



NOVAS PERSPECTIVAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Giovana Tormena Caliman¹

Rúbia Maria Weffort de Oliveira¹

RESUMO: A doença de Alzheimer (DA) é uma das causas mais comuns de demência na velhice. É uma doença neurodegenerativa e progressiva, associada à perda generalizada das funções mentais, sendo o prejuízo da memória o sintoma mais importante. Nas últimas décadas muitos esforços têm sido realizados para se esclarecer as causas da DA, com a esperança de que isto resulte no desenvolvimento de tratamentos farmacológicos seguros e efetivos. Embora ainda não exista a cura, alguns compostos são úteis em retardar a deterioração cognitiva da DA. A estratégia atual baseia-se na correção da função colinérgica cerebral através do uso de agentes anticolinesterásicos. Como terapia coadjuvante, constituem-se boas opções os agentes antioxidantes, vitamina E e *Ginkgo biloba* e a reposição hormonal de estrogênio para as mulheres. Este artigo visa apresentar informações recentes sobre as principais alterações histopatológicas e neuroquímicas, bem como os avanços na farmacoterapia da DA.

PALAVRAS-CHAVES: Memória, Doença de Alzheimer, Demência, Genética, Tratamento.

NEW PERSPECTIVE IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER DISEASE

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is one of the most common causes of mental dementia in elderly. It is characterized as a progressive neurodegenerative process associated with severe mental function loss and memory impairments. In the past decades much efforts have been made towards discovering the causes of AD with the hope of developing safe and effective pharmacological treatments. Although there is no present cure for AD, some compounds have emerged to delay the cognitive deterioration. The actual strategy is based on correcting the loss of cholinergic cerebral function with anticholinesterasic drugs. Anti-oxidant agents such as vitamin E and *Ginkgo biloba*, and estrogen replacement therapy in women, have been used as coadjuvant therapies. This article aims to present recent information describing the mainly histopathological and neurochemical changes, as well as the advances in the pharmacotherapy of AD.

KEY WORDS: Memory, Alzheimer's disease, Dementia, Genetics, Treatment.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento da população mundial durante as últimas décadas fez com que a demência passasse a ser um importante problema de saúde pública. A demência do tipo Alzheimer ou demência irreversível é a mais freqüente da velhice, atingindo cerca de 8 a 15% da população com mais de 65 anos de idade (RITCHIE, KILDIA, 1995).

A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva, com uma

duração média de 8,5 anos entre o desenvolvimento dos sintomas clínicos e a morte (FRANCIS et al, 1999). Os sintomas característicos da DA relacionam-se com perda generalizada das funções mentais, sendo o prejuízo da memória o mais importante. Precocemente observam-se esquecimentos ligados à memória recente ou de curto prazo, evidenciados por distrações, falhas, abstrações, dificuldade de linguagem, perturbação da orientação e do humor. Com a evolução da doença, as perturbações tendem a se agravar, atingindo a memória à longo prazo e apagando progressivamente

¹ Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Departamento de Farmácia e Farmacologia - Universidade Estadual de Maringá (rmmoliveira@uem.br)



as lembranças. Alterações viso-espaciais como dificuldade na identificação de objetos, sons ou mesmo dos familiares, e apraxia, ou seja, a perda da sequência dos atos motores e dificuldade em realizar gestos de comando, são também sintomas característicos da DA (FORLENZA, CAMELLI, 1997; RAMOS, MONTANO, 2001).

Os sintomas cognitivos e visuo-espaciais são freqüentemente acompanhados de distúrbios comportamentais de agressividade, depressão e perambulação (PALMER, 2002).

Com a progressão da doença, podem ocorrer perturbações motoras que muitas vezes deixam o paciente confinado ao leito, num estágio de dependência parcial ou absoluta, havendo necessidade de cuidado contínuo dos familiares ou instituições (OLIVEIRA et al., 1999; BOTTINO et al., 2002). A morte ocorre freqüentemente por complicação da imobilidade, tal como pneumonia ou embolia pulmonar (STANDAERT, YOUNG, 1996).

Entre os fatores de risco para a DA estão a história familiar e fatores não-genéticos tais como: a) idade, sendo que a prevalência da doença dobra a cada 4,5 anos em indivíduos com idade entre 60-90 anos; b) sexo feminino, onde a incidência é mais elevada provavelmente devido à ausência de estrogênios na menopausa; c) traumatismos cranianos; d) exposição ao alumínio; e) depressão; f) e outros, como síndrome de Down, tabagismo, abuso de álcool, doenças da tireóide, vírus herpes simples genital (HSV), infarto agudo do miocárdio e hipertensão arterial sistêmica (FORLENZA, CAMELLI, 1997; OLIVEIRA et al., 1999). No entanto, nível educacional elevado, uso de altas doses de antiinflamatórios ao longo da vida (pacientes portadores de artrite reumatóide) e atividade física regular, parecem exercer efeito protetor contra a doença (ALMEIDA, BOTINO, 1996).

