso da reduzida presença de enzimas como a neprilisina, a enzima degradante da insulina (IDE), a plasmina, a enzima conversora de endotelina, a enzima conversora de angiotensina e a metaloproteinase 9, entre outras envolvidas na quebra de placas amiloides (36).

6.2 Hiperfosforilação da proteína Tau

A elevada fosforilação e agregação de proteína Tau é amplamente considerada uma marca patológica na DA e outras Tauopatias (38). A proteína Tau é uma proteína associada a microtúbulos, que é produzida por *splicing* alternativo do gene da proteína associada a proteína Tau (MAPT) localizado no cromossoma 17, dando origem a 6 isoformas no sistema nervoso central humano (SNC) (32,38). Apesar de se encontrar maioritariamente nos neurónios do SNC, também se expressa em menor quantidade nos astrócitos e oligodendrócitos (39). Trata-se de uma proteína altamente solúvel, importante na montagem e estabilização dos microtúbulos axonais, dado que, polimeriza a tubulina em microtúbulos, estando deste modo envolvida na regulação do crescimento e transporte axonal, de modo a promover o normal funcionamento neuronal (39–41).

A ligação de Tau aos microtúbulos é regulada por alterações pós-transcricionais, em particular, a fosforilação (38). Existem cerca de 80 locais de fosforilação nas proteínas Tau, regulados pela atividade de proteínas cinases e de fosfatases, das quais

assim depende a normal função fisiológica dos neurónios (39,41). As principais proteínas envolvidas incluem a cinase 5 dependente de ciclina (Cdk5), a cinase glicogénio sintetase 3 β (GSK-3 β), a proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK) e a proteína fosfatase 2A (PP2A) (40,41).

A hiperfosforilação de Tau diminui a sua afinidade para os microtúbulos, o que provoca a sua desestabilização e, conseqüentemente, induz a agregação de proteínas Tau em oligómeros que levam à formação de filamentos helicoidais emparelhados (PHFs) (**Figura 6.4**). Estes PHFs também sofrem agregação e dão origem aos NFTs abundantes no cérebro de doentes com DA (39,41). Os NFTs causam perda de sinapses, comprometimento do transporte axonal, disfunção mitocondrial e citoesquelética, e stress oxidativo (40).

Análises histológicas demonstram que tanto a quantidade quanto a distribuição de NFTs no tecido cerebral se correlacionam melhor com a gravidade do défice cognitivo do que os depósitos de péptido A β (32).

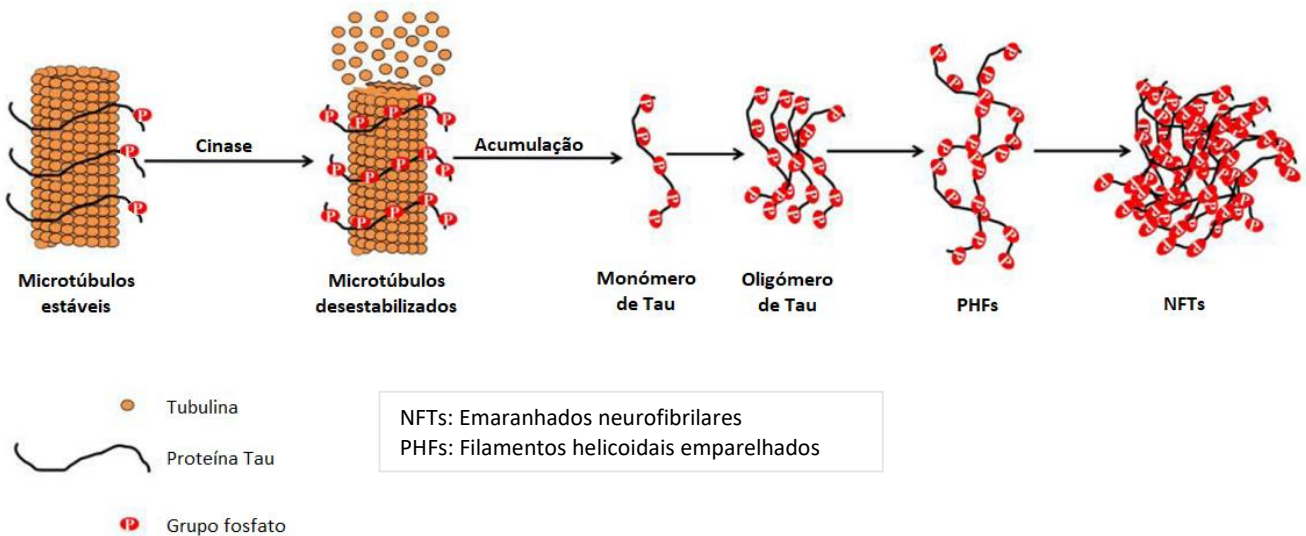


Figura 6.4: Hiperfosforilação de proteínas Tau e formação de emaranhados neurofibrilares. Adaptado de (42).

6.3 Neurotransmissão glutamatérgica

O glutamato é um dos principais neurotransmissores excitatórios no cérebro, importante na memória, aprendizagem, cognição, comportamento motor, bem como precursor da glutatona e do ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório (43,44). Existem 2 famílias de recetores do glutamato: os recetores metabotrópicos de glutamato acoplados a proteína G e os recetores ionotrópicos de glutamato controlados por ligando. Estes últimos compreendem 3 subfamílias: os recetores de cainato, os recetores ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) e os recetores N-metil-D-aspartato (NMDA) (44).

Os recetores AMPA, permeáveis ao Na^+ e Ca^{2+} , e os recetores de cainato, permeáveis ao Na^+ e K^+ , produzem rápidas correntes excitatórias, enquanto que os recetores NMDA demonstram ativação lenta, maior permeabilidade ao Ca^{2+} e ativação dependente de voltagem, através da remoção do bloqueio por Mg^{2+} do canal do recetor (44,45). Devido a estas características, os recetores NMDA assumem particular importância na transmissão e plasticidade sináptica, assim como na sobrevivência neuronal, dado que o bloqueio da função dos recetores NMDA (NMDAR) conduz à apoptose neuronal e degeneração (45).

A atividade neuronal glutamatérgica encontra-se comprometida em indivíduos com DA, devido à perda sináptica e morte neuronal, sendo que o seu défice influencia a memória, cognição e comportamento, incluindo o processamento cortical e hipocampal (46). Por outro lado, a acumulação patológica de glutamato devido ao prolongado tempo de exposição, estimula de forma exacerbada a resposta pós-sináptica e aumenta o influxo de Ca^{2+} nos neurónios, originando assim um excesso de estímulo da sinalização glutamatérgica, a qual resulta em excitotoxicidade, neurodegeneração e morte celular (43,46).

Com base nesta teoria, foi desenvolvida e aprovada a memantina, um fármaco antagonista não-competitivo dos NMDAR, para tratamento clínico da DA moderada a severa (44).

Dado que os NMDAR desempenham um papel importante para a sobrevivência celular, o nível de sinalização destes recetores deve ser suficiente para promover a

sobrevivência neuronal, mas sem ser prejudicial de modo a causar a neurodegeneração presente na DA (45). Os principais fatores que afetam a sinalização dos NMDAR incluem a biodisponibilidade do glutamato e a modulação das funções do canal dos NMDAR. Existem doentes com DA em que há uma reduzida capacidade de transporte de glutamato e expressão proteica, assim como uma perda seletiva do transporte vesicular de glutamato (45). Por exemplo, o aumento da concentração de glutamato na fenda sináptica pode advir da inativação dos transportadores de aminoácidos excitatórios 1/2 (EAAT1/2), maioritariamente expressos em astrócitos, ou da glutamina sintetase, estando na origem da estimulação glutamatérgica aumentada (46).

6.4 Neurotransmissão colinérgica

A hipótese melhor aceite defende que na origem da DA está a ausência, em quantidade suficiente, de acetilcolina (ACh) em regiões neuronais e neuromusculares, a qual constitui o principal neurotransmissor sintetizado por neurónios colinérgicos (47,48).

Nos neurónios colinérgicos pré-sinápticos, a ACh é sintetizada a partir da colina e da acetil-coenzima A (Acetil-CoA), numa reação química catalisada pela colina acetiltransferase (ChAT), e transportada para vesículas sinápticas por ação de transportadores vesiculares de ACh (44,48).

Mediante a despolarização neuronal, a ACh é libertada na fenda sináptica e liga-se a recetores pós-sinápticos de ACh: os recetores nicotínicos de canal controlado por ligando ou os recetores muscarínicos acoplados a proteína G (44). A ACh que permanece na fenda sináptica é rapidamente degradada pela acetilcolinesterase (AChE) em acetato e colina, que é então reciclada e captada pelos transportadores de colina para os neurónios pré-sinápticos, a fim de ser reutilizada na síntese de ACh (44,48).

As regiões com inervação colinérgica incluem o proencéfalo basal, o núcleo basal de Meynert, o hipocampo e o neocórtex cerebral, as quais desempenham função importante na memória, aprendizagem, resposta ao stress e funções cognitivas. Neste sentido, a degeneração de neurónios colinérgicos é considerada a principal causa de desenvolvimento de demência, incluindo a DA (48).

A biópsia de tecido cerebral, em indivíduos com DA, demonstra uma redução da atividade de ChAT, bem como redução da síntese, captação e libertação de Ach. Além disso, o déficit de Ach no cérebro tanto pode resultar da sua síntese reduzida como da atividade enzimática da AchE sobre a Ach (47). Os níveis das enzimas ChAT e AchE, enquanto principais marcadores da atividade neuronal colinérgica, encontram-se reduzidos em estados tardios da DA (48).

Com base na hipótese colinérgica, foram aprovados pela FDA 3 fármacos inibidores da AchE no tratamento sintomático da DA: a rivastigmina, galantamina e donepezilo.

6.5 Neurotransmissão adrenérgica

O LC, fonte predominante de neurónios de projeção adrenérgica e principal local de síntese de noradrenalina (NA) no cérebro, determina os estados globais do cérebro, incluindo ativação cerebral através da aprendizagem, memória e atenção, regulação do ciclo de sono-vigília, stress fisiológico e regulação de agressão (48,49). O sistema Locus Coeruleus-Noradrenalina consiste em neurónios projetados para diferentes regiões cerebrais e fornece NA ao córtex, hipotálamo, amígdala, cerebelo, hipotálamo, corpo estriado e proencéfalo basal. O neurotransmissor NA desempenha assim funções importantes ao nível da funcionalidade cognitiva e comportamental (48).

Vários estudos têm demonstrado que os neurónios noradrenérgicos do LC podem-se encontrar em degeneração no cérebro de indivíduos com DA avançada (49). Uma perda de 30% destes neurónios foi observada durante a transição do estado sem DCL para o estado DCL amnésico, com uma perda adicional de 25% nos neurónios LC durante a DA (49).

A análise *post mortem* de cérebros com DA demonstra várias anormalidades ao nível dos neurónios LC, incluindo alterações estruturais, perda neuronal e diminuição dos níveis de marcadores noradrenérgicos como a tirosina hidroxilase. Esta enzima catalisa a principal reação que converte a tirosina em levodopa, principal precursor da dopamina. Por sua vez, a dopamina, por ação da atividade catalítica da dopamina β -hidroxilase, dá origem à NA (48).

Existem diferentes tipos de recetores adrenérgicos no cérebro, com vários subtipos cada, diferente afinidade para a NA e diferentes funções fisiológicas. Ao nível da cognição, os recetores $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ e $\beta 2$ são aqueles que apresentam funções conhecidas. Modelos animais e estudos humanos demonstram que os recetores $\alpha 1$ assumem um papel central na plasticidade sináptica, memória e funções cognitivas (48).

6.6 Neuroinflamação

A elevada expressão de mediadores inflamatórios, reportado em torno de placas A β e NFTs em indivíduos com DA, sugere que a neuroinflamação tem um contributo relevante na patogénese da DA (50).

A neuroinflamação é uma resposta imunológica inata do sistema nervoso que pode ser causada por vários estados patológicos, incluindo infeção, trauma, isquemia e toxinas (51,52). Envolve a participação de microglia, astrócitos, citocinas e quimiocinas, que desempenham um papel central numa fase inicial da patogénese da DA (51).

Apesar de microglia e astrócitos serem as células imunes inatas primariamente envolvidas, também as células endoteliais capilares e células sanguíneas infiltrantes como os monócitos contribuem para a neuroinflamação, especialmente quando há disrupção mecânica ou bioquímica da barreira hematoencefálica (BHE) (52).

As células imunes inatas do SNC libertam moléculas pró-inflamatórias que levam à disfunção sináptica, morte neuronal e inibição da neurogénese, nomeadamente, através da libertação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina (IL) 1 β , IL-6, IL-18 e fator de necrose tumoral (TNF), quimiocinas como CCL1 (*C-C motif chemokine ligand 1*), CCL5 (*C-C motif chemokine ligand 5*) e CXCL1 (*C-X-C motif chemokine ligand 1*), prostaglandinas, monóxido de nitrogénio (NO) e espécies reativas de oxigénio (52).

A **microglia** são células imunes inatas, de linhagem mieloide, que residem no SNC e expressam uma variedade de recetores que, na presença de estímulo patológico, endógeno ou exógeno, podem reconhecer patógenos, restos celulares ou proteínas anormais (incluindo A β), e induzir uma resposta imune (51,52). Além disso, protegem o

cérebro ao promover a depuração fagocítica e fornecem sustento trófico que assegura a reparação tecidual e preserva a homeostasia cerebral (51,53).

Sob condições fisiológicas, a microglia é neuroprotetora, atuando na fagocitose e na libertação de neurotrofina, cuja função é manter um ambiente cerebral saudável (54). Mediante um desequilíbrio homeostático, como a acumulação de proteína A β , ocorre a ativação microglial, a qual constitui uma característica fisiopatológica comum da DA e outras doenças neurodegenerativas (51). A microglia ativada internaliza os patógenos via pinocitose, fagocitose ou endocitose mediada por recetor e tentam degradá-los por vias endocíticas ou por ativação da expressão de genes, incluindo os recetores de quimiocina e interferões, principais componentes do processo neuroinflamatório (52).

Existem 2 fenótipos opostos de microglia no estado de ativação: M1 e M2, conforme geram efeitos citotóxicos ou neuroprotetores, respetivamente (51).

O fenótipo M1 ou pró-inflamatório corresponde à ativação microglial clássica que produz citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α , CCL2), expressa NADPH oxidase, gera espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio e diminui a libertação de fatores neurotróficos, exacerbando a inflamação e citotoxicidade (51,53).

Pelo contrário, o fenótipo M2 ou anti-inflamatório, corresponde à ativação alternativa e produz citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e fator de transformação de crescimento β (TGF- β), fatores de crescimento que incluem o fator de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1), o fator de crescimento fibroblástico (FGF) e o fator estimulante de colónia (CSF1), e ainda fatores de crescimento neurotróficos, neurotrofinas, fatores neurotróficos derivados de células da glia (51,53).

Apesar da ativação microglial na DA proporcionar uma menor acumulação de placas A β , através da fagocitose e depuração, a ativação crónica das mesmas vai desencadear várias cascatas pró-inflamatórias, que comprometem a fagocitose microglial, e assim contribuem para a neurotoxicidade e perda sináptica (53). Estas citocinas induzem a produção de APP e, deste modo, aumentam a produção de placas A β (54).

Por outro lado, a microglia está também envolvida na propagação dos agregados de Tau através da endocitose por fagocitose e da exocitose por secreção exossomal, bem como podem contribuir indiretamente para a morte neuronal através da regulação de astrócitos próximos (52,53).

Os **astrócitos** são células gliais especializadas, de origem neuroepitelial, que podem ser encontradas na forma protoplasmática, predominantemente encontrada na substância cinzenta, ou na forma fibrosa, mais comum na substância branca do cérebro (52,55).

Os astrócitos desempenham várias funções fisiológicas, tanto no cérebro em desenvolvimento quanto no adulto, que são essenciais para a plasticidade sináptica e atividade cognitiva, nomeadamente, modulam vias de sinalização dependentes de Ca^{2+} responsáveis pela libertação de glutamato, D-serina e ATP, com ação nos neurónios (51). Também regulam a função da BHE, controlam o volume do espaço extracelular e a homeostasia iónica, fornecem suporte trófico e metabólico ao cérebro (55).

Mediante a exposição a $A\beta$, na DA e à semelhança da microglia, os astrócitos também libertam várias moléculas pró-inflamatórias, amplificando a resposta neuroinflamatória (51). Estes designam-se de astrócitos reativos e podem ser induzidos por microglia ativada, sendo tipicamente encontrados em análises *post mortem* de tecido cerebral com DA, em regiões com elevada concentração de proteínas $A\beta$ e Tau (56).

Apesar de poderem aumentar a expressão BACE1 e APP e, deste modo, estarem envolvidos na produção de proteína $A\beta$ e consequente aumento das placas amiloides, os astrócitos têm uma maior participação na depuração das mesmas através de proteases que degradam $A\beta$, nomeadamente, pela secreção de ApoE, ApoJ, α 1-antiquimotripsina e α 2-macroglobulina (55,56). Estas proteínas chaperonas, amplamente presentes no plasma e LCR, ligam-se às espécies $A\beta$ alterando a sua capacidade de formar agregados insolúveis, assim como facilitam a sua eliminação através da BHE (56).

Modelos de murghinhos da DA demonstram que $A\beta$ pode ativar a via do fator nuclear κB (NF- κB) nos astrócitos, libertando para o espaço extracelular o componente

3 do complemento (C3). A ligação de C3 ao respetivo recetor C3aR nos neurónios compromete a morfologia dendrítica, enquanto que a ligação à microglia altera a fagocitose de A β , podendo ambos contribuir para a patogénese da DA. Além disso, também libertam uma neurotoxina não identificada que induz a morte dos neurónios e oligodendrócitos (55).

O reporte de concentrações elevadas de fatores do complemento, como C3 e C1q, em exossomas provenientes de astrócitos de indivíduos com DA, em comparação com indivíduos saudáveis, suporta a ideia de que os astrócitos contribuem para a patogénese da DA através de proteínas do complemento (55).

A neuroinflamação não é tipicamente a causa, mas sim o resultado da patologia ou fatores de risco da DA e aumenta a severidade da doença por exacerbação de A β e Tau. Deste modo, a inibição da inflamação pode ser um potencial tratamento em vários distúrbios neurológicos crónicos como a DA (54).

6.7 Disfunção mitocondrial

As mitocôndrias são organelos intracelulares de herança materna, com função no metabolismo energético das células. A síntese de ATP dependente de oxigénio é mediada por complexos enzimáticos que constituem a cadeia de transportadores de eletrões mitocondrial, num processo designado por fosforilação oxidativa (57).

Mediante a alta dependência dos neurónios em relação à fosforilação oxidativa, assim se pode justificar a suscetibilidade dos mesmos à disfunção mitocondrial, que é reconhecida em doenças neurodegenerativas como a DA (57).

A primeira evidência a suportar a importância das mitocôndrias na DA resultou da descoberta de um metabolismo reduzido de glucose e oxigénio no cérebro destes indivíduos, o que remete para a disfunção bioenergética e comprometimento mitocondrial presente na doença (58). O hipometabolismo de glucose aparenta ser compensado por fontes de energia alternativas de aminoácidos e ácidos gordos, o que evidencia a existência de alterações metabólicas na DA (57).

Além disso, foram detetadas alterações estruturais e funcionais nestes organelos, a nível cerebral de indivíduos com DA, nomeadamente, tamanho reduzido, cristas mitocondriais alteradas e acumulação de vacúolos de lipofuscina. A reduzida atividade de enzimas mitocondriais, maioritariamente da citocromo oxidase (complexo IV da cadeia respiratória), também foi detetada nas plaquetas destes doentes, o que implica uma redução generalizada na atividade da cadeia transportadora de eletrões (58).

As mitocôndrias constituem a principal fonte de espécies reativas de oxigénio e, como tal, o stress oxidativo e o dano causado por espécies reativas de oxigénio em cérebros com DA remetem para a implicação mitocondrial na patogénese da DA (57).

Uma cadeia transportadora de eletrões comprometida pode gerar espécies reativas de oxigénio que induzem danos ao ácido desoxirribonucleico (ADN), lípidos e proteínas, sendo as regiões cerebrais com maior suscetibilidade ao dano oxidativo, as mais afetadas pela DA (lobos frontal, parietal e temporal) (57).

Na origem do comprometimento da expressão de enzimas mitocondriais pode estar o aumento de deleções no ADN mitocondrial que codifica as subunidades dessas enzimas (57,59). Também existe evidência de que a alteração na capacidade de reparação do ADN por excisão de bases, em cérebros com DA, está associada ao menor número de cópias de ADN mitocondrial intacto (57).

Vários estudos apontam para a acumulação de proteínas A β dentro de mitocôndrias de cérebros com DA, no entanto, ainda se encontra por esclarecer se a disfunção mitocondrial é apenas uma consequência da deposição amiloide, ou se desempenha uma função importante na fase inicial da doença (58,59).

O principal mecanismo pelo qual APP e A β afetam a função mitocondrial, parece ser por interação direta e inibição da fosforilação oxidativa, estando associadas à membrana mitocondrial de regiões cerebrais afetadas pela DA (57). Por outro lado, a acumulação de Tau parece comprometer o transporte e distribuição de mitocôndrias ao longo dos neurónios assim como interferir com os mecanismos de fusão e fissão mitocondrial (58).

Além destes mecanismos, também existe evidência de que a disfunção mitocondrial pode desencadear o anormal processamento das proteínas amiloide e Tau, contribuindo assim para a patogénese da DA (57,60).

6.8 Stress oxidativo

O stress oxidativo representa um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio, e as defesas antioxidantes, tendo sido demonstrado que contribui significativamente para a patogénese e progressão da DA (61).

Em condições fisiológicas, enzimas antioxidantes como as superóxido dismutases e glutatona peroxidase, que atuam como sequestradores de radicais livres, são capazes de controlar os níveis de espécies reativas de oxigénio. No entanto, a atividade destas enzimas encontra-se alterada na DA, o que contribui para o acúmulo de dano oxidativo (60).