O diagnóstico da DA é essencialmente clínico, sendo o diagnóstico diferencial com outras causas de demência, em geral, difícil. Por sua evolução insidiosa, comprometendo inicialmente a memória, a DA é muito confundida com uma condição benigna e freqüente entre idosos, ou seja, o declínio cognitivo naturalmente associado à idade. O diagnóstico clínico depende da existência de declínio de habilidades intelectuais como memória, linguagem, percepção, atividade motora, abstração e planejamento. A detecção destes sintomas, com freqüência, é baseada em informações fornecidas pelo cuidador do paciente (ALMEIDA, BOTINO, 1996).

Segundo MCKHANN (1984 apud RAMOS, MONTANO, 2001), os critérios para o diagnóstico clínico de DA podem ser definidos como:

- a) DA possível: presença de síndrome demencial na ausência de outras anormalidades neurológicas, psiquiátricas ou sistêmicas.
- b) DA provável: demência estabelecida por exame clínico e documentada através de escalas como a *Mini-Mental*

State Examination (MMSE), que permite avaliar a orientação temporal e espacial, a memória imediata e de evocação, a capacidade de cálculo e atenção, a linguagem, a habilidade de seguir comandos verbais e escritos e apraxia. Considera-se ainda a presença de déficits em duas ou mais áreas da cognição, piora progressiva da memória sem distúrbio de consciência, e início entre idades de 40 a 90 anos (mais freqüentemente acima dos 65 anos).

c) DA definitiva: evidências histopatológicas obtidas por biópsia ou autópsia. Este diagnóstico depende da presença de placas da proteína b-amilóide como também de emaranhados neurofibrilares da proteína *tau* no tecido cerebral.

1. NEUROPATOLOGIA E GENÉTICA

A DA é caracterizada por diversas alterações histopatológicas e neurofisiológicas, algumas das quais estão descritas na figura 1.

A presença de placas amilóides extracelulares, constituídas de depósitos amorfos de proteína b-amilóide e de emaranhados neurofibrilares intraneuronais, constituídos de filamentos de uma proteína fosforilada associada a microtúbulos, a proteína *tau*, têm sido considerados os principais achados histopatológicos da DA, sendo os mesmos freqüentemente relacionados à gravidade da doença (NASLUND et al., 2000).

A proteína b-amilóide é um polipeptídeo curto com 42 a 43 aminoácidos; sua formação envolve a clivagem por secretases em dois pontos diferentes, b e g, resultando nas isoformas b-amilóide 40 (Ab40) e b-amilóide 42 (Ab42). A Ab40 é produzida em pequenas quantidades, enquanto a Ab42 pode ter uma superprodução na DA. Embora ambas se agreguem para formar as placas amilóides ou placas senis, a Ab42 parece ser a principal responsável por este evento (figura 1). Desta forma, bloquear a superprodução de Ab42 é um alvo promissor para a intervenção com drogas (PALMER, 2002).

A proteína *tau*, um constituinte normal dos neurônios, aparece na DA anormalmente fosforilada, sendo depositada intracelularmente na forma de filamentos helicoidais pareados (BERG et al., 1998). Com a morte da célula, os filamentos agregam-se como emaranhados neurofibrilares extracelulares, também conhecidos como *tangles*, ocorrendo predominantemente nos neurônios corticais piramidais (FRANCIS et al., 1999).

Evidências experimentais indicam que a excitação de receptores colinérgicos muscarínicos está associada a fosforilação da proteína *tau*. A ativação destes receptores resulta em ativação de uma proteína quinase C, que por sua vez conduz a inativação da proteína quinase GSK-3, responsável pela fosforilação da proteína *tau*. Assim, como consequência de uma atividade colinérgica reduzida na

DA, a GSK-3 estaria em maior atividade levando a uma hiperfosforilação da proteína *tau* (LOVESTONE et al., 1994, figura 1).

Uma associação entre a apolipoproteína E (ApoE) e a DA também tem sido proposta (RABER, 2002). A ApoE está associada a lipoproteínas plasmáticas que modulam o metabolismo e a excreção do colesterol e de outras lipoproteínas de baixa densidade. A ApoE tem também papel fundamental no processo de mobilização e redistribuição de colesterol para a regeneração do sistema nervoso central e periférico, bem como para o metabolismo lipídico normal do cérebro. Esta proteína apresenta polimorfismo que é determinado pelos alelos e4, e3, e2, sendo que existe uma forte correlação entre os portadores do alelo e4 e a DA (RABER, 2002).