Os marcadores de stress oxidativo incluem proteínas oxidadas, produtos glicosilados, peroxidação lipídica, formação de álcoois, aldeídos, cetonas e modificações oxidativas no ácido ribonucleico (ARN) e no ADN nuclear e mitocondrial, que são encontrados em análise *post mortem* de tecido cerebral, bem como de células e mitocôndrias, de pessoas em estado pré-clínico ou fases iniciais da DA e portadores de ApoE4 (60).

Além da produção mitocondrial de espécies reativas de oxigénio, também a anormal homeostasia de metais como o ferro, cobre, zinco, alumínio e magnésio pode estar envolvida na produção de radicais livres e stress oxidativo, influenciando assim a agregação de Tau e A β (60). Tratam-se de metais essenciais ao normal funcionamento de enzimas que atuam em vários processos fisiológicos (62).

No cérebro de indivíduos com DA, A β tem uma elevada afinidade para o cobre e ferro, demonstrando reduzir estes metais, com a subsequente formação de peróxido de hidrogénio e amiloide oxidada (62).

Relativamente ao zinco, quando em pequenas quantidades, é capaz de proteger contra toxicidade induzida por A β , uma vez que compete com o cobre na ligação a A β e

altera o seu estado conformacional. Deste modo, inviabiliza o acesso aos locais de ligação e subsequente formação de espécies reativas de oxigénio. Por outro lado, quando em quantidades elevadas, o zinco parece induzir a precipitação de A β e ser responsável pela morte neuronal (62).

Enquanto que o alumínio, zinco, ferro e cobre se ligam diretamente a A β promovendo a sua agregação, o zinco também se liga a APP afetando o seu processamento (60).

6.9 Disfunção vascular

De acordo com a hipótese vascular da DA, existe uma disfunção vascular seguida de acumulação de A β que promove e precede a neurodegeneração, influenciando a severidade dos sintomas clínicos da DA (63,64).

Fatores de risco vasculares como diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial ou angiopatia cerebral amiloide, que consiste na acumulação de A β em vasos sanguíneos cerebrais, podem resultar em disfunção da unidade neurovascular e BHE, redução do fluxo sanguíneo cerebral e hipoxia, hiperfosforilação de Tau, disfunção neuronal e consequente morte neuronal (63,65). Estes eventos patológicos podem comprometer a eliminação de péptidos A β , aumentar a produção e agregação de A β cerebrovascular, e assim ampliar a disfunção neuronal, formação de NFTs e acelerar a neurodegeneração que resulta em demência (63,65,66).

A BHE existe dentro da unidade neurovascular, que é uma estrutura anatómica constituída por várias células, incluindo neurónios, células da glia e células vasculares, que regulam o fluxo sanguíneo cerebral, mantêm a integridade da BHE e a atividade metabólica neuronal (63,65,67). A BHE constitui uma barreira semipermeável, altamente seletiva, que separa a circulação sanguínea cerebral do fluido extracelular, protegendo o cérebro da entrada de compostos tóxicos, e eliminando produtos residuais como A β (64,67). Neste sentido, a perda de integridade da BHE pode aumentar a permeabilidade vascular, reduzir o fluxo sanguíneo cerebral e comprometer as respostas hemodinâmicas, possibilitando a entrada de moléculas e células tóxicas que desencadeiam uma resposta imune associada à neuroinflamação (65).

A disfunção da BHE não só compromete o transporte de A β do cérebro para a circulação periférica, através da BHE, como pode aumentar a atividade das β e γ -secretases, o que potencia a formação de A β e contribui para a sua acumulação no cérebro (67).

A anormal acumulação vascular de A β induz a ativação de microglia, astrócitos, e subsequente libertação de moléculas pró-inflamatórias, desencadeia a resposta inflamatória, a produção de espécies reativas de oxigénio e stress oxidativo, aumenta a permeabilidade da BHE e leva à perda de integridade dos vasos sanguíneos, resultando em hemorragias cerebrais e comprometimento cognitivo (63,65).

Além disso, a disfunção da BHE e unidade vascular também pode despoletar a hiperfosforilação de Tau, e vice-versa, sendo o seu mecanismo desconhecido (65,67).

A análise de imagens de neuroimagiologia em indivíduos saudáveis, com DCL e com DA, indicam que, primeiramente, ocorrem as anormalidades vasculares, seguidas por alterações na deposição de A β , desregulação metabólica, comprometimento funcional e atrofia cerebral (64). Adicionalmente, estudos de IRM detetaram hipoperfusão cerebral, anos antes do aparecimento dos sintomas de DA, o que permite prever DCL em indivíduos cognitivamente normais com alterações hemodinâmicas, suportando a desregulação vascular enquanto fator crítico subjacente à patogénese da DA (64,68).

Vários estudos propõem a quantificação do fluxo sanguíneo cerebral enquanto um biomarcador pré-clínico da DA, uma vez que permite prever a tendência de indivíduos com DCL progredirem para DA, e assim determinar que doentes necessitam de intervenções terapêuticas mais agressivas (68).

7. Fatores de risco

Apesar de várias teorias fisiopatológicas terem sido propostas a fim de explicar o aparecimento da DA, nenhuma delas obteve aceitação universal. Acredita-se que a DA se desenvolva em resultado de múltiplos fatores de risco envolvidos, e não apenas de uma única causa (1,69).

Fatores de risco como a idade, genética e histórico familiar, não são modificáveis, no entanto, a prevenção ao nível da intervenção em fatores de risco modificáveis é de grande relevância (1,70). Estima-se que 40% dos casos de demência a nível mundial estejam associados a vários fatores de risco modificáveis, nomeadamente hipertensão, diabetes tipo 2, hipercolesterolemia, obesidade, traumatismo craniano, tabagismo e depressão, entre outros (32,70,71).

7.1 Fatores de risco não modificáveis

7.1.1 Idade

A idade constitui o principal fator de risco para o desenvolvimento da DA, uma vez que a prevalência de pessoas com demência aumenta drasticamente com o avançar da idade, tal como demonstra a **Figura 2.1** (8,69). Indivíduos mais jovens raramente apresentam esta doença, e a maioria dos casos de DA surgem a partir dos 65 anos (8).

No entanto, a DA não representa um fenómeno normal do envelhecimento, e a idade avançada, por si só, não é suficiente para causar a doença (1).

O envelhecimento fisiológico atinge múltiplos sistemas de órgãos, o que torna o processo altamente complexo (72). A nível cerebral, está associado a uma redução do volume e peso cerebral, perda de sinapses e aumento de ventrículos em áreas específicas, acompanhados da deposição de placas senis e NFTs, o que dificulta a distinção entre o normal envelhecimento e os casos de DA precoce (8,69). Além disso, várias condições como o hipometabolismo da glucose, disfunção mitocondrial, depressão, desregulação da homeostasia do colesterol, reações imunes inatas e

inflamatórias, processamento β -amiloide e comprometimento cognitivo contribuem para o envelhecimento cerebral, estando associadas a um risco aumentado de DA (8,72).

7.1.2 Fatores genéticos

Cerca de 70% do risco de desenvolver DA é atribuído a fatores genéticos. A EOAD é normalmente associada a mutações nos genes APP, PSEN1 e PSEN2, correspondentes a 15%, 80% e 5% dos casos de EOAD, respetivamente, enquanto que a LOAD encontra-se maioritariamente associada a polimorfismos no gene APOE, especialmente pela presença do alelo $\epsilon 4$ (32).

O fator de risco genético mais amplamente estudado no âmbito da DA é o gene APOE, localizado no cromossoma 19, que codifica apoE, uma glicoproteína de 299 aminoácidos que atua no transporte de triglicéridos e colesterol em vários tecidos, inclusive no cérebro, por interação com os recetores lipoproteicos nas células alvo (21,72). Estas funções são particularmente críticas para o sistema nervoso, onde o transporte de colesterol pela apoE é essencial na manutenção da mielina e das membranas neuronais, tanto a nível cerebral como periférico (72).

A apoE é maioritariamente expressa no fígado e no SNC, por astrócitos e células da microglia, e a sua estrutura e função variam em função de polimorfismos genéticos que alteram a sequência codificante do gene APOE (21,73). Este apresenta 3 alelos principais denominados de $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, dando origem às isoformas proteicas apoE2, apoE3 e apoE4, respetivamente, que se distinguem pelos aminoácidos presentes nas posições 112 e 158 (32,72). Como cada indivíduo herda de cada progenitor um dos 3 alelos principais, significa que existem seis genótipos possíveis: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ e $\epsilon 4/\epsilon 4$, cujas frequências alélicas variam em diferentes grupos étnicos (1).

Comparativamente ao genótipo $\epsilon 3/\epsilon 3$, o risco de desenvolver DA é 3 vezes superior em indivíduos portadores de 1 cópia de $\epsilon 4$, enquanto que para portadores de 2 cópias de $\epsilon 4$ o risco chega a ser 12 vezes superior (32,73). Por outro lado, o alelo $\epsilon 2$ é associado a um menor risco de desenvolver a DA em relação a $\epsilon 3$, sendo apontado como um fator protetor, sobretudo em homocigotas portadores de $\epsilon 2$ (1,70).

Em resultado das diferenças estruturais entre as isoformas de apoE, verifica-se que a apoE4 se associa preferencialmente a lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) ricas em triglicéridos e a lipoproteínas de baixa densidade (LDL), em relação a partículas de menores dimensões que correspondem às lipoproteínas de alta densidade (HDL) ricas em fosfolípidos. Deste modo, o aumento de proteínas aterogénicas associado à apoE4 predispõe a um maior risco de hipercolesterolemia, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas como a DA (72). Além disso, a apoE4 demonstra ser menos eficiente no transporte de ácidos gordos essenciais aos neurónios, o que altera a função dos transportadores de glucose e está possivelmente associado ao desenvolvimento de resistência à insulina, uma situação muito associada a maior risco de DA (72).

Alguns estudos também referem que apoE é capaz de se ligar aos péptidos A β , demonstrando afinidades diferentes consoante a isoforma (32,72). Enquanto que apoE4 se liga a A β promovendo a sua polimerização e acumulação, as isoformas apoE2 e apoE3 demonstram ser mais eficientes na eliminação destes péptidos do que apoE4, reduzindo assim a sua acumulação no cérebro (32).

De facto, verifica-se que mais de 60% das pessoas diagnosticadas com DA são portadoras de pelo menos um alelo ϵ 4, sendo os homozigotas diagnosticados em média aos 68 anos, enquanto que os heterozigotas são diagnosticados por volta dos 76 anos e os não portadores de ϵ 4 são diagnosticados mais tarde, aos 84 anos. Isto sugere que APOE4 não só aumenta o risco de desenvolvimento da DA como também é responsável pelo seu início em idades mais precoces (1,72).

7.1.3 Histórico familiar

Cerca de 25% da população global com idade igual ou superior a 55 anos apresenta histórico familiar de demência em parentes de primeiro grau (74). Ainda que o histórico familiar de DA não seja fator determinante para que um indivíduo desenvolva a doença, a existência de familiares de primeiro grau com DA aumenta esse risco para 20%, comparativamente aos 10% de risco na população em geral (1,74). O risco não só advém da hereditariedade, como pode resultar de fatores não genéticos

compartilhados, nomeadamente, ao nível de estilo de vida e outras doenças que predisõem ao desenvolvimento de demência (1).

7.2 Fatores de risco modificáveis

7.2.1 Hipertensão arterial

A hipertensão arterial, especialmente quando presente na meia idade (40-64 anos), afeta negativamente a capacidade cognitiva em idades mais avançadas, o que aumenta o risco de desenvolver demência e DA (32,71,75). No Estudo de *Framingham Heart*, com uma coorte de 1140 participantes (idade média de 55 anos) que inclui os descendentes da primeira coorte de participantes e respetivos cônjuges, sem demência e acompanhados durante 18 anos, a elevada pressão sistólica, superior a 140mmHg, foi associada a um risco aumentado de desenvolver demência (71,75). Adicionalmente, o risco acresce em 20% por cada 10mmHg de aumento na pressão sistólica e, nos casos em que a hipertensão da meia-idade persiste até ao final de vida, o risco de demência é 25% superior ao que é atribuído apenas à hipertensão da meia-idade (75)

O Estudo de *Framingham Heart* iniciou-se em 1948 com uma coorte de 5209 habitantes de *Framingham*, em *Massachusetts*, com idades compreendidas entre os 30 e 62 anos, e, sob a direção do *National Heart, Lung and Blood Institute*, mantém-se até à atualidade empenhado na identificação dos fatores ou características comuns que contribuem para o desenvolvimento de patologias cardiovasculares. Neste sentido, tem acompanhado o desenvolvimento de doença cardiovascular durante um longo período de tempo, o qual abrange três gerações de participantes. Ao longo dos anos, não só permitiu a identificação dos fatores de risco de doença cardiovascular como de fatores de risco para outras condições, como a demência, que continuam a ser estudados (76).

A hipertensão gera alterações nas paredes vasculares, como o seu espessamento e estreitamento do lúmen, as quais levam à hipoperfusão, isquemia e hipoxia cerebral, que reduzem a eliminação de péptidos A β e, deste modo, contribuem para o desencadear da DA (8,32,75). Estudos indicam que a isquemia cerebral não só pode provocar a acumulação de APP e A β como estimular a expressão de presenilinas

envolvidas na síntese de A β (32). Por outro lado, a hipertensão pode comprometer a funcionalidade da BHE, contribuindo para a gênese da DA, bem como estar associada a um número aumentado de NFTs e a baixo peso cerebral, indicativo de atrofia (21,32,77).

No entanto, estudos demonstram que a associação entre hipertensão e risco aumentado de demência torna-se mais fraca com o avançar da idade (32). A elevada pressão arterial em idades mais avançadas compensa as alterações vasculares relacionadas com a idade e por isso ajuda a manter a normal função cognitiva, reduzindo o risco de demência (78).

Mediante a relação hipertensão-demência evidenciada, o uso de fármacos anti-hipertensores em indivíduos hipertensos de idade mais ou menos avançada pode contribuir para a redução do risco de demência, enquanto que em indivíduos pré-hipertensos (130-140/80-90mmHg) parece comprometer a normal cognição, apesar de reduzir eventos adversos cardiovasculares (75). Esta última observação é suportada por estudos prévios que reportam maior atrofia cortical e comprometimento cognitivo em indivíduos que sofreram declínio acentuado da pressão arterial ao longo de 20 anos, do que em indivíduos com pressão arterial estável ao longo do tempo (75,79,80).

7.2.2 Diabetes tipo 2

A diabetes é uma doença metabólica que se caracteriza pelo aparecimento crónico de hiperglicemia, em resultado de uma menor produção de insulina pelas células β pancreáticas ou maior resistência à sua ação (78,81). A insulina é uma hormona que reduz a produção hepática de glucose e aumenta a captação e utilização periférica de glucose por translocação dos recetores de transporte de glucose 4 (GLUT4) dos compartimentos intracelulares para a membrana plasmática. Além disso, também permite o armazenamento de energia na forma de glicogénio (82).

Através das células endoteliais capilares de BHE, a insulina é capaz de se deslocar da circulação periférica para o SNC, onde se encontram vários recetores de insulina amplamente expressos em células da glia e, maioritariamente, em neurónios (81,82). Deste modo, a regulação do metabolismo neuronal e produção de energia a partir da

glucose, necessárias à memória e função cognitiva, encontram-se dependentes da estimulação de GLUT pela insulina (82).

Na diabetes tipo 2, a deficiência ou resistência à insulina conduz à anormal ativação de GSK-3 β e, conseqüentemente, promove a hiperfosforilação de proteínas Tau, formação de NFTs e resulta em stress oxidativo das células (32,82). Adicionalmente, a insulina promove a via não-amiloidogênica de APP e, por isso, mediante baixos níveis de insulina ou resistência à sua ação, existe uma maior acumulação de A β ₄₂ e formação de placas amiloides no cérebro, devido a uma maior expressão de β e γ -secretases (BACE1 e PSEN1, respetivamente) e menor depuração de A β (32,81,82).

Por outro lado, a insulina também favorece a expressão da IDE, que cliva a insulina e outras moléculas como A β , regulando os seus níveis no cérebro (81,82). Assim, a resistência central à ação da insulina reduz a sinalização de insulina no cérebro e, conseqüentemente, reduz a expressão de IDE, diminuindo a degradação de A β mediada por IDE e aumentando a acumulação de placas senis (83).

Além disso, a resistência à insulina induz a acumulação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), por exemplo, de proteínas e lípidos glicosados por processos de glicação não enzimática (82). A acumulação de AGEs compromete a normal eliminação de péptidos A β ₄₂, favorece a glicação de Tau e de A β , potenciando a sua agregação, e induz a regulação de NF- κ B, um importante mediador da inflamação (81,82).

Episódios repetidos de hiperglicemia em indivíduos pré-diabéticos ou com diabetes tipo 2 também podem afetar os canais K⁺ATP e assim comprometer o metabolismo neuronal e aumentar os níveis de A β (81).

7.2.3 Hipercolesterolemia

Os elevados níveis de colesterol não apenas predisõem ao desenvolvimento de aterosclerose, como também são propostos enquanto um fator de risco de desenvolvimento de DA e outras doenças neurodegenerativas (32). Estudos apontam que a hipercolesterolemia aumenta a permeabilidade da BHE, e está associada a uma maior deposição de péptidos A β , formação de NFTs, neuroinflamação, stress oxidativo,

comprometimento cognitivo, disfunção de neurónios colinérgicos e presença de microhemorragias cerebrais compatíveis com DA (32,84).

De modo a manter a homeostasia, o excesso de colesterol no cérebro pode ser convertido pela enzima CYP46A1 em 24 S-hidroxicolesterol (24-OHC), que atravessa a BHE para a circulação periférica mais prontamente do que o colesterol, sendo captado e transportado por lipoproteínas plasmáticas até ao fígado, onde é metabolizado. Pelo contrário, o 27-hidroxicolesterol (27-OHC) constitui o principal oxisterol da periferia, que entra no SNC e aumenta a acumulação e deposição de A β ao regular os seus processos metabólicos. Além disso, o 27-OHC, devido à sua estrutura similar, também inibe competitivamente os efeitos benéficos de 24-OHC, que inclusive promove o processamento não-amiloidogénico de APP ao estimular a atividade da α -secretase (84). Em indivíduos com DA, os níveis de 24-OHC e 27-OHC estão significativamente alterados, sendo estes considerados biomarcadores adicionais no diagnóstico de DA (21,84).

7.2.4 Obesidade

A obesidade, definida como uma patologia resultante da acumulação excessiva de tecido adiposo, é uma condição que está na origem do aparecimento de várias condições médicas. Resulta de fatores genéticos, ambientais e comportamentais, como o baixo nível de atividade física, dieta desequilibrada e sobrenutrição, os quais desencadeiam processos inflamatórios e de stress oxidativo que alteram as vias metabólicas necessárias à homeostasia e predispõem ao desenvolvimento e progressão de DA (21,85,86).

O índice de massa corporal (IMC), enquanto parâmetro mais utilizado para medir a adiposidade, tem sido relacionado com DA, ainda que de forma controversa (85). Enquanto que o IMC elevado na meia-idade é associado a maior risco de desenvolver DA, a obesidade e IMC elevado em idades mais avançadas aparentam ter efeitos protetores ao nível da cognição, sendo a perda de peso, nessas idades, associada a maior declínio cognitivo e risco de DA (85,87).

Em indivíduos obesos de meia-idade, a expressão aumentada do gene APP nos adipócitos pode estar na origem de níveis plasmáticos de A β mais elevados que, por sua vez, podem aumentar o transporte de A β para o cérebro, interagindo com os neurónios e desencadeando stress celular (86). Também a resistência à leptina, hormona peptídica, maioritariamente produzida nos adipócitos, que regula a ingestão de comida, o gasto energético e que apresenta funções neuroprotetoras, parece estar associada à DA (85,87).

7.2.5 Traumatismo craniano

Um traumatismo craniano consiste na interrupção da normal função cerebral causada por um golpe na cabeça ou penetração do crânio por um objeto estranho (1). Estudos indicam que indivíduos com história de traumatismo craniano estão em maior risco de desenvolver DA, inclusive em idade mais precoce, sendo este proporcional à severidade e ao número de episódios ocorridos (1,71).

A ocorrência de um traumatismo craniano é usualmente responsável pelo aparecimento de vários eventos cerebrovasculares, nomeadamente, hemorragias, edema, alterações do fluxo sanguíneo cerebral, interrupção da BHE e inflamação crónica. Neste sentido, a disfunção vascular é proposta enquanto um elemento chave para o desenvolvimento de demência após traumatismo craniano (88).

Sabe-se que a hipoperfusão, disfunção vascular, isquemia e acidose metabólica após traumatismo craniano podem contribuir para a deposição de A β , enquanto que o stress mecânico gerado após a lesão pode comprometer as redes de microtúbulos dentro dos axónios, levando a lesão axonal com libertação, hiperfosforilação e acumulação extracelular de Tau (88).

Em humanos e modelos de murghos, os traumatismos cranianos graves encontram-se amplamente associados à patologia de Tau e em murghos expostos a traumatismo craniano, com o alelo ϵ 4 de APOE, existe maior hiperfosforilação de Tau no hipocampo, comparativamente aos que têm APOE ϵ 3 (71).

7.2.6 Tabagismo

Num indivíduo fumador existe uma exposição adicional ao stress oxidativo, uma vez que o tabaco provoca a libertação de radicais livres, assim como promove uma ação pró-inflamatória no sistema imunitário (32). Por sua vez, o stress oxidativo cerebral pode estimular a patogénese de Tau e A β , assim como predispor ao aparecimento de doenças cardiovasculares, o que aumenta o risco de DA (32,87). Deste modo, a cessação tabágica precoce pode acarretar grandes benefícios a nível cognitivo (87).

7.2.7 Depressão

Apesar da depressão ser um dos sintomas associados às fases iniciais da DA, pode também ser considerada um fator de risco de desenvolvimento de demência, incluindo DA (78,87). Num estudo em indivíduos com depressão *major*, a análise PET revelou a existência de atrofia hipocampal e deposição de péptidos A β , indicando que o metabolismo proteico pode estar alterado em doentes com depressão (32). Adicionalmente, o tratamento com inibidores seletivos da recaptção de serotonina, como o citalopram, em indivíduos com DCL e histórico de depressão, demonstra reduzir a formação de placas amiloides, retardando a progressão para DA (71,87).

8. Fatores protetores

8.1 Reserva cognitiva

No âmbito da discrepância encontrada entre os danos cerebrais de DA detetados em análises histopatológicas e o grau de severidade do declínio cognitivo, propôs-se como explicação a teoria da reserva cognitiva, a qual remete para a capacidade do cérebro em fazer uma utilização eficiente das redes de conexão entre neurónios, de forma a permitir que uma pessoa com alterações cerebrais preserve a sua cognição e continue apta a realizar as suas tarefas diárias (1,32,71). O elevado nível de escolaridade bem como atividades ocupacionais, físicas, sociais e de lazer estão associadas a maior

nível de reserva cognitiva (32,71). Estudos indicam que indivíduos com baixo nível de escolaridade e de realização profissional apresentam um risco cerca de duas vezes superior de desenvolver demência, enquanto que indivíduos com maior desempenho de atividades de lazer apresentam menor risco de demência (32).

8.2 Exercício físico

Sendo o baixo nível de atividade física um fator de risco associado à DA, vários estudos epidemiológicos têm comprovado existir uma relação entre um estilo de vida fisicamente ativo e um menor risco de declínio cognitivo (77,89).

A título de exemplo, o efeito positivo do exercício físico, a longo prazo, no que respeita ao retardar do início de episódios de perda de memória, sugere a efetividade do exercício enquanto estratégia preventiva contra a neurodegeneração (89). Outros estudos também evidenciaram que o início da prática de exercícios aeróbios, em indivíduos com DCL, demonstrou melhorias significativas em funções executivas, de memória e testes cognitivos, bem como em indivíduos já com diagnóstico de DA ligeira, tendo-se verificado melhorias em alguns aspetos da função cerebral (77,89).

Em modelos de roedores para a DA, verifica-se que o exercício é capaz de diminuir a carga e o tamanho das placas $A\beta$, bem como reduzir a fosforilação de proteínas Tau no hipocampo, evidenciando menor perda neuronal, melhor memória espacial e neurogénese (89). Além disso, em indivíduos idosos, a atividade física demonstra reduzir marcadores inflamatórios como a proteínas C reativa, IL-6 e TNF- α , assim como aumentar o fluxo sanguíneo cerebral, melhorando a oxigenação de importantes áreas de cognição, e aumentar os níveis séricos de neurotrofinas, as quais estimulam a neurogénese e a plasticidade sináptica (32,89). O efeito protetor do exercício físico está assim relacionado com vários mecanismos, desde a redução da pressão arterial, obesidade, atividade pró-inflamatória e radicais livres no hipocampo, à melhoria do perfil lipídico e função endotelial (32).

8.3 Dieta mediterrânea

Uma vez descoberto o contributo importante da hipótese neuroinflamatória na patogénese da DA, torna-se relevante estudar o papel da nutrição em processos neuroinflamatórios envolvidos na DA, na tentativa de ajudar a prevenir e retardar o seu início ou progressão, por meio de medidas dietéticas (90,91).

Sabe-se que, por exemplo, os polifenóis, gorduras não saturadas e vitaminas antioxidantes inibem o stress oxidativo e neuroinflamação, enquanto que as gorduras saturadas promovem a inflamação. Neste sentido, existem várias dietas, nomeadamente a dieta mediterrânea, que exercem efeitos benéficos ao nível da neurocognição (90).

A dieta mediterrânea consiste na elevada ingestão de frutas, legumes, vegetais, cereais integrais e nozes, na moderada ingestão de peixe, aves e álcool, e no baixo consumo de carnes vermelhas e processadas, sendo utilizado o azeite como principal fonte de gordura (90). O processamento de comida causa a degradação de nutrientes sensíveis ao calor como a vitamina C e folatos, a perda de água, e a formação de AGEs, estando associado ao declínio cognitivo e progressão da DA (8).

Estudos comprovam que este tipo de dieta é capaz de proteger contra a neurodegeneração mediante aumento da espessura cortical, redução da taxa de atrofia hipocampal, melhor conectividade estrutural e menor acumulação de A β , estando não só associada a um menor risco de desenvolver DCL e DA como a um menor risco de progressão de DCL para DA (90,91).

Os antioxidantes como as vitaminas C e E, existentes na fruta e vegetais, suprimem os processos neuroinflamatórios e de apoptose neuronal por inibição da produção de citocinas e radicais livres, enquanto que os flavonoides derivados de plantas inibem vias de sinalização pró-inflamatórias e reduzem a atividade de NF- κ B, podendo reduzir o risco de incidência de DA em 38% (87,90). Já os ómega 3 provenientes do peixe reduzem a expressão de citocinas e prostaglandinas pró-inflamatórias, reduzem a produção de A β , otimizam a transmissão sináptica e melhoram a memória e aprendizagem em indivíduos saudáveis (90,91).

9. Tratamento da Doença de Alzheimer

Ainda que atualmente não exista uma cura para a DA, existem 6 opções de tratamento disponíveis, que foram aprovadas pela FDA (1,92).

Em 1993, a FDA aprovou o primeiro fármaco para o tratamento da DA ligeira a moderada, a tacrina, que é um inibidor da acetilcolinesterase (AChEI), mais tarde retirado do mercado, em 2013, devido à sua hepatotoxicidade (21,30,93,94). Em alternativa, existem outros AChEI que incluem a rivastigmina, galantamina e donepezilo, assim como um antagonista dos NMDAR, a memantina, cujos efeitos consistem na redução da progressão dos sintomas e incapacidade (21,30,95).

No tratamento da DA moderada a severa, existe ainda um medicamento, o Namzaric, aprovado pela FDA em 2014, que ao combinar a memantina de libertação prolongada com o donepezilo, atua mediante dois mecanismos de ação (30,96).

A principal limitação destes fármacos é que não alteram a progressão da doença, apenas conferem um alívio temporário dos sintomas, na medida em que aumentam a funcionalidade cognitiva durante o período de utilização (30).

Recentemente, a FDA aprovou em junho de 2021 o Aduhelm (aducanumab), um anticorpo dirigido a A β que demonstrou reduzir a carga de placas amiloides, nos indivíduos com DA que participaram nos respetivos estudos clínicos (97).

9.1 Inibidores da acetilcolinesterase

Os fármacos AChEI atuam por inibição da atividade da enzima AchE, o que permite aumentar a biodisponibilidade do neurotransmissor Ach na fenda sináptica e assim potenciar a neurotransmissão colinérgica (30,95). Donepezilo, galantamina e rivastigmina constituem a opção de 1ª linha no tratamento da DA ligeira a moderada, sendo substituídos pela memantina em casos de contraindicação (30).

Os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, salivação, cólicas abdominais e câibras musculares, sendo geralmente bem tolerados,

sobretudo quando existe uma titulação de dose. Nalguns casos, podem também provocar bradicardia, distúrbios de sono e aumentar o risco de síncope (20,95).

Em 1996, a FDA aprovou a comercialização do donepezilo para o tratamento da DA ligeira a moderadamente grave (94). Este é iniciado em toma única diária de 5mg durante o primeiro mês, no mínimo, podendo após avaliação, a dose ser aumentada para 10mg/dia, em toma única, sendo esta a dose máxima recomendada (98). Além das dosagens iniciais de 5 e 10mg de donepezilo em comprimidos, em 2010 foi aprovada a dosagem de 23mg, indicada para o tratamento da DA moderada a severa, mas não comercializada em Portugal (99).

O donepezilo é um potente AchEI reversível e não competitivo cuja ação se relaciona com melhorias ao nível da escala ADAS-Cog, que avalia aspetos selecionados da cognição, não exercendo qualquer efeito sobre a progressão da doença (30,98,100,101).

Além da função ao nível da neurotransmissão colinérgica, alguns estudos pré-clínicos demonstram que o donepezilo também atua noutros mecanismos, nomeadamente contra a neurotoxicidade de A β por inibição da atividade de GSK-3 β , assim como contra a excitotoxicidade induzida pelo glutamato, redução da neuroinflamação e fosforilação de Tau, melhoria do fluxo sanguíneo cerebral e retardamento da atrofia hipocampal (94,101). Adicionalmente, o donepezilo apresenta atividade agonista e alta afinidade pelos recetores sigma-1, importantes na regulação da homeostasia do cálcio, crescimento celular e redução do stress oxidativo (102). Deste modo, o donepezilo além de atuar no sistema colinérgico ao nível do tratamento sintomático, também aparenta ter potencial para modificar a doença e assim retardar a progressão da mesma (101,103).

No ano de 2000, a FDA aprova um novo fármaco para tratamento da DA ligeira a moderada, a rivastigmina, à qual acresce uma nova indicação, em 2006, para tratamento de demência associada à doença de Parkinson ligeira a moderada (94,103). Nesta altura, encontrava-se disponível na forma de cápsulas de 1,5mg, 3mg, 4,5mg e 6mg, administradas 2 vezes por dia, e na forma de solução oral de 2mg/mL, sendo introduzida

a formulação de adesivo transdérmico em 2007, nas dosagens de 4,6mg/24h, 9,5mg/24h e 13,3mg/24h, esta última aprovada no tratamento da DA severa (103,104).

A rivastigmina não só inibe a AchE como inibe a butirilcolinesterase, que também participa na hidrólise de Ach, proporcionando uma maior concentração de Ach no cérebro (103,104). Trata-se de um inibidor pseudo-irreversível destas enzimas, uma vez que o seu efeito se prolonga para além do tempo de semi-vida plasmática (100,104).

Ainda que seja utilizada como tratamento sintomático e falhe em demonstrar algum efeito modelador da doença, em ensaios controlados randomizados, a rivastigmina aparenta ter um efeito neuroprotetor, uma vez que altera o rácio das isoformas S e R da AchE, aumentando a fração da subunidade R que demonstra ter efeito neuroprotetor, bem como aumenta a expressão de recetores nicotínicos, ambos associados a melhoria cognitiva nos doentes com DA (103–105).

Seguidamente, a galantamina, que é um inibidor seletivo, competitivo e reversível de AchE, é aprovada em 2001 pela FDA no tratamento da DA ligeira a moderada (106,107). Por ser um inibidor competitivo, apresenta maior efeito em zonas cerebrais com menor quantidade de Ach (100).

A galantamina encontra-se disponível em formas farmacêuticas orais, cuja dose inicial recomendada é de 8mg/dia, durante 4 semanas, altura em que é aumentada para a dose de manutenção de 16mg/dia, com possibilidade de atingir os 24mg/dia (107).

Além de ser um AchEI, a galantamina liga-se alostericamente aos recetores nicotínicos e potencia a ação intrínseca da Ach nestes recetores, verificando-se um aumento de atividade no sistema colinérgico associado a melhoria da função cognitiva em doentes com DA (107).

Em suma, os AchEI, especialmente quando introduzidos precocemente no decurso da DA, demonstram ter efeitos benéficos comprovados ao nível da cognição, comportamento e atividades diárias, com um perfil de efeitos adversos tolerável, o que leva ao seu uso continuado enquanto primeiras opções de tratamento (95,103). Apesar da sua função se limitar ao alívio de sintomas da DA, existe alguma evidência que propõe terem algum efeito na progressão da doença (103).

9.2 Antagonista dos recetores NMDA

Uma nova classe de fármacos é abrangida quando em 2003 a FDA aprova a utilização de memantina no tratamento da DA moderada a severa, que se trata de um antagonista não competitivo dos NMDAR, de afinidade baixa a moderada e dependente de voltagem (95,108,109). A memantina bloqueia os efeitos de níveis patologicamente elevados de glutamato os quais podem provocar disfunção neuronal, isto é, tem um efeito inibitório na excitotoxicidade mediada pelos NMDAR, melhora a cognição, retarda a progressão da doença e reduz a fosforilação de Tau (46,108).

A inibição da excitotoxicidade neuronal ocorre por inibição do influxo extrasináptico de Ca^{2+} , melhorando os sintomas em doentes com DA moderada a severa (46). Sabe-se que existem 2 tipos de NMDAR: os sinápticos e os extrasinápticos, para os quais estudos revelam que a ativação dos primeiros promove a plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal, enquanto que os últimos estarão envolvidos na excitotoxicidade de glutamato, desencadeando morte celular. Ambos também são ativados por diferentes co-agonistas, pois a D-serina ativa os NMDAR sinápticos e a glicina ativa os NMDAR extrasinápticos. Neste sentido, constatou-se que a memantina atua preferencialmente nos NMDAR extrasinápticos (45).

Este fármaco encontra-se disponível em formulações orais de libertação imediata ou prolongada e pode originar, como principais efeitos adversos, confusão, tonturas, obstipação, dor de cabeça e sonolência (95,109). No entanto, pode provocar fadiga, hipertensão, perda de peso, alucinações, vômitos, comportamento agressivo, dor e incontinência urinária, em casos mais raros (106).

De acordo com ensaios realizados, a associação de memantina com donepezilo demonstra ser mais efetiva na melhora da cognição, atividades diárias, sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais, comparativamente com o placebo ou a monoterapia, não correspondendo a um aumento significativo de efeitos adversos (95,100,106).

9.3 Aducanumab

Recentemente, em junho de 2021, a FDA aprova a comercialização do aducanumab, com o nome comercial Aduhelm, sendo este o primeiro tratamento que efetivamente atua ao nível da fisiopatologia da DA (92).

O aducanumab é um anticorpo monoclonal humano de imunoglobulina gama 1, com alta afinidade por A β , que atua na redução de formas solúveis e insolúveis de A β , cujo tratamento apenas deve ser iniciado em doentes com DCL ou em estado de demência ligeira, uma vez que foi a única população abrangida nos ensaios clínicos iniciais (30,97). Esta indicação foi obtida por um processo de aprovação acelerado, que teve por base a observação em exames PET de uma redução, dependente de dose e tempo, de placas A β no cérebro de doentes tratados com aducanumab (92,97).

Vários aspetos devem ser assegurados antes de começar este tratamento, nomeadamente, confirmar primeiramente a presença da patologia A β , obter uma IRM com menos de 1 ano, repeti-la antes de determinadas administrações, e fazer titulação de dose até alcançar a dose de manutenção recomendada de 10mg/kg, administrada por infusão intravenosa durante cerca de 1h a cada 4 semanas (97).

As informações de prescrição do Aduhelm incluem um aviso para o risco de reações de hipersensibilidade como angioedema e urticária, assim como alerta para eventuais anormalidades imagiológicas associadas a amiloide (ARIA) (97). As ARIA apresentam-se usualmente como inchaço temporário em áreas do cérebro, que geralmente desaparecem com o tempo e não provocam sintomas. Contudo, algumas pessoas podem manifestar confusão, dor de cabeça, náuseas, tonturas ou alterações de visão (92).

Assim, os efeitos adversos mais comuns do aducanumab incluem as ARIA que se manifestam por edema cerebral, ou microhemorragias e siderose superficial, dor de cabeça, quedas, diarreia, confusão, delírio e estado mental alterado (97).

Mediante a falta de evidência científica suficiente, e o facto da aprovação do aducanumab pela FDA apenas se basear numa redução de placas amiloides, que aparenta prever um benefício clínico nos doentes submetidos a este tratamento, a

Agência Europeia do Medicamento (EMA) procedeu à rejeição do pedido de autorização de introdução no mercado para o aducanumab, não sendo aprovada a sua utilização na Europa (110,111). Adicionalmente, os estudos efetuados também não garantem que o fármaco seja suficientemente seguro, devido ao aparecimento das ARIA, que são potencialmente prejudiciais e não há certeza de que possam ser adequadamente tratadas na prática clínica. Neste sentido, a EMA mantém até à data o parecer de que os benefícios do aducanumab não superam os riscos (110).

9.4 Terapêutica adjuvante

Relativamente aos sintomas comportamentais e psiquiátricos que se podem desenvolver em estados mais avançados da DA, não existem fármacos especificamente aprovados para o tratamentos dos mesmos, no entanto, são usualmente prescritos fármacos utilizados no tratamento de sintomas semelhantes em pessoas com outras condições médicas (1).

É o caso de antipsicóticos atípicos como a risperidona, olanzapina, quetiapina e aripiprazole para tratar alucinações, comportamento agressivo e agitação, ainda que a sua utilização deva ser acautelada devido ao risco aumentado de enfarte e morte nos indivíduos com demência (1,15,20). A opção melhor aceite é a risperidona de baixa dose, utilizada quando existe agitação ou psicose refratária em indivíduos dementes (20,95).

No tratamento de sintomas depressivos, são comumente utilizados inibidores seletivos da recaptção de serotonina como o citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina e venlafaxina e outros antidepressivos como a trazodona e mirtazapina. Estes dois últimos, devido às suas propriedades sedativas, são preferencialmente indicados quando coexistem distúrbios de sono (15,28).

Medicação com forte efeito anticolinérgico como antidepressivos tricíclicos deve ser evitada, bem como as benzodiazepinas, devido à falta de evidência científica e potenciais efeitos adversos (15,28).

10. Estratégias de Prevenção Primária e Secundária

Mediante o envelhecimento progressivo da população mundial, a DA torna-se cada vez mais numa ameaça à saúde global, e, perante a falta de uma cura e de tratamentos que efetivamente alterem a progressão da doença, assume particular importância o desenvolvimento de estratégias preventivas, primárias e secundárias (112).

As estratégias de prevenção primária baseiam-se na identificação de fatores de risco e na redução do mesmo, de forma a prevenir a incidência de demência em pessoas cognitivamente saudáveis, enquanto que a prevenção secundária consiste na deteção precoce de características fisiopatológicas da doença e consequente intervenção numa fase pré-clínica, ou seja, previne a progressão da demência em pessoas com sinais precoces de doença ou já com DCL (112,113).

Uma vez identificados os principais fatores de risco modificáveis para a DA, surgem várias intervenções ao nível do estilo de vida e medicação, dirigida a esses fatores, que têm ganho particular destaque enquanto potenciais estratégias de prevenção primária da DA (114,115). Nestas, considera-se incluir a prática de exercício físico, dieta mediterrânea e estimulação cognitiva, já mencionadas, bem como alguns fármacos anti-hipertensores, anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), estatinas, entre outros a seguir mencionados (115).

10.1 Fármacos anti-hipertensores

A hipertensão encontra-se consistentemente associada a um risco acrescido de comprometimento cognitivo e DA, de modo que vários estudos têm sido desenvolvidos no sentido de averiguar o efeito de fármacos anti-hipertensores na prevenção do declínio cognitivo e incidência de demência (116).

10.1.1 Sistema renina-angiotensina

O sistema renina-angiotensina é um sistema hormonal envolvido na regulação do equilíbrio hidroeletrólítico, da resistência vascular sistémica e controlo da pressão arterial, através da ação coordenada dos sistemas renal, cardiovascular e SNC (117,118).

Os efeitos vasopressores do sistema renina-angiotensina iniciam-se com a renina, uma enzima secretada pelas células justaglomerulares dos rins, que hidrolisa o angiotensinogénio em angiotensina I, por sua vez clivada pela enzima conversora de angiotensina em angiotensina II (119,120). Os principais efeitos do sistema renina-angiotensina são desempenhados pela ligação da angiotensina II ao recetor de angiotensina II tipo 1 (AT1), atuando ao nível dos rins, glândulas suprarrenais, sistema nervoso simpático e barorreceptores, que se reflete em fenómenos de vasoconstrição, secreção de aldosterona e retenção de fluidos (118–120). O AT1 também provoca efeitos pró-inflamatórios e stress oxidativo através da ativação do complexo NADPH-oxidase, estando associado à redução do fluxo sanguíneo cerebral e comprometimento da função cognitiva (117,120).

Além do AT1, existe o recetor de angiotensina II tipo 2 (AT2), com efeitos opostos, nomeadamente, vasodilatação, propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, encontrando-se em zonas cerebrais que regulam a memória e aprendizagem (117,118). No entanto, a expressão de AT2 é limitada após a vida fetal (118).

Adicionalmente, a angiotensina II pode ser clivada pela aminopeptidase A em angiotensina III, por sua vez metabolizada pela aminopeptidase N em angiotensina IV, a qual se liga ao respetivo recetor de angiotensina IV (AT4), importante na memória e cognição (118,120). Existe ainda a enzima conversora de angiotensina II que elimina o resíduo terminal da angiotensina II, dando origem à angiotensina-(1-7) que atua no recetor Mas e desempenha funções anti-inflamatórias, antioxidantes, antifibróticas e vasodilatadoras (120).

Mediante a impossibilidade de alguns componentes do sistema renina-angiotensina em conseguir transpor a BHE e alcançar algumas regiões cerebrais, existe um sistema renina-angiotensina independente e completo no cérebro, com todos as

enzimas e precursores necessários à síntese dos principais péptidos ativos. A angiotensina II é encontrada em astrócitos, microglia e neurónios, apresentando elevada afinidade para os recetores AT1 e AT2 (117).

Assim, constata-se que o sistema renina-angiotensina ao estar envolvido em várias funções cerebrais, também pode estar relacionado com várias condições neuropsiquiátricas, como a DA (119). Consequentemente, a inibição do sistema renina-angiotensina principalmente pelos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs) e pelos antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARAs) não só tem uma ação hipotensora como também pode potencialmente prevenir a demência (121).

10.1.2 Inibidores da enzima conversora da angiotensina

Os fármacos IECAs constituem uma das principais classes de fármacos antihipertensores prescrita. Os IECAs atuam por ligação ao local ativo da enzima conversora da angiotensina, o que interfere com a sua capacidade de se ligar e, em seguida, clivar a angiotensina I em angiotensina II, que é um composto com propriedades vasoconstritoras, ao mesmo tempo que também impedem a inativação da bradicinina, que é um potente vasodilatador (116).