Paralelo às alterações acima mencionadas, alguns sistemas neurotransmissores têm sido sistematicamente implicados na fisiopatologia da DA. No início da década de 80, estudos *post-mortem* mostraram uma importante perda de neurônios colinérgicos em tecido cerebral de pacientes com DA (WHITEHOUSE et al., 1982; RASOOL et al., 1986). Uma degeneração específica de neurônios colinérgicos foi descrita no núcleo basal de Meynert, o qual confere inervação colinérgica a todo córtex cerebral (WHITEHOUSE et al., 1982; SCHRÖEDER, WEVERS, 1998). Estes achados, mais a observação de que antagonistas colinérgicos como a escopolamina e a atropina prejudicam, e que agonistas colinérgicos como fisostigmina, aumentam as capacidades cognitivas, resultaram na hipótese da hipofunção colinérgica da DA (FRANCIS et al., 1999; KNOPMAN, 2002).

A diminuição da atividade monoaminérgica é associada à DA, pela observada diminuição dos neurônios contendo noradrenalina no *locus ceruleus* e serotonina nos núcleos da rafe (FORLENZA, CARAMELLI, 1997; FRANCIS et al., 1999). A disfunção destes neurônios estaria relacionada possivelmente com os distúrbios de humor, sono e atenção, bem como a agressividade e depressão, frequentemente presentes na DA. Por conseguinte, drogas que intensificam as neurotransmissões mediadas pela noradrenalina e serotonina, melhoram os sintomas depressivos da DA (PALMER, 2002).

Outros sistemas neurotransmissores, incluindo o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a somatostatina podem também estar alterados na DA. Uma redução de glutamato, um aminoácido excitatório, no lóbulo temporal de pacientes com DA tem sido descrita como importante achado na DA (FRANCIS et al., 1993; PALMER, 1996).

Embora não existam evidências diretas, um aumento do estresse oxidativo (PALMER, 1999) e a presença de concentrações aumentadas de citocinas pró-inflamatórias com conseqüente ativação da micróglia (FINCH, 2001), constituiriam importantes fatores relacionados com a perda neuronal observada na DA.

Finalmente, considerando que o sexo feminino constitui um fator de

risco para o desenvolvimento da DA, e que este risco aumenta com a menopausa, uma possível relação entre o desenvolvimento da doença e a deficiência de estrogênio, tem sido sugerida (BIRGE, 1997).

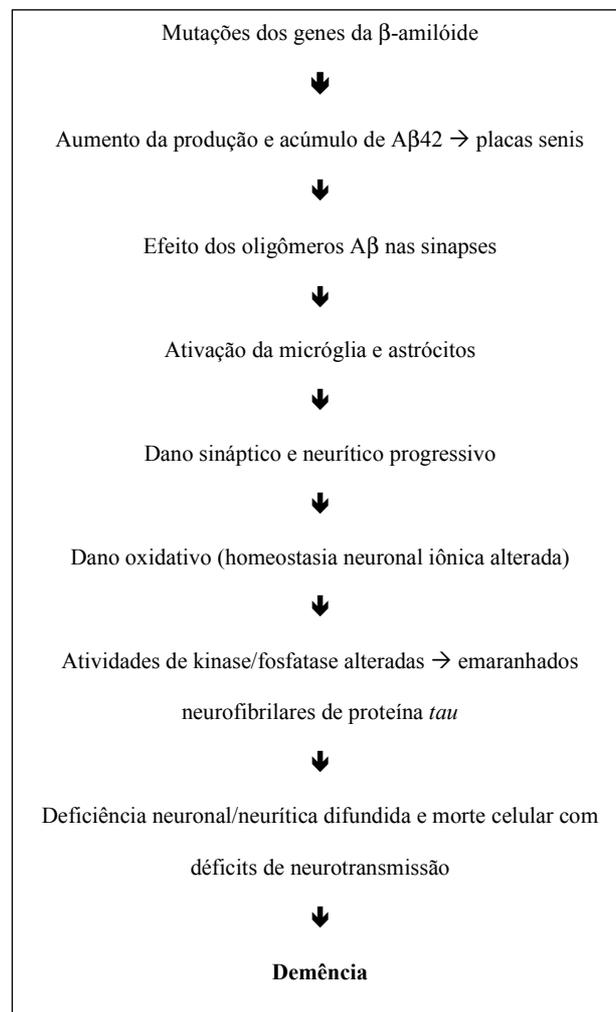


Figura 1. Seqüência dos eventos envolvidos na patogênese da DA, de acordo com a hipótese da cascata amilóide (modificado de HARDY, SELKOE, 2002)

2. TRATAMENTO

2.1- Tratamento Não-Farmacológico

A DA não possui prevenção ou cura conhecidas. O tratamento é paliativo, consistindo de técnicas de reabilitação cognitiva e neuropsicológica, bem como de medicação para o manejo da agitação e das perturbações comportamentais. Além disto, nutrição adequada, exercícios, supervisão das atividades diárias e participação em grupos informativos tanto para o paciente, quanto para os familiares são também condutas desejáveis (BOTTINO et al., 2002).