Existem os IECAs centrais, que atravessam a BHE, como o captopril, lisinopril, perindopril, ramipril, fosinopril e trandolapril, e os IECAs periféricos como o enalapril, quinapril, moexipril e benazepril, os quais não atravessam a BHE (122).

Alguns estudos *in vitro* e culturas de células demonstraram que a enzima conversora da angiotensina é capaz de degradar A β em vários locais, o que é suportado por estudos *in vivo* de murganhos, nos quais a exposição prolongada ao IECA captopril ou ao ramipril revelou uma maior deposição de A β (118). No entanto, a relação entre os IECAs e a patologia A β não é consensual. Por exemplo, um estudo em murganhos injetados com espécies de A β e sob tratamento com perindopril demonstrou ter melhores resultados cognitivos, a nível de memória e aprendizagem, comparativamente aos murganhos não tratados (118,123).

Aquilo que se constatou é que a enzima conversora da angiotensina apresenta dois domínios catalíticos com funções distintas, existindo evidência de que o domínio carboxi-terminal (C) é o principal domínio que atua na formação da angiotensina II, enquanto que o domínio amino-terminal (N) é responsável pela degradação de $A\beta_{42}$ em $A\beta_{40}$ (123,124). Deste modo, a afinidade dos IECAs para cada um destes domínios poderá explicar as inconsistências encontradas entre diferentes estudos, sendo necessária mais investigação para identificar quais os IECAs que atuam predominantemente no domínio catalítico C da enzima conversora de angiotensina (123).

Num ensaio duplo-cego relativo ao estudo da proteção do perindopril contra o acidente vascular cerebral (AVC) recorrente, denominado de estudo PROGRESS, os 6105 participantes, provenientes de 10 países, com história prévia de enfarte ou acidente isquémico transiente foram aleatoriamente distribuídos em 2 grupos: o grupo placebo e o grupo submetido a tratamento ativo com perindopril, ou indapamida em alternativa (125). Após o período de seguimento de quase 4 anos, foram documentados 193 casos de demência no grupo de tratamento com 3051 participantes e 217 casos entre os 3054 indivíduos que receberam o placebo, tendo sido avaliados através do teste MMSE (125). Deste modo, verificou-se no grupo de tratamento uma redução no risco de demência e comprometimento cognitivo associado a enfarte, o que suporta a utilização destes fármacos anti-hipertensores em doentes com doenças cerebrovasculares (125).

Em 2 estudos observacionais prospetivos, IECAs centralmente ativos como o captopril e perindopril, demonstraram prevenir o declínio cognitivo quer em indivíduos cognitivos saudáveis quer em indivíduos dementes, comparativamente a IECAs não centralmente ativos que não atravessam a BHE (116).

Sendo o ramipril um dos IECAs mais prescritos, um ensaio clínico duplo-cego de 4 meses, procurou avaliar de que forma este fármaco afeta os níveis de $A\beta$ no LCR e a atividade da enzima conversora de angiotensina, bem como a função arterial e cognição em indivíduos com histórico familiar de DA. Foram incluídos 14 participantes não dementes e com diagnóstico de hipertensão grau I ou pré-hipertensos, isto é, com pressão arterial de 121-159/81-99mmHg, por serem valores que não requeriam obrigatoriamente tratamento farmacológico. Os participantes foram estratificados por

género e genótipo de APOE e, posteriormente, divididos em 2 grupos: o que recebe placebo e o que recebe ramipril 5mg, diariamente (126).

Em resultado, observou-se que a terapêutica de 4 meses com ramipril não só permite reduzir a pressão arterial como tem a capacidade de inibir a atividade cerebral da enzima conversora de angiotensina no LCR, uma vez que atravessa a BHE. No entanto, não permitiu concluir se afetava os níveis de A β , já que estes reduziram em ambos os grupos de participantes, assim como não se verificaram diferenças entre os grupos em relação à função cognitiva, avaliada através de vários questionários neuropsicológicos, e função arterial, avaliada pela medição de velocidade de onda de pulso e ultra-sonografia da reatividade da artéria braquial (126).

Outro estudo avaliou 1445 indivíduos provenientes de 8 regiões italianas, cognitivamente normais e sem insuficiência cardíaca congestiva, que estavam sob terapêutica anti-hipertensora, com o objetivo de averiguar o risco de incidência de DCL após o período de seguimento de 3,5 anos (127). Deste grupo de doentes, 204 eram tratados com IECAs, dos quais 36% estavam sob terapêutica com enalapril, 42% com captopril, 10% com lisinopril e os restantes com outros IECAs (127). Em resultado, constatou-se que a exposição ao captopril não alterou significativamente o risco de incidência de DCL, enquanto que o enalapril ou o lisinopril foram associados a menor risco de DCL (127).

10.1.3 Antagonistas dos recetores de angiotensina II

Os antagonistas dos recetores de angiotensina II (ARAs) são fármacos que atuam a jusante dos IECAs no sistema renina-angiotensina, bloqueando especificamente a ligação da angiotensina II ao recetor AT1 (116). Deste modo, os ARAs inibem a maioria dos efeitos fisiológicos da angiotensina II, que incluem vasoconstrição, libertação de vasopressina, aldosterona e catecolaminas suprarrenais, aumento do tónus simpático e da neurotransmissão noradrenérgica, hiperplasia e hipertrofia celular. Mediante o bloqueio dos recetores AT1, uma maior quantidade de angiotensina II fica disponível para estimular os recetores AT2, importantes na vasodilatação (128).

Estudos pré-clínicos em modelos de murghinhos com DA suportam o uso de ARAs na prevenção de défices cognitivos, neuropatológicos e cerebrovasculares, exibindo diferente capacidade de alterar a patologia A β , independentemente dos seus efeitos hipotensores (117). Melhoram a memória e aprendizagem espacial, aumentam a neurogénese, aumentam a atividade do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ), recuperam o fluxo sanguíneo cerebral, apresentam função vasodilatadora, aumentam a biodisponibilidade de NO e exibem potentes propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (117,129–131). É exemplo o losartan, um ARA comumente prescrito na clínica, que facilmente atravessa a BHE e que tem sido associado a uma reduzida incidência de DA em humanos (116).

Um estudo pré-clínico que procurou estudar a capacidade do losartan em curar ou prevenir marcas de DA recorreu a murghinhos *wildtype* e murghinhos transgénicos de APP, idosos e adultos, tratados e não tratados (129). Os murghinhos tratados idosos tinham 15 meses de idade quando foram submetidos a tratamento com losartan durante 3 meses (tratamento de cura) enquanto que os murghinhos adultos tinham 2 meses de idade quando foram submetidos a tratamento com losartan durante 10 meses (tratamento profilático). Vários testes foram aplicados no sentido de avaliar a memória, a aprendizagem, a reatividade cerebrovascular e os níveis de enzimas envolvidas no stress oxidativo (ex. superóxido dismutases), bem como de quantificar os péptidos A β , os recetores AT1, AT2, AT4 e a inervação colinérgica cortical (129).

Em resultado, verificou-se que nos murghinhos APP idosos, o tratamento com losartan proporcionou melhorias significativas ao nível do desempenho de memória, comparativamente aos murghinhos não tratados, e um menor efeito ao nível de aprendizagem. Como os murghinhos adultos iniciaram mais cedo um tratamento prolongado com losartan, isto evitou o aparecimento de qualquer défice de memória ou aprendizagem. Tal como previsto, observou-se que a capacidade de dilatação das artérias cerebrais em resposta à Ach foi significativamente reduzida nos murghinhos APP adultos e idosos não tratados, enquanto que o losartan permitiu recuperar completamente esta reatividade cerebrovascular nos murghinhos APP idosos e prevenir o seu comprometimento quando oferecido em regime de profilaxia. Isto sugere o

envolvimento do sistema renina-angiotensina ou de mecanismos patológicos mediados pelo recetor AT1 na disfunção cerebrovascular de murganhos APP (129).

Este estudo também constatou que o losartan exerce uma elevada capacidade antioxidante nos murganhos APP, reduzindo o stress oxidativo. Em relação à patologia de A β , não demonstrou reduzir os níveis de monómeros A β ₄₂ e oligómeros, mas revelou regular negativamente os níveis de recetores AT1 corticais e cerebrovasculares (129). Além disso, o losartan não afetou os níveis de enzima conversora de angiotensina e recetores AT2, mas nos murganhos APP adultos e envelhecidos normalizou significativamente os baixos níveis corticais de recetores AT4, importantes na memória (129).

O telmisartan, sendo um ARA e um agonista parcial de PPAR- γ , poderá desempenhar um maior efeito na prevenção do défice cognitivo na DA (131). A ativação de PPAR- γ além de provocar a sensibilização à insulina e de ser capaz de potenciar o metabolismo da glucose, também demonstra melhorar o comportamento cognitivo em modelos animais da DA, apesar dos resultados em ensaios humanos serem menos bem sucedidos (116,132). Os agonistas de PPAR- γ revelam a capacidade de inibir a ativação de microglia e de inibir a produção de moléculas pró-inflamatórias, o que sugere o seu potencial efeito benéfico na DA (133). Adicionalmente, os efeitos anti-inflamatórios em neurónios, células endoteliais, astrócitos e microglia, a proliferação de células tronco neuronais e a potenciação da depuração de A β constituem efeitos que apoiam o potencial efeito neuroprotetor dos agonistas de PPAR- γ na DA (131).

Em murganhos de 8 semanas injetados intracerebroventricularmente com A β ₄₀, observou-se que o pré-tratamento com telmisartan, em doses não hipotensoras, reduziu significativamente o comprometimento cognitivo que se verificou nos murganhos não tratados, em parte devido à ativação de PPAR- γ (131). Por outro lado, constatou-se que o telmisartan, ao contrário do losartan, atenuou a deposição de A β no cérebro, por aumento da sua depuração. No caso do losartan, como este apresenta menor atividade agonista de PPAR- γ , o efeito na redução do défice cognitivo induzido pela injeção de A β também foi menor (131).

Neste estudo, a dose de telmisartan não afetava a pressão arterial dos murganhos, mas dado a importância dos fármacos anti-hipertensores na redução do risco de DA, o tratamento clínico com telmisartan com ambos os efeitos, anti-hipertensivo e de ativação de PPAR- γ , em doentes com hipertensão, poderá ser mais efetivo na prevenção da DA (131).

Por outro lado, o telmisartan também revela melhorar o fluxo sanguíneo cerebral e atenuar o aumento da expressão de citocinas induzida por A β (116).

Num estudo em murganhos espontaneamente hipertensos resistentes a AVC, o tratamento com telmisartan demonstrou reduzir o número de neurónios imuno positivos para os recetores de LDL e apoE presentes no córtex cerebral e hipocampo, o que sugere uma melhoria direta do metabolismo lipídico neuronal (134). O telmisartan também recuperou o decréscimo dos neurónios com proteínas 2 associadas a microtúbulos (MAP2) observados nestes murganhos e que constituem um marcador precoce de lesão isquémica cerebral. Deste modo, o tratamento a longo prazo com telmisartan poderia ser uma abordagem preventiva em doentes hipertensos com risco de DA (134).

Recentemente, em 2021, um estudo avaliou o efeito do olmesartan na senescência celular induzida pela oligomerização de A β numa cultura de células neuronais (130). De acordo com os resultados obtidos, a produção aumentada de espécies reativas de oxigénio mitocondriais, desencadeada pela oligomerização de A β induzida nas células, foi suprimida pela introdução de olmesartan, de forma dose-dependente. Também a excessiva produção de malonaldeído foi inibida pelo tratamento com olmesartan, o que indica que o stress oxidativo induzido pela oligomerização de A β na cultura de células neuronais, com o propósito de mimetizar o estado patológico de neurónios afetados pela DA, foi amplamente revertido pela introdução do olmesartan (130).

Assim, mediante o efeito do tratamento com olmesartan na redução do stress oxidativo e senescência celular, propõe-se que o olmesartan terá um eventual efeito protetor contra a lesão celular induzida pela oligomerização de A β e nesse sentido seria relevante explorar o seu potencial efeito terapêutico contra a DA (130).

Similarmente, num estudo com murganhos transgênicos de APP, a administração oral de olmesartan demonstrou reduzir significativamente a produção de espécies reativas de oxigénio, prevenindo a disfunção neurovascular e o comprometimento cognitivo induzido por A β . Assim, este é mais um estudo que sugere a utilização de ARAs enquanto potencial estratégia terapêutica da DA (135).

Relativamente ao valsartan, este tem demonstrado reduzir a oligomerização dos péptidos A β em agregados de maior peso molecular e reduzir a deterioração cognitiva, enquanto que noutros estudos tanto o valsartan como o eprosartan não alteram a acumulação de péptidos A β nem a fosforilação de Tau em murganhos transgênicos (118). As discrepâncias encontradas podem advir da variabilidade na dose administrada do fármaco em estudo, na idade e espécie dos animais utilizados nos diferentes estudos, entre outras variáveis (118).

De forma a confrontar os resultados obtidos em ensaios pré-clínicos, vários ensaios clínicos têm sido desenvolvidos no sentido de averiguar os resultados obtidos em humanos sob terapêutica com ARAs.

Por exemplo, um ensaio incluiu 4937 doentes com hipertensão entre os 70 e 89 anos e pontuação no exame MMSE igual ou superior a 24, indicativo de normal cognição, que foram submetidos a tratamento duplo-cego com candesartan ou placebo (136). Após o seguimento de 3,7 anos, verificou-se que a pontuação média de MMSE no grupo tratado com candesartan e com o placebo diminuiu de 28,5 para 28,0 e de 28,5 para 27,9, respetivamente, não se verificando diferença significativa entre os grupos (116,136). Nos doentes que desenvolveram défice cognitivo significativo ou demência, também não se verificaram diferenças significativas entre os que tinham recebido o tratamento com candesartan ou placebo. Aqueles que desenvolveram défice cognitivo correspondiam a 4,7% dos doentes que receberam candesartan e 5,2% dos que receberam placebo, enquanto que os que desenvolveram demência correspondiam a 2,5% dos doentes tratados com candesartan e a 2,3% do grupo com placebo (136).

Um subgrupo de 257 participantes envolvidos neste estudo foi submetido a outros testes da função cognitiva, além do MMSE, de onde se concluiu que o grupo tratado com candesartan apresentou menor perda de atenção e memória episódica comparativamente com o grupo placebo, mas com tendência semelhante no que

respeita à velocidade de cognição e sem diferença significativa entre os 2 grupos quanto ao declínio na função executiva e memória de trabalho (136). Além disso, verificou-se que a taxa média anual de atrofia cerebral foi de 0,62% em indivíduos do grupo de controlo, 0,46% no grupo de tratamento e 0,37% em indivíduos normotensos, cujos valores médios de pressão arterial eram de 154/81mmHg, 146/77mmHg e 131/73mmHg, respetivamente (136). Estes dados revelam assim que a hipertensão em pessoas idosas está associada a uma maior taxa de atrofia cerebral e que a terapêutica hipotensora com candesartan permite reduzir esta taxa, o que suporta a hipótese de que a terapêutica anti-hipertensora é capaz de reduzir o risco de défice cognitivo.

Outro estudo em doentes hipertensos tratados com ARAs num período de 3 anos comprovou um melhor desempenho cognitivo comparativamente com doentes hipertensos tratados com outros fármacos anti-hipertensores, suportando o seu efeito neuroprotetor (117).

Várias metanálises avaliaram a relação entre os inibidores do sistema renina-angiotensina e o risco de demência, incluindo DA. Uma metanálise de 2015 elegeu como critérios de seleção os estudos cujos participantes apresentassem DA no início ou no fim do estudo e que fizessem uma comparação entre os indivíduos com e sem tratamento anti-hipertensor que atue no sistema renina-angiotensina. Os resultados considerados significativos, tendo como referência os objetivos do estudo, incluíam a incidência de DA ou alterações na função cognitiva (137).

Mediante estes requisitos, foram abrangidos 12 estudos, 7 dos quais analisaram a incidência de DA, englobando 897071 indivíduos com idade média de 73,1 anos e acompanhados durante 4,8 anos, enquanto que os 5 restantes avaliaram as alterações cognitivas através de MMSE em doentes com DA sob terapêutica com IECAs ou ARAs, incluindo 661 indivíduos com idade média de 77,9 anos seguidos durante 1,6 anos (137).

Concluiu-se que os fármacos anti-hipertensores que atuam no sistema renina-angiotensina, independentemente da classe, conferem uma redução significativa na incidência de DA em indivíduos não dementes, correspondente a 14% para os IECAs e 30% para os ARAs (137).

Relativamente aos 5 estudos referentes a alterações da função cognitiva em doentes com DA, um deles demonstrou que a terapêutica anti-hipertensora atenuou a

progressão de DA, enquanto que os outros 4 não observaram diferenças significativas entre os participantes sujeitos e não sujeitos ao tratamento (137).

Uma meta-análise mais recente, de 2021, incluiu apenas estudos observacionais em humanos expostos a IECAs ou ARAs, abrangendo 15 estudos que reúnem a informação de mais de 3 milhões de indivíduos com idade média entre 57,6 e 82,7 anos (121). Desde logo, a grande dimensão da amostra constitui um ponto forte desta meta-análise relativamente a outras.

Em resultado, verificou-se que os IECAs não foram associados a reduzido risco de DA ou demência vascular, enquanto que os ARAs demonstraram proteger contra qualquer um dos tipos de demência, reduzindo o risco em 22%, comparativamente a outros fármacos anti-hipertensores (121). Uma possível explicação para as diferenças encontradas será o facto de que os IECAs ao inibirem a produção de angiotensina II impedem a sua ação em ambos os recetores AT1 e AT2, enquanto que os ARAs ao apenas bloquearem o recetor AT1, permitem o normal funcionamento do recetor AT2, importante em várias funções cerebrais. Outra razão estará relacionada com o metabolismo amiloide, já que os IECAs podem interferir com a degradação de péptidos A β , contrabalançando os efeitos protetores que têm na demência. No caso dos ARAs, a ativação da via de sinalização de PPAR- γ promove a degradação de A β (121).

10.1.4 Bloqueadores da entrada de cálcio

Os iões de cálcio constituem importantes mediadores da sinalização celular, sendo os respetivos canais de cálcio ubiquamente expressos nas células (116). Os canais lentos de cálcio dependentes de voltagem medeiam a entrada de cálcio extracelular no músculo liso, miócitos cardíacos, nódulos sinusal e auriculoventricular, em resposta à despolarização elétrica. Sendo o cálcio um gatilho para a contratilidade do músculo liso e miócitos cardíacos, os fármacos bloqueadores dos canais de cálcio (BECs), ao inibirem o influxo de cálcio, promovem o relaxamento do músculo liso vascular e efeitos inotrópicos negativos nos miócitos cardíacos (128).

De acordo com a sua estrutura química, assim existem 2 classes principais de BECs: os não-diidropiridinas (diltiazem e verapamilo) e os diidropiridinas (amlodipina, lercanidipina, nifedipina, nimodipina, nilvadipina, entre outros) (128).

Sendo os canais lentos de cálcio amplamente expressos em neurónios, os BECs, dependendo da sua capacidade de atravessar a BHE assim podem alcançá-los e influenciar a condutibilidade neuronal e o fluxo sanguíneo cerebral (116).

Sabe-se que a patologia A β é capaz de desregular a homeostasia do cálcio através do armazenamento de cálcio em organelos intracelulares como o retículo endoplasmático (RE) ou mediante o influxo de cálcio através dos respetivos canais (138). Deste modo, o aumento da concentração intracelular de cálcio na DA gera um fenómeno conhecido como stress do RE no qual existe a acumulação de proteínas desdobradas e consequente ativação da via de apoptose (139). De entre várias calpaínas e caspases envolvidas no stress de RE, propõem-se que a caspase 3 cliva APP, aumentando a quantidade de péptidos A β_{42} , induzindo assim um ciclo vicioso que culmina em disfunção sináptica e morte neuronal (138,139).

Estudos *in vitro* em culturas de células humanas com sobre-expressão de APP demonstraram que a nilvadipina, nitrendipina e amlodipina inibiam a produção de A β_{40} e A β_{42} , enquanto que a felodipina, nifedipina, diltiazem e verapamilo não alteravam significativamente os níveis de A β_{40} e A β_{42} , nas doses estudadas (140). Pelo contrário, a nimodipina aparentou aumentar os níveis de A β_{40} e A β_{42} enquanto que a isradipina estimulou os níveis A β_{42} , sem afetar significativamente os de A β_{40} (140).

Em modelos de murganhos transgénicos de DA, a nilvadipina e nitrendipina demonstraram reduzir a quantidade de péptidos A β solúveis no cérebro, assim como promover a sua eliminação do cérebro para a periferia, através da BHE, uma vez que se constatou um aumento nos níveis plasmáticos de A β (140). Adicionalmente, observou-se que a nilvadipina reduziu significativamente os défices de memória e aprendizagem que caracterizavam o comprometimento cognitivo em murganhos transgénicos de DA, nos quais se pretendeu estudar o efeito da administração crónica desse fármaco (140).

Relativamente à amlodipina e nifedipina, ambos foram ineficazes na redução dos níveis de A β no cérebro, o que revela que a atividade de redução de A β *in vivo* dos BECs

será independente da sua função anti-hipertensora. O facto da amlodipina reduzir os níveis de A β nos ensaios *in vitro*, mas não nos ensaios *in vivo*, pode advir da sua incapacidade em atravessar a BHE, comparativamente com os BECs altamente lipofílicos como a nilvadipina e nitrendipina, que se acumulam no cérebro (140).

Noutro estudo pré-clínico, a microinjeção de A β_{42} no córtex entorrinal de murganhos, que constitui uma das principais regiões afetadas por A β na DA, resultou em comprometimento cognitivo, manifestando, por exemplo, défice de memória no teste de reconhecimento de objeto novo, em relação ao grupo controlo. No entanto, esta situação foi revertida pelos BECs nimodipina ou isradipina (138,139).

Também em culturas primárias de células que expressam APP humana, uma elevada concentração de cálcio citosólico inibiu a via não-amiloidogénica da DA, por inibição da clivagem de APP pela α -secretase, e induziu a via amiloidogénica por aumento da produção de A β_{42} neuronal, induzindo a morte neuronal, sendo estes processos revertidos em células pré-tratadas com nimodipina (116,141). Contudo, a nimodipina demonstrou aumentar a produção de A β_{42} num ambiente de cultura diferente (116).

Relativamente aos ensaios clínicos que estudam os BECs, o ensaio Sys-Eur foi pioneiro quando em 1997 visou estudar se o tratamento a longo prazo com nitrendipina teria o efeito de reduzir a incidência de demência (116). Este foi um ensaio duplo-cego envolvendo 2418 doentes de 19 países europeus, o qual concluiu que se 1000 idosos com hipertensão sistólica isolada fossem tratados com medicação anti-hipertensora durante 5 anos, então 19 casos de demência seriam prevenidos (142).

Este estudo incluiu indivíduos com pelo menos 60 anos e sem demência, que apresentavam pressão sistólica de 160 a 216mmHg e pressão diastólica inferior a 95mmHg. Os participantes foram aleatoriamente submetidos a um tratamento duplo-cego com o placebo ou medicamento ativo, que consistia em nitrendipina (10-40mg/dia) possivelmente associada a enalapril (5-20mg/dia), hidroclorotiazida (12,5-25mg/dia) ou ambos, de forma a obter uma redução de 20mmHg na pressão sistólica ou que esta fosse inferior a 150mmHg. A função cognitiva foi avaliada pelo exame MMSE, para o qual uma pontuação de 23 ou inferior implicaria a realização de exames adicionais para averiguar

a presença de demência, também realizados aquando o reporte de sintomatologia de demência (142).

Perante uma melhoria nas pontuações de MMSE, o estudo Syst-Eur estimou uma redução de 50% na incidência de demência pelo tratamento anti-hipertensivo que se inicia com a nitrendipina (142).

Relativamente à nilvadipina, foi desenvolvido o 1º ensaio clínico de Fase III de larga escala que procurou reduzir a taxa de comprometimento cognitivo na DA com um BEC diidropiridínico, o qual se designa por estudo NILVAD. Trata-se de um ensaio duplo-cego conduzido em 23 centros académicos europeus, durante 18 meses, e que inclui 511 participantes de idade superior a 50 anos, com DA ligeira a moderada, dos quais, aleatoriamente, 258 participantes receberam o placebo e 253 receberam 8mg de nilvadipina (143).

Além da normal função de bloqueio direto dos canais de cálcio, manutenção da homeostasia intracelular de cálcio e efeitos na produção e depuração de A β , a nilvadipina também tem demonstrado eficácia noutros mecanismos, por exemplo, por aumento do fluxo sanguíneo cerebral e por redução da fosforilação de Tau e da neuroinflamação (143,144). Adicionalmente, em estudos clínicos prévios, a nilvadipina demonstrou estabilizar o comprometimento cognitivo num pequeno grupo de indivíduos hipertensos e com DCI, reduzindo a sua progressão para DA (143,145). Neste sentido, a nilvadipina exibe propriedades que poderiam ter efeitos modificadores da DA e que a poderiam classificar enquanto uma potencial estratégia de prevenção secundária da DA.

Contudo, os resultados do ensaio NILVAD não indicam que a nilvadipina seja benéfica no tratamento da DA ligeira a moderada, pois não teve qualquer efeito na redução do défice cognitivo da população em estudo (143). Apesar dos autores terem inicialmente previsto que qualquer efeito da nilvadipina resultaria de um mecanismo anti-amiloide e não da redução da pressão arterial, também assumiram que a falta de efeito benéfico na população geral poderia advir do efeito modesto que a nilvadipina teve na redução da pressão arterial dos participantes (143).

O estudo de apenas uma dose de fármaco também pode ter sido uma limitação, na medida em que poderá ter sido insuficiente para gerar uma resposta terapêutica e,

mediante o efeito da nilvadipina no aumento da circulação sanguínea cerebral, seria revelante o seu estudo enquanto eventual agente modificador da doença, apenas em fases precoces da DA, caracterizadas pela hipoperfusão cerebral, e não em fases mais avançadas onde já poderá existir um significativo dano neuronal (143,144).

Outros fármacos antihipertensores, como os bloqueadores- β e os diuréticos, têm sido menos estudados no âmbito da prevenção da DA e, por isso, não serão mencionados.

Em suma, face aos resultados pré-clínicos e clínicos apresentados, é possível constatar que podem existir vários mecanismos de atuação dos fármacos anti-hipertensores na DA. Sendo a hipertensão um fator de risco para várias condições cerebrovasculares e para DA, a utilização de fármacos anti-hipertensores não só permite reduzir um fator de risco da DA, como previne o aparecimento de eventos cerebrovasculares, que de forma indireta também influenciam a fisiopatologia da DA. Neste sentido, também a manutenção da funcionalidade vascular é um fator que por si só permite prevenir a patogénese da DA. Por outro lado, alguns fármacos anti-hipertensores também exibem efeitos não-vasculares, atuando, por exemplo, nos recetores PPAR- γ , ao nível da amiloidogénese e da depuração de péptidos A β , os quais se encontram sistematizados na **Figura 10.1**.

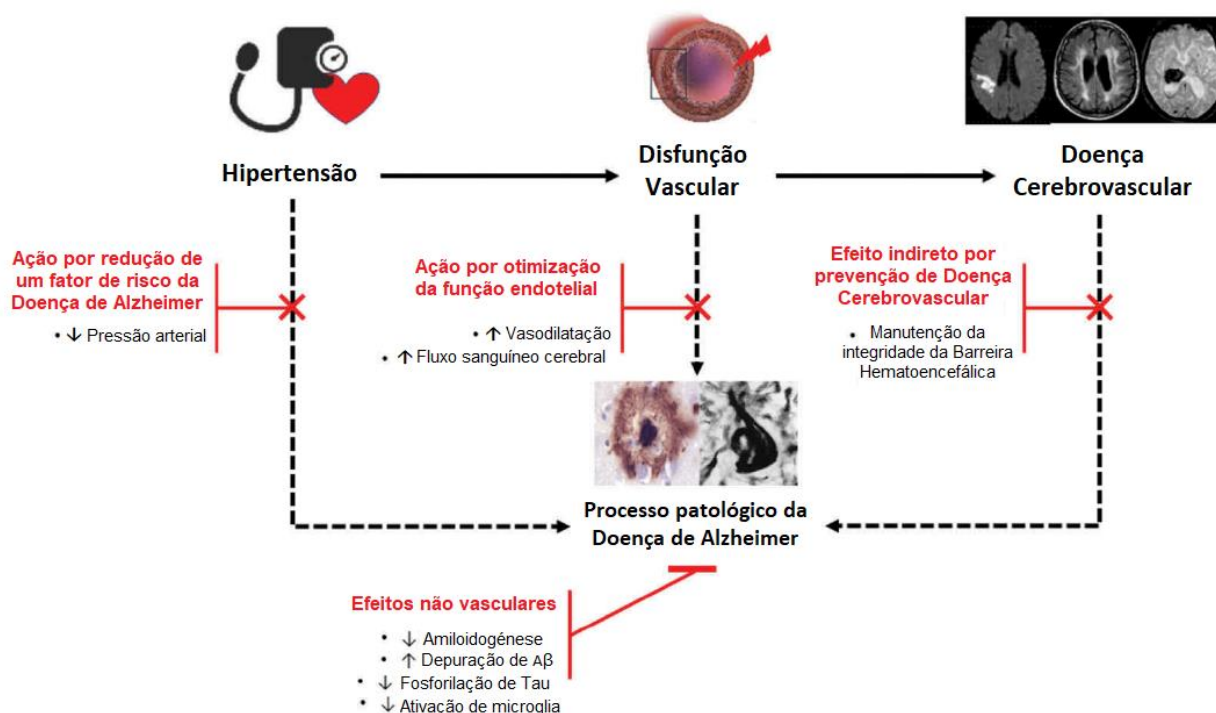


Figura 10.1: Potenciais mecanismos de atuação dos fármacos anti-hipertensores na prevenção da Doença de Alzheimer. Adaptado de (116).

10.2 Anti-inflamatórios não esteroides

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) constituem uma classe de fármacos que exibe propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas, cujo principal mecanismo de ação consiste na inibição da enzima cicloxigenase (COX) (146,147).

As COX são glicoproteínas integrais de membrana que catalisam a conversão do ácido araquidônico em eicosanoides, ou seja, em prostaciclina, prostaglandinas e tromboxano A₂ (146,147). Enquanto que o tromboxano A₂ é importante na agregação plaquetária e vasoconstrição, as prostaglandinas causam vasodilatação, aumentam a temperatura do centro de regulação do hipotálamo e contribuem para o mecanismo da dor (146).

Existem 2 isoenzimas COX, a COX-1, que é constitutivamente expressa na maioria das células para manter a homeostasia, produzindo prostaglandinas importantes na manutenção do revestimento da mucosa gastrointestinal, função renal e agregação plaquetária, e a COX-2, cuja expressão é induzida por processos inflamatórios ou outros estímulos como lipopolissacáridos, TNF- α ou IL-1 (146–148).

De acordo com a sua estrutura química, os AINEs dividem-se nos seguintes grupos: salicilatos (ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, diflunisal), derivados do ácido acético (diclofenac, aceclofenac, bendazac, tolmetina), derivados do ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, dexcetoprofeno), derivados indólicos (indometacina, sulindac), derivados pirazolônicos (fenilbutazona), oxicams (meloxicam, piroxicam, tenoxicam), fenamatos (ácido mefenâmico, etofenamato), alcanonas (nabumetona), coxibs (celecoxib, etoricoxib, parecoxib) e derivados sulfanilamídicos (nimesulida)(146,148).

A maioria dos AINEs são não seletivos e inibem a COX-1 e a COX-2. Dada a importância da COX-1 na manutenção da integridade da mucosa gástrica e o envolvimento da COX-2 na inflamação, os AINEs seletivos da COX-2 exibem um efeito anti-inflamatório com menor risco de comprometimento da mucosa gástrica (146). No entanto, como os produtos derivados da COX-2 são importantes na regulação da pressão arterial, função endotelial e agregação plaquetar, os inibidores seletivos da

COX-2, correspondentes aos coxibs, podem causar ou exacerbar a hipertensão arterial e aumentar o risco de eventos cardiovasculares e trombóticos (148).

O interesse na utilização de AINEs na DA surgiu no início dos anos 90, com um pequeno ensaio clínico duplo-cego, no qual a administração de indometacina em 44 indivíduos com DA ligeira a moderada, durante 6 meses, gerou melhores pontuações em exames cognitivos, comparativamente ao grupo placebo, sugerindo uma redução do declínio cognitivo. No entanto, ensaios subsequentes com diferentes AINEs, incluindo nimesulida, celecoxib, rofecoxib, naproxeno, ibuprofeno e flurbiprofeno não foram capazes de reproduzir estes efeitos positivos em indivíduos com DA ligeira a moderada (115,149).

No âmbito da prevenção da DA com AINEs, o maior estudo designa-se de ADAPT e teve início em 2001, tendo sido o primeiro a avaliar se o AINEs poderiam ser utilizados na prevenção primária da DA. Foram recrutados 2528 indivíduos cognitivamente normais, de idade igual ou superior a 70 anos e com pelo menos um parente de 1º grau com DA, os quais foram divididos em 3 grupos: os que receberam celecoxib, naproxeno ou placebo (115,150).

Aquando a integração no estudo e anualmente, os participantes eram submetidos a vários testes de avaliação da função cognitiva até que em 2004 foi suspenso devido ao declarado aumento do risco cardiovascular pelo celecoxib. Os resultados de 560 dias de tratamento com os AINEs não demonstraram que o celecoxib ou naproxeno tenham efeito benéfico na prevenção da DA, uma vez que o número de indivíduos diagnosticados com DCL ou DA foi semelhante entre os 3 grupos (115).

Após a suspensão do estudo, o grupo ADAPT continuou a acompanhar alguns dos participantes e ao fim de 6 meses reportou não existirem resultados positivos com os AINEs (150). Nos 2 anos seguintes à suspensão, 117 participantes não dementes foram submetidos a testes no LCR para quantificar os níveis de $A\beta_{42}$ e Tau, verificando-se que o rácio proteína Tau/ $A\beta_{42}$ reduziu 40% nos participantes que receberam naproxeno, comparativamente aos que receberam placebo (151). Em consequência, formulou-se a hipótese de que os AINEs provocavam efeitos adversos nos doentes com DA em fases avançadas, enquanto que para aqueles que não apresentavam sintomas, os AINEs como

o naproxeno poderiam reduzir a incidência da DA apenas 2 a 3 anos após o tratamento (115,151). Assim, os participantes que no início do estudo já tivessem em processo iminente de demência, mediante a toma de AINEs teriam um agravamento da doença. Pelo contrário, os indivíduos que no início apresentassem o cérebro completamente normal beneficiariam da toma de naproxeno por 1 a 3 anos, exibindo uma menor incidência de DA comparativamente com o placebo (149). Deste modo, os efeitos do tratamento com AINEs diferiam consoante as fases da doença (115,151).

Seguidamente, o acompanhamento de 1537 participantes do estudo ADAPT durante 7 anos reforçou uma vez mais que o celecoxib e o naproxeno não são capazes de prevenir a DA em indivíduos com histórico familiar da doença, já que a incidência de DA não diferiu significativamente entre os grupos de tratamento (152).

Um estudo prospetivo de base populacional acompanhou durante cerca de 12,7 anos um grupo de 5072 pessoas de idade igual ou superior a 65 anos e sem diagnóstico de DA, com o intuito de determinar se o uso de AINEs estaria associado a reduzido risco de mortalidade por DA (153). Dos 2672 participantes que faleceram, 504 eram utilizadores de AINEs dos quais 8 morreram por DA, enquanto que os restantes 2168 não usavam AINEs, tendo 105 falecido por DA. A análise dos dados obtidos, concluiu que o uso de AINEs sobretudo de ácido acetilsalicílico (AAS), foi associado a uma redução de 71% no risco de mortalidade por DA em idosos, suportando a hipótese de que o uso de AINEs constitui um fator protetor do desenvolvimento de DA (153). No entanto, a falta de associação significativa entre os outros AINEs que não o AAS e o risco de mortalidade pode resultar do reduzido número de participantes que tomavam outros AINEs e não da inexistência de associação (153).

Embora ainda se encontre por esclarecer como é mediada a relação entre o uso de AINEs, sobretudo de AAS, e a mortalidade por DA, algumas hipóteses são especuladas. Sugere-se que os AINEs apenas são benéficos em indivíduos com o cérebro normal, por inibição da produção de péptidos A β . Uma vez iniciada a deposição anormal de péptidos A β , os AINEs deixam de ser úteis e podem inclusive ser prejudiciais devido à inibição da atividade de microglia, a qual medeia a depuração de A β e ativa a neurogénese hipocampal compensatória. Isto explicaria o facto de estudos epidemiológicos indicarem que os AINEs, quando iniciados antes do aparecimento dos

sintomas clínicos, podem melhorar o processo de neurodegeneração enquanto que ensaios clínicos em doentes com DA revelam resultados negativos (153).

A falta de sucesso de fármacos anti-inflamatórios nalguns ensaios clínicos pode ser explicada pela duração e altura em que é administrado o fármaco, bem como pela sua dose e classe de AINEs a que pertence (154). Além disso, a expressão e atividade das COX-1 e COX-2 varia ao longo das diferentes fases de progressão da DA (149,154).

O facto de ambas as COX se encontrarem expressas no cérebro sob condições normais remete para o seu envolvimento na normal função neuronal, no entanto, a localização da COX-1 na microglia e a regulação da COX-2 por mediadores inflamatórios sugere que estas enzimas também estão envolvidas na neuroinflamação (154).

Verifica-se que a expressão neuronal da COX-2 aumenta em fases iniciais da DA, quando existe pouca deposição de A β e muito poucos NFTs são observados nas áreas corticais, o que sugere o seu envolvimento na patogénese da DA. Em fases avançadas da DA, a sua expressão diminui possivelmente devido à degeneração das células que expressam a COX-2, o que se correlaciona com os elevados níveis da prostaglandina E2 (PGE2), envolvida na neuroinflamação, no LCR de pessoas com possível DA, e que diminuem à medida que aumenta a severidade da demência (149,154,155).

Paralelamente, a expressão de COX-2 em numerosos tipos de cancro e o efeito de inibidores seletivos da COX-2 no crescimento tumoral sugere que a COX-2 tem um papel no controlo do ciclo celular e, portanto, parece estar envolvida em vias de degeneração e de regeneração (154).

Além da inibição das COX, alguns AINEs também demonstram atuar noutros mecanismos envolvidos na neuroinflamação e patogénese da DA.

Alguns AINEs clássicos como a indometacina e o ibuprofeno têm a capacidade de ativar PPAR- γ , que está envolvido na regulação de várias funções da microglia e inibe a ativação de proteínas regulatórias como NF- κ B, previne a expressão de NO sintase induzível e citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1 β , e reduz os níveis de A β por aumento da sua depuração e por redução da expressão de BACE1 (149,154). Os agonistas de PPAR- γ revelam assim a capacidade de inibir a ativação de microglia, inibir

a produção de moléculas pró-inflamatórias e aumentar a eliminação de péptidos A β , o que sugere o seu potencial efeito benéfico na DA (133).

Estudos em murganhos transgênicos da DA e culturas de células demonstram que AINEs como o ibuprofeno, indometacina, flurbiprofeno e sulindac também têm demonstrado modular a atividade de γ -secretases e reduzir a produção de placas neurotóxicas A β_{42} , de forma dose-dependente (152,154,156). Estes AINEs têm um efeito alostérico na γ -secretase que reduz seletivamente a produção de A β_{42} , sem interferir com outros alvos da enzima, nomeadamente de outras vias de processamento de APP que permitem aumentar a produção de A β_{38} (154,156).

Apesar do naproxeno ser um inibidor não seletivo da COX, pertencente à mesma classe do ibuprofeno, verificou-se que a sua administração no mesmo modelo de murganhos utilizado no estudo do ibuprofeno e sulindac, em dose semelhante, não reduziu o rácio A β_{42} /A β_{40} nem os níveis totais de A β . De modo semelhante, também se obtiveram resultados negativos com o AAS, o meloxicam e o celecoxib (156).

Estes dados demonstram que a capacidade de reduzir a secreção de A β_{42} não é comum a todos os AINEs e que estes podem afetar diretamente a patologia cerebral amiloide, independentemente da atividade da COX (156). No entanto, os produtos metabólicos da COX-2 como a PGE2 e o produto desidratado da prostaglandina J2 também podem exacerbar a patogénese da DA, por via da aceleração da deposição de A β e da hiperfosforilação de Tau, através de várias vias de sinalização (155).

Mediante os resultados pouco consensuais obtidos em diferentes ensaios pré-clínicos e clínicos, algumas meta-análises surgiram no sentido de sistematizar e reavaliar os dados existentes relativos à utilização de AINEs e a redução do risco de DA.

Uma meta-análise de 2018 selecionou 16 estudos de coorte, publicados entre 1995 e 2016, o que inclui 236022 participantes, sendo 12 estudos prospetivos e os outros 4 retrospectivos. Os estudos incluíam diferentes tipos de AINEs e, da análise conjunta dos 16 estudos independentes, identificou-se existir um efeito protetor moderado dos AINEs contra a DA, implicando uma redução do risco em 20% (157).

Recentemente, um artigo de revisão de 2020 procurou avaliar a efetividade e os efeitos adversos do AAS e outros AINEs na prevenção primária e secundária da

demência. Para tal, reuniu ensaios clínicos que comparam a administração de AAS ou outros AINEs com um placebo, em participantes cognitivamente saudáveis ou com DCL, para avaliar o seu eventual papel na prevenção primária ou secundária, respetivamente. Neste sentido, foram abrangidos 4 ensaios clínicos randomizados que incluem 23187 participantes (158).

Num ensaio de prevenção primária, o AAS de baixa dosagem (100mg) foi comparada com o placebo em indivíduos de idade igual ou superior a 70 anos, sem história de demência, doença cardiovascular ou deficiência física, acompanhados durante cerca de 4,7 anos. Em resultado, não se verificou diferença ao nível da incidência de demência entre os 2 grupos e da realização de atividades diárias nesses indivíduos, mas constatou-se maior taxa de hemorragia e ligeiro aumento da mortalidade no grupo que recebeu AAS (158).

O ensaio ADAPT que investigava a prevenção primária de demência com celecoxib (200mg) e naproxeno (220mg) também foi considerado, não se tendo verificado diferença na incidência de demência entre estes fármacos e o placebo (158).

Um ensaio de 88 participantes entre os 40 e os 81 anos, com leve perda de memória associada à idade, mas normal pontuação no desempenho de memória, procurou averiguar em menos de 18 meses a efetividade do celecoxib (200 ou 400mg) em retardar o declínio cognitivo nestes indivíduos, ou seja, na prevenção secundária de demência. Contudo, não se observou diferença entre os grupos nos testes cognitivos aplicados, verificando-se mais efeitos adversos gastrointestinais no grupo que recebeu o celecoxib (158).

Outro ensaio de prevenção secundária com 1457 participantes com DCL pretendeu avaliar a efetividade do rofecoxib (25mg) em retardar ou prevenir o diagnóstico de demência devido a DA. A duração do tratamento foi de 115 semanas para o rofecoxib e 130 semanas para o placebo, observando-se uma maior incidência de DA no grupo que recebeu rofecoxib, comparativamente ao que recebeu placebo, e mais efeitos adversos gastrointestinais. Os 3 ensaios clínicos que compararam AINEs não-AAS com o placebo acabaram por terminar antes do tempo previsto devido a efeitos adversos provenientes da utilização dos mesmos (158).

Perante estes resultados, não existe evidência que suporte a utilização de AAS e outros AINEs (celecoxib, rofecoxib ou naproxeno) na prevenção de demência, verificando-se inclusive efeitos prejudiciais. Os resultados desta revisão não significam que não haja potencial dos AINEs em modificar o risco de demência, mas fármacos com menor potencial para causar efeitos adversos serão necessários em estudos futuros.

Em suma, os AINEs suprimem processos inflamatórios no cérebro, particularmente a secreção citocinas e quimiocinas por microglia ativada que se acredita estar envolvida na fisiopatologia da DA. No entanto, parece que a supressão da ativação microglial apenas exhibe efeitos protetores quando os AINEs são administrados anos antes do aparecimento dos sintomas clínicos de DA. Perante a acumulação patológica de A β no cérebro, a ativação microglial é essencial na depuração do excesso de péptidos A β tóxicos. Assim, quando os sintomas clínicos se iniciam, a supressão da atividade microglial pelos AINEs pode não ser benéfica ou até acelerar a progressão da doença (149,155).

Ainda que atualmente o uso de AINEs não seja recomendado na prevenção primária ou tratamento da DA, as evidências disponíveis sugerem que doentes cognitivamente saudáveis que tomam AINEs durante um período de tempo prolongado para outras indicações provavelmente beneficiam de risco diminuído de DA, o que representa uma descoberta importante, dada a alta prevalência da utilização de AINEs entre idosos (159).

Resumidamente, a **Figura 10.2** sistematiza os vários mecanismos de atuação dos AINEs, anteriormente mencionados, que têm sido descobertos na tentativa de explicar o seu potencial efeito benéfico na DA.

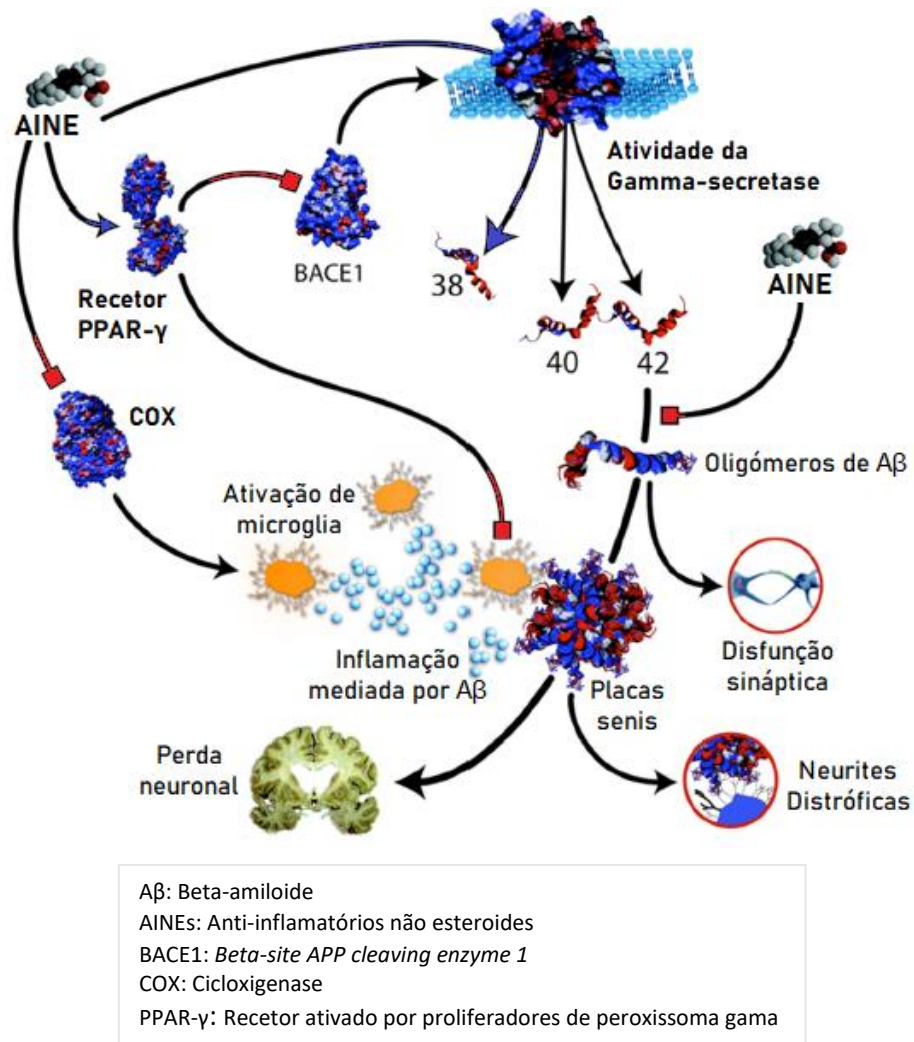


Figura 10.2: Potenciais mecanismos de atuação dos AINEs na prevenção da Doença de Alzheimer. Os AINEs, além de exercerem a sua atividade anti-inflamatória por inibição da COX, podem ativar o recetor PPAR-γ, que apresenta a capacidade de inibir a ativação de microglia, assim como de reduzir a expressão de BACE1, importante na produção de péptidos Aβ. Adicionalmente, os AINEs podem modular a atividade da γ-secretase, no sentido de aumentar a produção de Aβ₃₈ e diminuir a produção de Aβ₄₀/Aβ₄₂, reduzindo também a acumulação de oligómeros Aβ e os seus efeitos nefastos. Adaptado de (149).

10.3 Estatinas

As estatinas constituem a principal classe de fármacos utilizada no tratamento da hipercolesterolemia, sendo amplamente utilizadas na prevenção primária e secundária de doenças cardiovasculares (160).

O principal mecanismo de ação das estatinas remete para a inibição competitiva da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, que é responsável pela conversão, nos hepatócitos, da HMG-CoA em mevalonato, um precursor do colesterol. Assim, a inibição da síntese do mevalonato não só permite reduzir a síntese de colesterol como também aumenta a síntese dos recetores hepáticos de LDL, o que determina a redução dos níveis circulantes de LDL e seus precursores (160–162). Além disso, as estatinas também inibem a síntese hepática da apolipoproteína B-100, reduzindo a síntese e secreção de lipoproteínas ricas em triglicéridos, assim como exibem um efeito modesto no aumento do colesterol HDL (161).

O mevalonato é um precursor de muitos outros compostos isoprenoides não esteroides e, portanto, a inibição da enzima HMG-CoA redutase pode resultar em efeitos pleiotrópicos (160). Além dos efeitos já mencionados, as estatinas podem desempenhar ação antioxidante, por exemplo, por redução do substrato oxidante devido aos baixos níveis de colesterol e por diminuição da produção celular de oxigénio, resultante da menor produção de superóxido pelos macrófagos (160,161). Outros efeitos incluem a melhoria da função endotelial por aumento da síntese de NO, que medeia o relaxamento vascular e inibe a agregação plaquetária; a redução do processo inflamatório; e o aumento da estabilidade das placas ateroscleróticas, por redução do seu tamanho ou alteração das propriedades físico-químicas do núcleo lipídico (163).

Todas as estatinas como a atorvastatina, a cerivastatina, a fluvastatina e a pravastatina, com exceção da lovastatina e da sinvastatina, são administradas na forma de β -hidroxiácido que é responsável por inibir a HMG-CoA redutase. A lovastatina e a sinvastatina sendo pró-fármacos significa que têm de ser metabolizadas no fígado na sua forma ativa de β -hidroxiácido (161,162).

De acordo com a sua solubilidade aquosa ou lipídica, as estatinas assim podem ser classificadas em lipofílicas ou hidrofílicas. A pravastatina e a rosuvastatina são

hidrofílicas enquanto que a sinvastatina, a lovastatina, a atorvastatina e a cerivastatina são lipofílicas, conseguindo atravessar mais facilmente as membranas biológicas e a BHE (164,165).

Na síntese do colesterol existem importantes intermediários, derivados isoprenoides, como o farnesilpirofosfato e o geranylgeranylpirofosfato que modificam proteínas como as moléculas GTPases, as quais desempenham funções relevantes em várias vias de sinalização intracelular, nomeadamente envolvidas na inflamação. Deste modo, as estatinas ao inibirem o normal funcionamento das GTPases permitem suprimir as respostas inflamatórias da microglia e eventualmente ter um efeito protetor na DA (166).

Por outro lado, o colesterol e os derivados isoprenoides parecem favorecer o processamento de APP por via das β -secretases em alternativa às α -secretases, de modo que se especula que as estatinas podem desacelerar o processo amiloidogénico (166).

Uma vez demonstrado que células de microglia e monócitos expostas a péptidos $A\beta$ resultavam na produção e secreção de várias citocinas pró-inflamatórias como IL- $1\alpha/\beta$, IL-6, TNF- α e espécies reativas de oxigénio e nitrogénio, um estudo *in vitro* procurou averiguar a capacidade das estatinas em afetar a resposta inflamatória destas células a $A\beta$ (167). Verificou-se que o pré-tratamento da cultura de monócitos humanos com sinvastatina ou lovastatina atenuou a expressão de IL- 1β induzida por $A\beta$, enquanto que o pré-tratamento de microglia de murganhos com sinvastatina reduziu a produção NO pela NO sintetase induzida por $A\beta$, assim como inibiu a ativação da NADPH oxidase e a produção de espécies reativas de oxigénio (167).

Adicionalmente, observou-se que a suplementação de colesterol em cultura não reduziu o efeito da sinvastatina na redução de IL- 1β , ao contrário do que se verificou com a adição de mevalonato, o que sugere que os efeitos anti-inflamatórios da sinvastatina são independentes da redução dos níveis celulares de colesterol mas advêm da redução dos compostos intermediários provenientes do mevalonato, como o farnesilpirofosfato e o geranylgeranylpirofosfato (167).

Em murganhos com traumatismo craniano, a introdução do tratamento com sinvastatina no dia seguinte à lesão também reduziu significativamente os níveis de IL-6

no SNC, inibiu a ativação de microglia e astrócitos, e ainda proporcionou melhor recuperação da função neurológica do que aqueles que receberam solução salina (166).

O impacto das diferentes estatinas na memória e aprendizagem tem sido avaliada através de testes comportamentais em diferentes modelos de murganhos da DA (164). Por exemplo, a administração de atorvastatina em murganhos injetados com péptidos $A\beta_{25-35}$, os quais demonstram ter propriedades neurotóxicas e afetar processos cognitivos, permitiu atenuar a inflamação induzida por $A\beta$ resultante da produção de IL-1 β , IL-6 e TNF- α no hipocampo, melhorar a memória espacial, assim como proteger de forma dose-dependente a neurotoxicidade e morte celular induzida em células *in vitro* injetadas com $A\beta_{25-35}$ (168). Este estudo confirmou ainda que os efeitos da atorvastatina eram dependentes do farnesilpirofosfato, uma vez que os seus efeitos anti-inflamatórios foram bloqueados pela administração de farnesol, o qual se converte em farnesilpirofosfato (164,168).

Resultados semelhantes foram obtidos em murganhos injetados com péptidos $A\beta_{25-35}$ tratados com sinvastatina, nos quais se constatou um menor comprometimento do seu desempenho em testes de memória espacial (164).

Num modelo de murganhos injetados com $A\beta$ pretendeu-se avaliar o efeito das estatinas no défice cognitivo induzido por $A\beta$ (169). Em resultado, observou-se que o pré-tratamento de murganhos com fluvastatina, 2 semanas antes da injeção de $A\beta$, preveniu o défice de memória induzido por $A\beta$, não se verificando melhoria nos murganhos que receberam a fluvastatina imediatamente após a injeção de $A\beta$, durante 5 semanas. Esta observação sugere que os efeitos benéficos da fluvastatina podem ser dependentes da altura em que é iniciado o tratamento (169).

Este estudo permitiu verificar que o pré-tratamento com fluvastatina reduziu significativamente a acumulação de $A\beta$ no cérebro, sem afetar a atividade da neprilisina e IDE, o que indica que não houve uma maior degradação de $A\beta$ (169). Possivelmente, estará associada a alguma alteração no transporte de $A\beta$ através da BHE, que é essencial no controlo dos níveis de $A\beta$ no cérebro. Por outro lado, o pré-tratamento com fluvastatina reduziu o stress oxidativo induzido por $A\beta$ assim como preveniu

significativamente a perda neuronal colinérgica do proencéfalo basal induzida por A β (169).

De forma a elucidar se os efeitos benéficos advêm, ou não, da estrutura específica da fluvastatina, este estudo também testou a sinvastatina nas mesmas condições, no entanto, a sinvastatina não demonstrou prevenir o défice de memória induzido por A β nem reduziu de forma significativa o stress oxidativo (169).

Num estudo de murganhos transgênicos da DA, em que se procurou avaliar os efeitos terapêuticos da sinvastatina, 2 grupos foram constituídos: o grupo de murganhos que recebeu sinvastatina e o grupo controlo de murganhos que recebeu uma solução salina fosfatada (170). Em resultado, verificou-se que a cultura de células do hipocampo de murganhos tratados com sinvastatina exibiu menor taxa de apoptose, observando-se uma maior expressão dos genes anti-apoptóticos, neste caso, do gene de linfoma de células B 2 (Bcl-2) e do gene da proteína X associada a Bcl-2 (Bax), assim como uma menor quantidade das caspases 3 e 8, que induzem a apoptose, comparativamente ao grupo controlo (170).

Alguns fatores patológicos presentes em doentes com DA também foram avaliados nos murganhos em estudo, observando-se uma redução significativa dos níveis intracelulares de péptidos A β ₄₀ e A β ₄₂, uma menor expressão de IL-1 β e uma maior expressão da neprilisina, da insulina e do fator de crescimento endotelial vascular no LCR do grupo de tratamento com sinvastatina, relativamente ao grupo controlo (170). Isto sugere que a sinvastatina inibe a expressão de fatores patológicos da DA e promove a expressão de fatores benéficos, no LCR de murganhos transgênicos da DA, o que se refletiu numa melhoria da função cognitiva dos mesmos (170).

Outro estudo demonstrou que a rosuvastatina, que exhibe uma maior afinidade pelo local ativo da enzima HMG-CoA redutase do que outras estatinas, é capaz de ser útil no tratamento da neuroinflamação e comprometimento cognitivo ao nível da memória e aprendizagem, induzido por uma dieta rica em sal e colesterol em murganhos (171). Especificamente, o tratamento com rosuvastatina reduziu a produção de NO, reduziu a produção de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , aumentou a produção de citocinas anti-inflamatórias IL-10, e reduziu a expressão proteica de NF- κ B, de forma

dose-dependente (171). Os resultados de *docking* demonstraram a elevada afinidade da rosuvastatina por NF- κ B, o que sugere que os efeitos anti-inflamatórios da rosuvastatina advêm da inibição da translocação nuclear de NF- κ B, impedindo a expressão de fatores inflamatórios como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, NO sintetase induzível e COX-2 (171).

No âmbito de se avaliar o efeito das estatinas nos NFTs, uma importante marca patológica da DA, um estudo pré-clínico submeteu murganhos transgênicos que expressam a proteína humana Tau ao tratamento com sinvastatina ou atorvastatina (172).

Os resultados obtidos sugerem que as estatinas são capazes de reduzir a carga cerebral de NFTs, independentemente da permeabilidade das estatinas através da BHE, da idade dos murganhos, do tratamento ser de longa (5 meses) ou de curta duração (1 mês), e de terem uma dieta normocalórica ou hipercalórica, para induzir a hipercolesterolemia (172). A redução da carga de microglia conjuntamente com o efeito limitado de outros fármacos hipolipidêmicos, como a ezetimiba, na redução de NFTs sugere que o efeito anti-NFTs das estatinas advêm das suas propriedades anti-inflamatórias e não necessariamente do seu efeito redutor do colesterol (172). Dada a contribuição da ativação microglial na depuração de placas amiloides, a redução da carga de microglia pode exacerbar a patologia amiloide ao mesmo tempo que reduz a formação de NFTs. Neste sentido, o efeito das estatinas na DA seria mais relevante quando prevalece a presença de NFTs, e não a patologia amiloide (172).

Mediante a existência de estudos pré-clínicos com resultados contraditórios, uma meta-análise de 2020 procurou averiguar o efeito das estatinas na deposição de A β e no comprometimento cognitivo em murganhos, desenvolvendo paralelamente análises estratificadas em função de várias variáveis, incluindo o tipo de estatinas, a duração do tratamento, a idade e o gênero dos murganhos, de modo a considerar a heterogeneidade dos resultados obtidos (173). Neste sentido, foram incluídos 22 estudos abrangendo 446 murganhos cuja idade no início do tratamento, com duração entre 2 e 90 semanas, variou entre os 2 e os 12 meses. 6 estudos apenas incluíram murganhos machos, 7 estudos apenas incluíram murganhos fêmea e 8 estudos abrangeram ambos os gêneros, restando um estudo que não especificou o gênero dos murganhos utilizados (173).

Todos os estudos recorreram à administração oral das estatinas, dos quais 10 estudos utilizaram a sinvastatina de 20, 40 e 50mg/kg, 4 estudos usaram a atorvastatina de 10 e 30mg/kg, 3 estudos usaram a lovastatina de 10 e 100mg/kg, 2 estudos recorreram à pitavastatina e apenas um utilizou a pravastatina (173).

Da totalidade dos estudos incluídos, 17 exibiram uma redução significativa dos níveis de A β nos modelos de murghinhos da DA tratados com estatinas, no entanto, devido à heterogeneidade observada, procedeu-se às análises de subgrupos. Verificou-se, por exemplo, um efeito na redução de A β mais pronunciado no grupo de murghinhos macho do que no grupo de murghinhos fêmea e no grupo de murghinhos misto, bem como nos murghinhos submetidos a mais de 6 meses de tratamento, comparativamente aos murghinhos que receberam estatinas durante menos de 1 mês (173).

Relativamente às espécies de A β , obteve-se uma redução similar, mediada por estatinas, de A β_{40} e A β_{42} , tanto no hipocampo como no córtex cerebral. Na análise de subgrupos, a atorvastatina obteve a maior redução de espécies A β , contudo, os grupos tratados com sinvastatina apresentaram menor heterogeneidade dos resultados, enquanto que a lovastatina não obteve efeito significativo na redução de A β (173). Além disso, os murghinhos com idade inferior a 6 meses obtiveram uma maior redução de A β do que os murghinhos de idade superior a 6 meses (173).

A avaliação quantitativa da carga de placas senis em 15 estudos demonstrou que as estatinas reduzem significativamente a carga de placas senis. No entanto, a heterogeneidade dos resultados histopatológicos foi elevada, dada a utilização de diferentes técnicas de avaliação (173). Na análise de subgrupos, a atorvastatina originou a máxima redução de placas senis seguida da pitavastatina e da sinvastatina. Uma vez mais, a lovastatina falhou em demonstrar qualquer efeito protetor contra A β (173).

Relativamente ao efeito das estatinas nas funções cognitivas, os testes executados não revelaram uma melhoria significativa ao nível da cognição dos murghinhos tratados com estatinas. Na análise de subgrupos tratados, apenas os murghinhos macho, sobretudo os de idade inferior a 6 meses, demonstraram uma melhoria significativa da capacidade de aprendizagem e memória comparativamente ao grupo misto (173).

Em suma, a meta-análise em questão suporta a eficácia das estatinas em diminuir de forma significativa a deposição geral de A β , ainda que a heterogeneidade entre os estudos incluídos seja elevada (173).

Paralelamente, vários estudos clínicos têm sido desenvolvidos no sentido de avaliar o efeito das estatinas na DA.

O estudo prospetivo de *Rotterdam* procurou avaliar a existência de associação entre o uso de estatinas e o risco de DA, assim como determinar se esta associação difere entre estatinas lipofílicas e hidrofílicas (174). Para tal, reuniu um conjunto de 6992 participantes sem demência, de idade igual ou superior a 55 anos e acompanhados desde 1990-1993 a 2005, dos quais 582 indivíduos desenvolveram DA e 157 desenvolveram outros tipos de demência (174). Os fármacos foram classificados em 2 grupos: o grupo de fármacos não-estatinas, que inclui fibratos, resinas sequestradoras de ácidos biliares, ácido nicotínico e derivados, e o grupo das estatinas que se subdividem em lipofílicas (sinvastatina, atorvastatina e cerivastatina) e em hidrofílicas (pravastatina, fluvastatina e rosuvastatina) (174).

Em resultado, observou-se que dos 582 casos de DA, 30 indivíduos eram utilizadores de estatinas e 546 nunca tinham estado sob qualquer terapêutica hipolipidémica (174). Deste modo, o uso de estatinas, e não de outros fármacos hipolipidémicos, reduziu o risco de DA comparativamente a indivíduos que nunca tinham utilizado quaisquer fármacos hipolipidémicos, sendo este efeito independente da lipofilicidade das estatinas, uma vez que foi semelhante para a sinvastatina e para a pravastatina, os dois fármacos mais utilizados. Importa mencionar que a permeabilidade da BHE não é apenas afetada pela lipofilicidade das estatinas, também depende de outros fatores, nomeadamente de propriedades farmacocinéticas e de mecanismos de transporte especializados que influenciam a sua distribuição nos tecidos (174).

Apesar de alguns estudos reportarem um menor risco de DA com a utilização de estatinas em indivíduos com pelo menos 1 alelo ϵ 4 de APOE, este estudo relatou que o efeito das estatinas na DA não é alterado pelo genótipo de APOE (166,174).

Num estudo prospetivo acerca do uso da pravastatina em idosos em risco de declínio cognitivo, designado de PROSPER, a função cognitiva foi avaliada em 5804

participantes, entre os 70 e os 82 anos, com doença cardiovascular pré-existente ou sob o risco de a ter, em 6 períodos de tempo diferentes, ao longo de cerca 42 meses de acompanhamento (175). Terminado este período, não se obtiveram diferenças significativas ao nível da função cognitiva entre os indivíduos que receberam pravastatina 40mg e aqueles que receberam placebo. Deste modo, concluiu-se que a terapêutica com estatinas não se revela benéfica nem prejudicial no sentido de prevenir o défice cognitivo em idosos (175).

No entanto, vários casos de efeitos adversos das estatinas na cognição foram reportados, nomeadamente a perda de memória (176). Consequentemente, em 2012, a FDA aprovou a alteração do rótulo de segurança das estatinas de forma a alertar acerca de potenciais efeitos colaterais cognitivos, geralmente não graves e reversíveis, tais como esquecimento, perda de memória e confusão, que desaparecem após a descontinuação do tratamento com estatina, e que não aparentam estar relacionados com o aparecimento de demência como a DA (177).

Um estudo clínico procurou investigar a associação entre o uso de estatinas e comprometimento cognitivo e incidência de demência em idosos. Para tal, reuniu 18846 participantes provenientes de um ensaio randomizado da AAS 100mg, controlado por placebo, que não apresentavam eventos cardiovasculares prévios, debilitação física agravada ou demência (176). Os participantes tinham idade igual ou superior a 65 anos e foram acompanhados durante 4,7 anos, sendo que 31,3% dos participantes eram utilizadores de estatinas, enquanto que os restantes 68,7% não eram tratados com estatinas. Aquilo que se concluiu foi que, comparativamente à não utilização de estatinas, o uso de estatinas não foi associado à incidência de DCL ou demência, incluindo DA, nem foi associado a alterações ao longo do tempo nas funções cognitivas, como cognição global, memória episódica, função executiva, linguagem e velocidade psicomotora (176).

Perante o atual debate existente em relação ao potencial efeito das estatinas no declínio cognitivo e demência, uma meta-análise de 2022 procurou analisar o efeito das estatinas no risco de DA e demência. Para tal, reuniu vários estudos observacionais que reportam o risco de demência e/ou DA em indivíduos utilizadores de estatinas comparativamente a indivíduos não utilizadores de estatinas (178). Em resultado, foram

incluídos 46 estudos observacionais (38 estudos de coorte e 8 estudos de caso-controlo), publicados entre 2000 e 2021, a partir dos quais se confirmou não ser provável que as estatinas causem demência ou comprometimento cognitivo, o que suporta o seu bom perfil de segurança e indicação do tratamento com estatinas em adultos ou idosos para prevenir eventos cardiovasculares (178). Além disso, constatou-se uma redução do risco de demência e de DA em 20% e 32%, respetivamente, nos utilizadores de estatinas, o que remete para o possível papel das estatinas na prevenção de demência, realçando que a fragilidade dos dados agrupados de ensaios clínicos e o risco de viés não permitem fazer essa recomendação, sendo necessários ensaios clínicos randomizados em grande escala, com longo período de acompanhamento, e métodos de diagnóstico de demência devidamente padronizados e reconhecidos (178).

Mediante os dados pré-clínicos e clínicos apresentados, a **Figura 10.3** resume os principais mecanismos que têm sido propostos no sentido de explicar o potencial efeito benéfico das estatinas na DA.

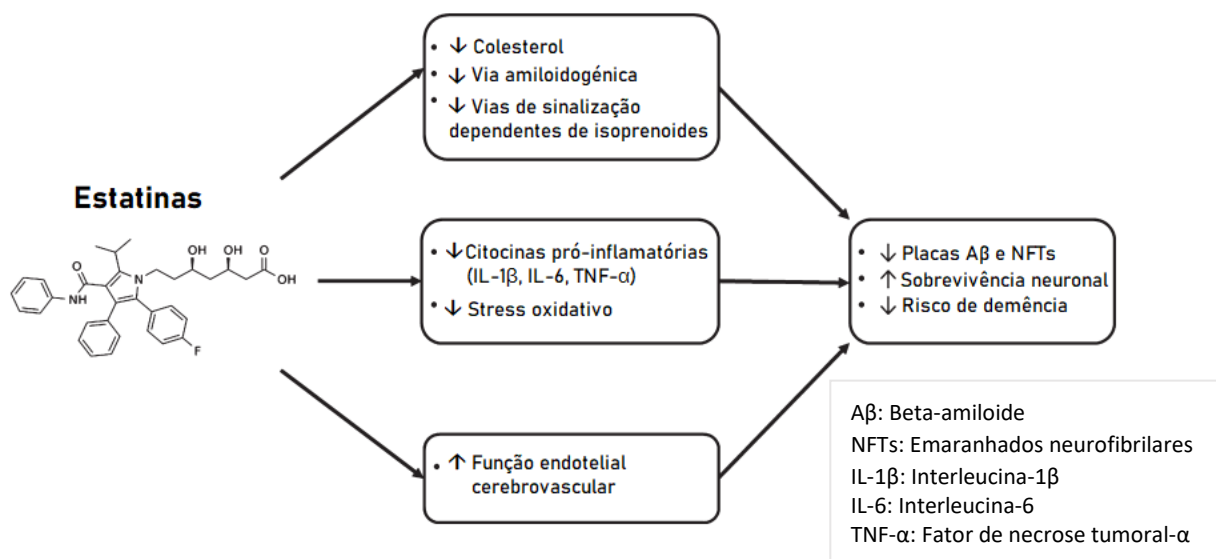


Figura 10.3: Principais mecanismos que explicam o potencial efeito benéfico das estatinas na Doença de Alzheimer. Adaptado de (179).

10.4 Compostos de origem natural

Recentemente, os produtos naturais têm-se tornado cada vez mais populares enquanto suplementos ou medicina alternativa em várias patologias, devido aos efeitos benéficos e menos efeitos adversos reportados, comparativamente a alguns compostos sintéticos (180). Neste sentido, uma grande variedade de produtos naturais de diversas origens tem sido avaliada pré-clínica e clinicamente quanto aos seus mecanismos neuroprotetores na prevenção e/ou tratamento da DA (181).

Os mecanismos típicos reconhecidos traduzem-se em ações anti-inflamatórias, antioxidantes, prevenção da agregação de péptidos A β e proteína Tau, assim como potenciação da sinalização colinérgica (181).

A maioria dos compostos naturais individuais exercem a sua atividade neuroprotetora mediante mais do que um mecanismo (181). Exemplo disso é o resveratrol, um polifenol encontrado em uvas, frutos vermelhos, amendoins e vinho tinto, que exibe atividade antioxidante e anti-inflamatória, assim como promove a depuração de péptidos A β , inibe GSK-3 β , reduz os níveis cerebrais de proteína Tau fosforilada, aumenta a neurotransmissão colinérgica e a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (181,182). Os efeitos neuroprotetores do resveratrol são também mediados pela ativação da sirtuína 1, uma histona acetilase, importante na proteção dos neurónios contra as espécies reativas de oxigénio e contra a via de sinalização NF- κ B na microglia ativada, prevenindo assim a toxicidade e neuroinflamação induzida por A β (180).

Além disso, o tratamento com resveratrol inibe a produção de vários fatores pró-inflamatórios, nomeadamente, TNF- α , COX-2, IL-6 e NO sintetase induzível, bem como exibe propriedades anti-apoptóticas. Neste sentido, o resveratrol apresenta potencial para prevenir ou atrasar a progressão de várias doenças, nomeadamente a DA (182).

A curcumina, um dos principais constituintes da curcuma, devido à sua potente atividade antioxidante, anti-inflamatória e anti-amiloidogénica também revela ser promissora na prevenção ou tratamento da DA (180). A curcumina demonstra prevenir a formação e acumulação de A β e exibe a sua atividade anti-inflamatória em resultado da supressão da COX-2 e da NO sintetase induzível por regulação negativa da via NF- κ B,

assim como inibe várias citocinas pró-inflamatórias (180,183). Por outro lado, a atividade antioxidante advém da eliminação de radicais livres tais como espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (183).

A maioria dos estudos pré-clínicos *in vivo* reportam uma melhoria da função cognitiva em grupos tratados com curcumina, em que foi induzido o comprometimento cognitivo, comparativamente aos respectivos grupos placebo. Contudo, a curcumina não altera a funcionalidade cognitiva em animais saudáveis, o que sugere que a curcumina é capaz de prevenir ou reverter a doença induzida por comprometimento cognitivo, em vez de potenciar a normal cognição (183).

A quercetina constitui um flavonoide amplamente distribuído em frutas e vegetais e especialmente abundante em maçãs e cebolas, que exhibe importantes propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Estudos *in vivo* comprovam que a quercetina inibe a agregação de várias proteínas como A β e Tau, assim como reduz a atividade da GSK-3 β e da Cdk5. Modelos de murinhos da DA demonstram que a administração de quercetina induz a redução de NFTs, níveis de A β , reduzindo também o processo neuroinflamatório, o stress oxidativo e o déficit de memória e aprendizagem (180,184). Adicionalmente, a quercetina também repõe os níveis de acetilcolina por inibição da AchE (180).

Muitos outros compostos naturais como a berberina, luteolina e ácido rosmarínico exibem propriedades neuroprotetoras que têm sido estudadas no âmbito da DA (180,184).

Por outro lado, as misturas ou extratos de produtos naturais contendo vários compostos individuais, poderão exercer um melhor potencial neuroprotetor devido à combinação de compostos que atuam sinergicamente para apresentar melhor efeito na prevenção da neurotoxicidade (181). Por exemplo, o extrato de folhas de *Ginkgo biloba* é bastante conhecido pela sua capacidade de melhorar a memória e a deterioração cognitiva associada à idade. O seu efeito neuroprotetor advém da sua capacidade de eliminar radicais livres, prevenir a disfunção mitocondrial e inibir a apoptose neuronal (181).

11. Conclusão

A realização da presente dissertação permitiu constatar a enorme complexidade inerente à DA, desde a sua etiologia desconhecida e mecanismos fisiopatológicos, ainda não completamente esclarecidos, aos fatores de risco potencialmente associados, o que representa um enorme desafio no sentido de encontrar uma cura ou terapêutica efetiva que altere a progressão da doença.

Atualmente, apenas existem 5 opções terapêuticas de alívio sintomático da doença e a mais recente aprovação do primeiro fármaco modificador da doença encontra-se envolta nalguma controvérsia. Neste sentido, e dada a alta prevalência mundial da DA, surge a necessidade de encontrar estratégias de prevenção primária e secundária que permitam, respetivamente, prevenir a incidência ou progressão da doença.

Vários estudos pré-clínicos e clínicos têm sido desenvolvidos nesse âmbito, nomeadamente com fármacos antihipertensores, anti-inflamatórios não esteroides e estatinas, contudo, os resultados obtidos não são consensuais. A realização destes ensaios enfrenta vários desafios que podem influenciar os resultados, nomeadamente, a fase de progressão da doença em que é realizada a intervenção, a duração da mesma, os critérios de seleção dos participantes, o tipo de modelos animais utilizados, os métodos de análise e biomarcadores de diagnóstico da DA utilizados, entre outras variáveis.

Além disso, muitos dos resultados positivos obtidos em estudos pré-clínicos não conseguem ser transpostos para ensaios clínicos, uma vez que os modelos animais não permitem mimetizar fielmente as condições do cérebro humano. Consequentemente, não é possível recomendar a utilização destes fármacos na prevenção da DA, uma vez que o seu potencial efeito benéfico carece de comprovação.

Como perspetiva futura, perante o envelhecimento da população mundial, e o crescente número de pessoas afetadas pela demência, urge a necessidade de um maior investimento ao nível dos ensaios clínicos de larga-escala e de longa-duração, com critérios de diagnóstico bem definidos que permitam a correta identificação dos

indivíduos em risco de desenvolver a DA, enquanto potenciais candidatos a participar nos ensaios.

Bibliografia

1. Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* **2021**;17(3):327–406.
2. Singh AN. Role of Epigenesis in Alzheimer's Disease. *Int Med J.* **2021**;28(5):490–3.
3. World Health Organization. Dementia. **2021**. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (Acesso em março de 2022).
4. World Health Organization. Dementia: a public health priority. **2012**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/dementia-a-public-health-priority> (Acesso em março de 2022).
5. Alzheimer's Disease International. Dementia statistics. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/> (Acesso em março de 2022).
6. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. **2021**. Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/> (Acesso em março de 2022).
7. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair, M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *Int J Nanomedicine.* **2019**;14(14):5541–54.
8. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* **2020**;25(24):5789.
9. Alzheimer's Disease International. Alois Alzheimer. Disponível em: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/types-of-dementia/alzheimers-disease/alois-alzheimer/> (Acesso em março de 2022).
10. Alzheimer's Disease International, Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, *et al.* World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. **2015**. Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2015/> (Acesso em março de 2022).
11. Erkinen MG, Kim M-O, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **2018**;10(4):a033118
12. World Health Organization. Global status report on the public health response to dementia. **2021**. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033245> (Acesso em março de 2022).
13. Alzheimer's Disease International, Guerchet M, Prince M, Prina M. Numbers of people with dementia around the world. **2020**. Disponível em: <https://www.alzint.org/resource/numbers-of-people-with-dementia-worldwide/> (Acesso em março de 2022).

14. Alzheimer Europe. Dementia in Europe Yearbook 2019: Estimating the prevalence of dementia in Europe. **2019**. Disponível em: <https://www.alzheimer-europe.org/resources/publications/dementia-europe-yearbook-2019-estimating-prevalence-dementia-europe> (Acesso em março de 2022).
15. Deardorff WJ, Grossberg GT. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. *In: Handbook of Clinical Neurology*. Reus V, Lindqvist D, editors. 1st ed. Elsevier B.V.; **2019**; 165(2):5–32.
16. Jia J, Xu J, Liu J, Wang Y, Wang Y, Cao Y, *et al*. Comprehensive Management of Daily Living Activities, behavioral and Psychological Symptoms, and Cognitive Function in Patients with Alzheimer's Disease: A Chinese Consensus on the Comprehensive Management of Alzheimer's Disease. *Neurosci Bull*. **2021**;37(7):1025–38.
17. Lanctôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S, Arnold SE, Ballard C, Cohen-Mansfield J, *et al*. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. **2017**;3(3):440–9.
18. Associação Alzheimer Portugal. Exames utilizados no Diagnóstico de Demência. Disponível em: <https://alzheimerportugal.org/exames-utilizados-no-diagnostico-de-demencia/> (Acesso em março de 2022).
19. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. **2019**;322(16):1589–99.
20. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. **2018**;25(1):59–70.
21. Mendiola-Precoma J, Berumen LC, Padilla K, Garcia-Alcocer G. Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *Biomed Res Int*. **2016**;2016(3):1–17.
22. Deture MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. **2019**;14(1):32.
23. Aisen PS, Cummings J, Jr CRJ, Morris JC, Sperling R, Frolich L, *et al*. On the path to 2025: Understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's Res Ther*. **2017**;9(1):60.
24. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, *et al*. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's Dement*. **2016**;12(3):292–323.
25. Alzheimer's Association. Stages of Alzheimer's. Disponível em: <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/stages> (Acesso em março de 2022).
26. Kim J, Woo SY, Kim S, Jang H, Kim J, Kim J, *et al*. Differential effects of risk factors on the cognitive trajectory of early- and late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. **2021**;13(1):113.
27. Zhou J, Li K, Luo X, Zeng Q, Jiaerken Y, Wang S, *et al*. Distinct impaired patterns of intrinsic functional network centrality in patients with early- and late-onset Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav*. **2021**;15(5):2661–70.
28. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease. *In: Handbook of Clinical Neurology*. DeKosky ST, Asthana S, editors. Elsevier B.V.; **2019**;

- 167(13):231–55.
29. Hark TJ, Savas JN. Using stable isotope labeling to advance our understanding of Alzheimer's disease etiology and pathology. *J Neurochem.* **2021**;159(2):318–29.
 30. Abeysinghe AADT, Deshapriya RDUS, Udawatte C. Alzheimer's disease; a review of the pathophysiological basis and therapeutic interventions. *Life Sci.* **2020**;256:117996.
 31. De Loof A, Schoofs L. Alzheimer's Disease: Is a Dysfunctional Mevalonate Biosynthetic Pathway the Master-Inducer of Deleterious Changes in Cell Physiology? *OBM Neurobiol.* **2019**;3(4):046.
 32. Vinicius M, De Mello C, Vieira L, Cruz de Souza L, Gomes K, Carvalho M. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* **2019**;26(1):33.
 33. Kozlov S, Afonin A, Evsyukov I, Bondarenko A. Alzheimer's disease: As it was in the beginning. *Rev Neurosci.* **2017**;28(8):825–43.
 34. Mota IFL, de Lima LS, Santana B de M, Gobbo G de AM, Bicca JVML, Azevedo JRM, *et al.* Alzheimer's Disease: Innovative Therapeutic Approaches Based on Peptides and Nanoparticles. *Neurosci.* **2021**;0(0):1–19.
 35. Hampel H, Hardy J, Blennow K, Chen C, Perry G, Kim SH, *et al.* The Amyloid- β Pathway in Alzheimer's Disease. *Mol Psychiatry.* **2021**;26(10):5481–503.
 36. Folch J, Ettcheto M, Petrov D, Abad S, Pedrós I, Marin M, *et al.* Review of the advances in treatment for Alzheimer disease: strategies for combating β -amyloid protein. *Neurol.* **2018**;33(1):47–58.
 37. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides.* **2015**;52:1–18.
 38. Wegmann S, Biernat J, Mandelkow E. A current view on Tau protein phosphorylation in Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurobiol.* **2021**;69:131–8.
 39. Hoskin JL, Sabbagh MN, Al-Hasan Y, Decourt B. Tau immunotherapies for Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs.* **2019**;28(6):545–54.
 40. Gao Y, Tan L, Yu J-T, Tan L. Tau in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Curr Alzheimer Res.* **2018**;15(3):283–300.
 41. Chong FP, Ng KY, Koh RY, Chye SM. Tau Proteins and Tauopathies in Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* **2018**;38(5):965–80.
 42. Mamun A AI, Uddin MS, Mathew B, Ashraf GM. Toxic tau: Structural origins of tau aggregation in Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* **2020**;15(8):1417–20.
 43. Conway ME. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology.* **2020**;21(3):257–74.
 44. Ju Y, Tam KY. Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* **2022**;17(3):543–9.
 45. Wang R, Reddy PH. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* **2017**;57(4):1041–8.

46. Bukke VN, Archana M, Villani R, Romano AD, Wawrzyniak A, Balawender K, *et al.* The Dual Role of Glutamatergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease: From Pathophysiology to Pharmacotherapy. *Int J Mol Sci.* **2020**;21(20):7452.
47. Srivastava S, Ahmad R, Khare SK. Alzheimer's disease and its treatment by different approaches: A review. *Eur J Med Chem.* **2021**;216:113320.
48. Bekdash RA. The cholinergic system, the adrenergic system and the neuropathology of alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* **2021**;22(3):1273.
49. Cheng Y-J, Lin C-H, Lane H-Y. Involvement of Cholinergic, Adrenergic, and Glutamatergic Network Modulation with Cognitive Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* **2021**;22(5):2283.
50. Ahmad MH, Fatima M, Mondal AC. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. *J Clin Neurosci.* **2019**;59:6–11.
51. Hampel H, Caraci F, Cuello AC, Caruso G, Nisticò R, Corbo M, *et al.* A Path Toward Precision Medicine for Neuroinflammatory Mechanisms in Alzheimer's Disease. *Front Immunol.* **2020**;11:456.
52. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol.* **2021**;17(3):157–72.
53. Sarlus H, Heneka M. Microglia in Alzheimer's disease. *J Clin Invest.* **2017**;127(9):3240–9.
54. Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clin Biochem.* **2019**;72:87–89.
55. Arranz AM, De Strooper B. The role of astroglia in Alzheimer's disease: pathophysiology and clinical implications. *Lancet Neurol.* **2019**;18(4):406–14.
56. Carter SF, Herholz K, Rosa-Neto P, Pellerin L, Nordberg A, Zimmer ER. Astrocyte Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Trends Mol Med.* **2019**;25(2):77–95.
57. Perez Ortiz JM, Swerdlow RH. Mitochondrial Dysfunction in Alzheimer's Disease: Role in Pathogenesis and Novel Therapeutic Opportunities. *Br J Pharmacol.* **2019**;176(18):3489–507.
58. Monzio Compagnoni G, Di Fonzo A, Corti S, Comi GP, Bresolin N, Masliah E. The Role of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases: the Lesson from Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *Mol Neurobiol.* **2020**;57(7):2959–80.
59. Swerdlow RH. The mitochondrial hypothesis: Dysfunction, bioenergetic defects, and the metabolic link to Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol.* **2020**;154:207–33.
60. Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* **2017**;57(4):1105–21.
61. Butterfield DA, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci.* **2019**;20(3):148–60.
62. Simunkova M, Alwasel SH, Alhazza IM, Jomova K, Kollar V, Rusko M, *et al.*

- Management of oxidative stress and other pathologies in Alzheimer's disease. *Arch Toxicol.* **2019**;93(9):2491–513.
63. Soto-Rojas LO, Pacheco-Herrero M, Martínez-Gómez PA, Campa-Córdoba BB, Apátiga-Pérez R, Villegas-Rojas MM, *et al.* The Neurovascular Unit Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* **2021**;22(4):2022.
 64. Solis, E, Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's Disease: The Link between Amyloid- β and Neurovascular Dysfunction. *J Alzheimer's Dis.* **2020**;76(4):1179–98.
 65. Apátiga-Pérez R, Soto-Rojas LO, Campa-Córdoba BB, Luna-Viramontes NI, Cuevas E, Villanueva-Fierro I, *et al.* Neurovascular dysfunction and vascular amyloid accumulation as early events in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis.* **2022**;37(1):39–50.
 66. Zlokovic B V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci.* **2011**;12(12):723–38.
 67. Cai Z, Qiao PF, Wan CQ, Cai M, Zhou NK, Li Q. Role of Blood-Brain Barrier in Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* **2018**;63(4):1223–34.
 68. de la Torre J. The Vascular Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Key to Preclinical Prediction of Dementia Using Neuroimaging. *J Alzheimer's Dis.* **2018**;63(1):35–52.
 69. Armstrong RA. Risk factors for Alzheimer's Disease. *Folia Neuropathol.* **2019**;57(2):87–105.
 70. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet.* **2021**;397(10284):1577–90.
 71. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, *et al.* Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.* **2020**;396(10248):413–46.
 72. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and Sex: Triad of Risk of Alzheimer's Disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **2016**;160:134–47.
 73. Holtzman DM, Herz J, Bu G. Apolipoprotein E and Apolipoprotein E Receptors: Normal Biology and Roles in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* **2012**;2(3):a006312.
 74. Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JBJ. Genetics of dementia. *Lancet.* **2014**;383(9919):828–40.
 75. McGrath ER, Seshadri S, Beiser AS, DeCarli C, Plourde KL, Vasan RS, *et al.* Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology.* **2017**;89(24):2447-2454.
 76. About the Framingham Heart Study. Disponível em: <https://www.framinghamheartstudy.org/fhs-about/> (Acesso em setembro de 2022).
 77. Serrano-Pozo A, Growdon JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? *J Alzheimer's Dis.* **2019**;67(3):795–819.
 78. Kuo CY, Stachiv I, Nikolai T. Association of late life depression, (Non-) modifiable risk and protective factors with dementia and alzheimer's disease: Literature

- review on current evidences, preventive interventions and possible future trends in prevention and treatment of dementia. *Int J Environ Res Public Health*. **2020**;17(20):7475.
79. Den Heijer T, Skoog I, Oudkerk M, De Leeuw FE, De Groot JC, Hofman A, *et al*. Association between blood pressure levels over time and brain atrophy in the elderly. *Neurobiol Aging*. **2003**;24(2):307–13.
 80. Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, Aspelund T, Lopez OL, Jonnson P V., *et al*. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: The AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. **2014**;82(24):2187–95.
 81. Burillo J, Marqués P, Jiménez B, González-Blanco C, Benito M, Guillén C. Insulin Resistance and Diabetes Mellitus in Alzheimer’s Disease. *Cells*. **2021**;10(5):1236.
 82. Sędzikowska A, Szablewski L. Insulin and Insulin Resistance in Alzheimer’s Disease. *Int J Mol Sci*. **2021**;22(18):9987.
 83. Pivovarova O, Höhn A, Grune T, Pfeiffer AFH, Rudovich N. Insulin-degrading enzyme: new therapeutic target for diabetes and Alzheimer’s disease? *Ann Med*. **2016**;48(8):614–24.
 84. Wu M, Zhai Y, Liang X, Chen W, Lin R, Ma L, *et al*. Connecting the Dots Between Hypercholesterolemia and Alzheimer’s Disease: A Potential Mechanism Based on 27-Hydroxycholesterol. *Front Neurosci*. **2022**;16:842814.
 85. Flores-Cordero JA, Pérez-Pérez A, Jiménez-Cortegana C, Alba G, Flores-Barragán A, Sánchez-Margalet V. Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer’s Disease: The Role of Leptin. *Int J Mol Sci*. **2022**;23(9):5202.
 86. Picone P, Di Carlo M, Nuzzo D. Obesity and Alzheimer’s disease: Molecular bases. *Eur J Neurosci*. **2020**;52(8):3944–50.
 87. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT, Ma YH, Tan L, Yu JT. The Epidemiology of Alzheimer’s Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *J Prev Alzheimer’s Dis*. **2021**;8(3):313–21.
 88. Ramos-Cejudo J, Wisniewski T, Marmar C, Zetterberg H, Blennow K, de Leon MJ, *et al*. Traumatic Brain Injury and Alzheimer’s Disease: The Cerebrovascular Link. *EBioMedicine*. **2018**;28:21–30.
 89. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, García-Lucerga C, *et al*. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer’s disease. *J Sport Heal Sci*. **2020**;9(5):394–404.
 90. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside J V., *et al*. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer’s Disease. *Curr Nutr Rep*. **2019**;8(2):53–65.
 91. Szczechowiak K, Diniz BS, Leszek J. Diet and Alzheimer’s dementia – Nutritional approach to modulate inflammation. *Pharmacol Biochem Behav*. **2019**;184:172743.
 92. FDA. FDA Grants Accelerated Approval for Alzheimer’s Drug. **2021**. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-accelerated-approval-alzheimers-drug> (Acesso em setembro de 2022).

93. FDA. Approval package for Cognex. **1997**. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/97/020070ap.pdf (Acesso em setembro de 2022).
94. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep*. **2019**;20(2):1479–87.
95. Atri A. Current and Future Treatments in Alzheimer's Disease. *Semin Neurol*. **2019**;39(2):227–40.
96. FDA. Highlights of prescribing information - Namzaric. **2016**. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/206439s003lbl.pdf (Acesso em setembro de 2022).
97. FDA. Highlights of prescribing information - Aduhelm. **2022**; Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761178s005lbl.pdf (Acesso em setembro de 2022).
98. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Aricept. **2022**. Disponível em: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=4883> (Acesso em setembro de 2022).
99. FDA. Highlights of prescribing information - Aricept. **2018**. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020690s042,021720s014,022568s011lbl.pdf (Acesso em setembro de 2022).
100. Joe E, Ringman JM. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention. *BMJ*. **2019**;367: l6217.
101. Kim SH, Kandiah N, Hsu JL, Suthisang C, Udommongkol C, Dash A. Beyond symptomatic effects: potential of donepezil as a neuroprotective agent and disease modifier in Alzheimer's disease. *Br J Pharmacol*. **2017**;174(23):4224–32.
102. Brewster JT, Dell'Acqua S, Thach DQ, Sessler JL. Classics in Chemical Neuroscience: Donepezil. *ACS Chem Neurosci*. **2019**;10(1):155–67.
103. Haake A, Nguyen K, Friedman L, Chakkampambil B, Grossberg GT. An update on the utility and safety of cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf*. **2020**;19(2):147–57.
104. Nguyen K, Hoffman H, Chakkampambil B, Grossberg GT. Evaluation of rivastigmine in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis Manag*. **2021**;11(1):35–48.
105. Nordberg A. Mechanisms Behind the Neuroprotective Actions of Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. **2006**;20(2 Suppl 1):S12–8.
106. Pardo-Moreno T, González-Acedo A, Rivas-Domínguez A, García-Morales V, García-Cozar FJ, Ramos-Rodríguez JJ, *et al*. Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease: Current Treatments and New Perspectives. *Pharmaceutics*. **2022**;14(6):1117.
107. Infarmed. Resumo das características do medicamento - Galantamina. **2021**. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (Acesso em setembro de 2022).

108. Matsunaga S, Kishi T, Nomura I, Sakuma K, Okuya M, Ikuta T, *et al.* The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Drug Saf.* **2018**;17(10):1053–61.
109. FDA. Highlights of prescribing information - Namenda. **2013**. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021487s010s012s014,021627s008lbl.pdf (Acesso em setembro de 2022).
110. European Medicines Agency. Aduhelm: Withdrawal of the marketing authorisation application. **2022**. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/aduhelm> (Acesso em setembro de 2022).
111. Alzheimer Europe. European Medicines Agency rejects marketing authorisation application for aducanumab. **2021**. Disponível em: <https://www.alzheimer-europe.org/news/european-medicines-agency-rejects-marketing-authorisation-application-aducanumab> (Acesso em setembro de 2022).
112. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N, Molinuevo JL. Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. *Alzheimer's Res Ther.* **2017**;9(1):71.
113. Flodgren GM, Berg RC. Primary and secondary prevention interventions for cognitive decline and dementia - An overview of reviews. *NIPH Systematic Reviews.* **2016**. Report from the Norwegian Institute of Public Health No. 2016-07.
114. Lee Y. Primary Prevention of Dementia: the Future of Population-Based Multidomain Lifestyle Interventions. *J Prev Alzheimer's Dis.* **2017**;5(1):5–7.
115. C.Hsu D, Marshall GA. Primary and Secondary Prevention Trials in Alzheimer Disease: Looking Back, Moving Forward. *Curr Alzheimer Res.* **2017**;14(4):426–40.
116. Lebouvier T, Chen Y, Duriez P, Pasquier F, Bordet R. Antihypertensive agents in Alzheimer's disease: beyond vascular protection. *Expert Rev Neurother.* **2019**;20(2):175–87.
117. Royea J, Hamel E. Brain angiotensin II and angiotensin IV receptors as potential Alzheimer's disease therapeutic targets. *GeroScience.* **2020**;42(5):1237–56.
118. Gebre AK, Altaye BM, Atey TM, Tuem KB, Berhe DF. Targeting Renin-Angiotensin System Against Alzheimer's disease. *Front Pharmacol.* **2018**;9:440.
119. Rocha NP, Simões e Silva AC, Teixeira AL. Editorial: The Role of the Renin-Angiotensin System in the Central Nervous System. *Front Neurosci.* **2021**;15:733084.
120. Ribeiro VT, de Souza LC, Simões e Silva AC. Renin-Angiotensin System and Alzheimer's Disease Pathophysiology: From the Potential Interactions to Therapeutic Perspectives. *Protein Pept Lett.* **2020**;27(6):484–511.
121. Scotti L, Bassi L, Soranna D, Verde F, Silani V, Torsello A, *et al.* Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of dementia: A meta-analysis. *Pharmacol Res.* **2021**;105515.
122. Qiu WQ, Mwamburi M, Besser LM, Zhu H, Li H, Wallack M, *et al.* Angiotensin

- Converting Enzyme Inhibitors and the Reduced Risk of Alzheimer's Disease in the Absence of Apolipoprotein E4 Allele. *J Alzheimer's Dis.* **2013**;37(2):421–8.
123. Kehoe PG. The Coming of Age of the Angiotensin Hypothesis in Alzheimer's Disease: Progress Toward Disease Prevention and Treatment? *J Alzheimer's Dis.* **2018**;62(3):1443–66.
 124. Kaur P, Muthuraman A, Kaur M. The Implications of Angiotensin-Converting Enzymes and Their Modulators in Neurodegenerative Disorders: Current and Future Perspectives. *ACS Chem Neurosci.* **2015**;6(4):508–21.
 125. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, *et al.* Effects of Blood Pressure Lowering With Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients With Cerebrovascular Disease. *Arch Intern Med.* **2003**;163(9):1069–75.
 126. Wharton W, Stein JH, Korcarz C, Sachs J, Olson SR, Zetterberg H, *et al.* The Effects of Ramipril in Individuals at Risk for Alzheimer's Disease: Results of a Pilot Clinical Trial. *J Alzheimer's Dis.* **2012**;32(1):147–56.
 127. Solfrizzi V, Scafato E, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Kehoe PG, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and incidence of mild cognitive impairment. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Age.* **2013**;35(2):441–53.
 128. Eschenhagen T. Treatment of Hypertension. *In: Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. 13th ed. McGraw-Hill Education; **2018**; Cap.28, pp.507–26.
 129. Ongali B, Nicolakakis N, Tong XK, Aboukassim T, Papadopoulos P, Rosa-Neto P, *et al.* Angiotensin II type 1 receptor blocker losartan prevents and rescues cerebrovascular, neuropathological and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Neurobiol Dis.* **2014**;68:126–36.
 130. Wang J, Zheng B, Yang S, Zhou D, Wang J. Olmesartan Prevents Oligomerized Amyloid β (A β)-Induced Cellular Senescence in Neuronal Cells. *ACS Chem Neurosci.* **2021**;12(7):1162–9.
 131. Mogi M, Li JM, Tsukuda K, Iwanami J, Min LJ, Sakata A, *et al.* Telmisartan prevented cognitive decline partly due to PPAR- γ activation. *Biochem Biophys Res Commun.* **2008**;375(3):446–9.
 132. Wagner N, Wagner K-D. The Role of PPARs in Disease. *Cells.* **2020**;9(11):2367.
 133. Tyagi S, Gupta P, Saini A, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res.* **2011**;2(4):236–40.
 134. Zhai Y, Yamashita T, Kurata T, Fukui Y, Sato K, Kono S, *et al.* Strong Reduction of Low-Density Lipoprotein Receptor/Apolipoprotein E Expressions by Telmisartan in Cerebral Cortex and Hippocampus of Stroke Resistant Spontaneously Hypertensive Rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* **2014**;23(9):2350–61.
 135. Takeda S, Sato N, Takeuchi D, Kurinami H, Shinohara M, Niisato K, *et al.* Angiotensin Receptor Blocker Prevented β -Amyloid-Induced Cognitive Impairment Associated With Recovery of Neurovascular Coupling. *Hypertension.*

- 2009**;54(6):1345–52.
136. Zanchetti A, Elmfeldt D. Findings and implications of the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) - A review. *Blood Press*. **2006**;15(2):71–9.
 137. Ye R, Hu Y, Yao A, Yang Y, Shi Y, Jiang Y, et al. Impact of renin - angiotensin system-targeting antihypertensive drugs on treatment of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. **2015**;69(6):674–81.
 138. Ghanbari-Maman A, Ghasemian-Roudsari F, Aliakbari S, Pourbadie HG, Khodagholi F, Shaerzadeh F, et al. Calcium Channel Blockade Ameliorates Endoplasmic Reticulum Stress in the Hippocampus Induced by Amyloidopathy in the Entorhinal Cortex. *Iran J Pharm Res*. **2019**;18(3):1466–76.
 139. Gholamipour-Badie H, Naderi N, Khodagholi F, Shaerzadeh F, Motamedi F. L-type calcium channel blockade alleviates molecular and reversal spatial learning and memory alterations induced by entorhinal amyloid pathology in rats. *Behav Brain Res*. **2013**;237:190–9.
 140. Paris D, Bachmeier C, Patel N, Quadros A, Volmar CH, Laporte V, et al. Selective Antihypertensive Dihydropyridines Lower A β Accumulation by Targeting both the Production and the Clearance of A β across the Blood-Brain Barrier. *Mol Med*. **2011**;17(3–4):149–62.
 141. Pierrot N, Ghisdal P, Caumont AS, Octave JN. Intraneuronal amyloid- β 1-42 production triggered by sustained increase of cytosolic calcium concentration induces neuronal death. *J Neurochem*. **2004**;88(5):1140–50.
 142. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. **1998**;352(9137):1347–51.
 143. Lawlor B, Segurado R, Kennelly S, Olde Rikkert MGM, Howard R, Pasquier F, et al. Nilvadipine in mild to moderate Alzheimer disease: A randomised controlled trial. *PLOS Med*. **2018**;15(9):e1002660.
 144. De Jong DLK, De Heus RAA, Rijpma A, Donders R, Olde Rikkert MGM, Günther M, et al. Effects of Nilvadipine on Cerebral Blood Flow in Patients with Alzheimer Disease: A Randomized Trial. *Hypertension*. **2019**;74(2):413–20.
 145. Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Sato T, Kiuchi A, Iwamoto T. Nilvadipine prevents cognitive decline of patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*. **2007**;22(12):1264–6.
 146. Gerriats V, Ghlichloo I. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs). **2022**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/> (Acesso em outubro de 2022).
 147. Osafo N, Agyare C, Obiri DD, Antwi AO. Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. In: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Al-kaf AG, editor. InTechOpen. **2017**; Cap.2, pp.5–15.
 148. Grosser T, Smyth EM, FitzGerald GA. Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain, and Gout. In: Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. 13th ed.

McGraw-Hill Education; **2018**; Cap.38, pp.685–709.

149. Imbimbo BP, Solfrizzi V, Panza F. Are NSAIDs useful to treat Alzheimer's disease or mild cognitive impairment? *Front Aging Neurosci.* **2010**;2:19.
150. Martin BK, Szekely C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JCS. Cognitive Function Over Time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *Arch Neurol.* **2008**;65(7):896–905.
151. Breitner JC, Baker LD, Montine TJ, Meinert CL, Lyketsos CG, Ashe KH, *et al.* Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial. *Alzheimer's Dement.* **2011**;7(4):402–11.
152. The Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial Research Group. Results of a follow-up study to the randomized Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *Alzheimer's Dement.* **2013**;9(6):714–23.
153. Benito-León J, Contador I, Vega S, Villarejo-Galende A, Bermejo-Pareja F. Non-steroidal anti-inflammatory drugs use in older adults decreases risk of Alzheimer's disease mortality. *PLoS One.* **2019**;14(9):1–13.
154. Hoozemans JJM, Rozemuller JM, van Haastert ES, Veerhuis R, Eikelenboom P. Cyclooxygenase-1 and -2 in the Different Stages of Alzheimers Disease Pathology. *Curr Pharm Des.* **2008**;14(14):1419–27.
155. Guan P-P, Wang P. Integrated communications between cyclooxygenase-2 and Alzheimer's disease. *FASEB J.* **2019**;33(1):13–33.
156. Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, *et al.* A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A β 42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature.* **2001**;414(6860):212–6.
157. Zang C, Wang Y, Wang D, Zhang J, Zhang F. NSAID Exposure and Risk of Alzheimer's Disease: An Updated Meta-Analysis From Cohort Studies. *Front Aging Neurosci.* **2018**;10:83.
158. Jordan F, Quinn TJ, McGuinness B, Passmore P, Kelly JP, Tudur Smith C, *et al.* Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of dementia (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* **2020**;4(4):CD011459.
159. Kaduševičius E. Novel Applications of NSAIDs: Insight and Future Perspectives in Cardiovascular, Neurodegenerative, Diabetes and Cancer Disease Therapy. *Int J Mol Sci.* **2021**;22(12):6637.
160. Sultan S, D'Souza A, Zabetakis I, Lordan R, Tsoupras A, Kavanagh EP, *et al.* Statins: Rationale, Mode of Action, and Side Effects. *In: The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases.* Zabetakis I, Lordan R, Tsoupras A, editors. Elsevier Inc.; **2019**;6:171–200.
161. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* **2001**;5(4):378–87.
162. Gurgle HE, Blumenthal DK. Drug Therapy for Dyslipidemias. *In: Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. 13th ed. McGraw-Hill Education; **2018**; Cap.33, pp.605–18.

163. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* **2005**;45:89–118.
164. Sodero AO, Barrantes FJ. Pleiotropic effects of statins on brain cells. *Biochim Biophys Acta - Biomembr.* **2020**;1862(9):183340.
165. Samant NP, Gupta GL. Novel therapeutic strategies for Alzheimer's disease targeting brain cholesterol homeostasis. *Eur J Neurosci.* **2021**;53(2):673–86.
166. Pac-Soo C, Lloyd DG, Vizcaychipi MP, Ma D. Statins: The Role in the Treatment and Prevention of Alzheimer's Neurodegeneration. *J Alzheimer's Dis.* **2011**;27(1):1–10.
167. Cordle A, Landreth G. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase Inhibitors Attenuate β -Amyloid-Induced Microglial Inflammatory Responses. *J Neurosci.* **2005**;25(2):299–307.
168. Zhao L, Chen T, Wang C, Li G, Zhi W, Yin J, et al. Atorvastatin in improvement of cognitive impairments caused by amyloid β in mice: involvement of inflammatory reaction. *BMC Neurol.* **2016**;16:18.
169. Kurinami H, Sato N, Shinohara M, Takeuchi D, Takeda S, Shimamura M, et al. Prevention of amyloid β -induced memory impairment by fluvastatin, associated with the decrease in amyloid β accumulation and oxidative stress in amyloid β injection mouse model. *Int J Mol Med.* **2008**;21(5):531–7.
170. Hu X, Song C, Fang M, Li C. Simvastatin inhibits the apoptosis of hippocampal cells in a mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Ther Med.* **2018**;15(2):1795–802.
171. Husain I, Akhtar M, Vohora D, Abdin MZ, Islamuddin M, Akhtar MJ, et al. Rosuvastatin Attenuates High-Salt and Cholesterol Diet Induced Neuroinflammation and Cognitive Impairment via Preventing Nuclear Factor KappaB Pathway. *Neurochem Res.* **2017**;42(8):2404–16.
172. Boimel M, Grigoriadis N, Loubopoulos A, Touloumi O, Rosenmann D, Abramsky O, et al. Statins Reduce the Neurofibrillary Tangle Burden in a Mouse Model of Tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* **2009**;68(3):314–25.
173. Rahman SO, Hussain S, Alzahrani A, Akhtar M, Najmi AK. Effect of statins on amyloidosis in the rodent models of Alzheimer's disease: Evidence from the preclinical meta-analysis. *Brain Res.* **2020**;1749:147115.
174. Haag MDM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BHC, Breteler MMB. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* **2009**;80(1):13–7.
175. Trompet S, Van Vliet P, De Craen AJM, Jolles J, Buckley BM, Murphy MB, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol.* **2010**;257(1):85–90.
176. Zhou Z, Ryan J, Ernst ME, Zoungas S, Tonkin AM, Woods RL, et al. Effect of Statin Therapy on Cognitive Decline and Incident Dementia in Older Adults. *J Am Coll Cardiol.* **2021**;77(25):3145–56.
177. FDA. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. **2012.** Disponível em:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-important-safety-label-changes-cholesterol-lowering-statin-drugs> (Acesso em outubro de 2022).

178. Olmastroni E, Molari G, De Beni N, Colpani O, Galimberti F, Gazzotti M, *et al.* Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol.* **2022**;29(5):804–14.
179. Wanamaker BL, Swiger KJ, Blumenthal RS, Martin SS. Cholesterol, Statins, and Dementia: What the Cardiologist Should Know. *Clin Cardiol.* **2015**;38(4):243–50.
180. Noori T, Dehpour AR, Sureda A, Sobarzo-Sanchez E, Shiroomi S. Role of natural products for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol.* **2021**; 898:173974.
181. Chen X, Drew J, Berney W, Lei W. Neuroprotective Natural Products for Alzheimer's Disease. *Cells.* **2021**;10(6):1309.
182. Griñán-Ferré C, Bellver-Sanchis A, Izquierdo V, Corpas R, Roig-Soriano J, Chillón M, *et al.* The pleiotropic neuroprotective effects of resveratrol in cognitive decline and Alzheimer's disease pathology: From antioxidant to epigenetic therapy. *Ageing Res Rev.* **2021**;67:101271.
183. Voulgaropoulou SD, van Amelsvoort TAMJ, Prickaerts J, Vingerhoets C. The effect of curcumin on cognition in Alzheimer's disease and healthy aging: A systematic review of pre-clinical and clinical studies. *Brain Res.* **2019**;1725:146476.
184. Calfio C, Gonzalez A, Singh SK, Rojo LE, MacCioni RB. The Emerging Role of Nutraceuticals and Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease. *J Alzheimer's Dis.* **2020**;77(1):33–51.