A reabilitação cognitiva tem por objetivo capacitar os pacientes a

conviver, lidar, contornar, reduzir ou superar as deficiências cognitivas resultantes da lesão neurológica. A prioridade da maioria das intervenções propostas é estabelecer o uso mais eficiente da memória. Estas intervenções incluem repetição e treinamento, estratégias de aprendizagem e estratégias compensatórias (PLISKIN et al., 1996).

Resultados satisfatórios têm sido obtidos quando estratégias de treinamento envolvem uma habilidade específica ou quando sejam aplicadas a situações particulares do dia-a-dia do paciente (BOTTINO et al., 2001). Estratégias compensatórias também são muito utilizadas em pacientes demenciados. Esta metodologia de intervenção utiliza-se de agendas, blocos de notas, despertadores, sinalizações, etc. para contornar os problemas de memória (BOURGEOIS, 1990). Por exemplo, a terapia de orientação para a realidade (TOR), desenvolvida por James Folson em 1968, objetiva reduzir a desorientação e a confusão através da orientação do paciente no tempo e espaço, lembrando com ele, por meio de pistas ou auxílios externos o dia do mês, o ano e o local onde ele está, por exemplo (VAISMAN et al., 1997). Ainda, a terapia da reminiscência, uma variação da TOR, trabalha a memória remota do paciente através de fotos, canções e hábitos antigos (FRASER, 1992).

A eficiência das técnicas de reabilitação é questionável. Os benefícios maiores parecem ser obtidos nas fases iniciais, enquanto que com a evolução da doença, é muito difícil que o paciente consiga empregar sozinho tais técnicas, sendo a ajuda profissional e familiar indispensável (BOURGEOIS, 1990).

Assim, a intervenção realizada com as famílias é fundamental, pois a qualidade de vida dos pacientes com demência depende daqueles que são responsáveis por seu cuidado. Alguns aspectos fundamentais devem ser abordados tais como: informações sobre a doença e os recursos disponíveis na comunidade, aconselhamento sobre como lidar com situações do dia-a-dia e a possibilidade de trocar experiências e falar de seus sentimentos com pessoas que vivem situações semelhantes (BOTTINO et al., 2001).

2.2- Tratamento Farmacológico

O tratamento farmacológico da DA visa melhorar a função cognitiva e buscar o retardo da doença. A abordagem terapêutica atual envolve tentativas no sentido de se melhorar a função colinérgica no cérebro (BOTTINO, 2002; KNOPMAN, 2002) através da inibição da acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina.

A tacrina, foi o primeiro anticolinesterásico a ser utilizado na

DA. No entanto, a meia-vida curta e a possibilidade de causar hepatotoxicidade, fizeram com que esta droga perdesse seu lugar no mercado (WATKINS et al., 1994; FLICKER, 2002). O aparecimento de anticolinesterásicos de segunda geração, representados pelo donepezil, rivastigmina, metrifonato e galantamina, trouxe vantagens sobre a tacrina, no sentido dos mesmos produzirem menos efeitos colaterais hepáticos. No entanto, quando utilizados em altas doses podem causar náuseas, vômitos, diarreia, anorexia e fraqueza muscular (KNOPMAN, 2002).

Estudos recentes mostram que a estabilização da deterioração cognitiva começa a aparecer somente após a trigésima semana de uso dos anticolinesterásicos de segunda geração (PALMER, 2002). Embora com vantagens, ainda é discutível se este grupo é mesmo eficaz em interferir com a progressão da doença, uma vez que esta eficácia pode ser bastante modesta ou mesmo inexistente para uma minoria de pacientes (MOGHUL, WILKINSON, 2001).

Outros medicamentos como propranolol, pindolol, buspirona e valproato são úteis na redução de alguns sintomas neuropsiquiátricos da DA como agitação, irritabilidade, paranóia, apatia e ansiedade (KAPLAN, 1997).

Os mecanismos pelos quais o estrogênio agiria na proteção contra DA nas mulheres, vão desde melhoria de fluxo sanguíneo cerebral, redução na formação das placas amilóides e atividade anti-oxidante (OLIVEIRA et al., 1999). No entanto, em alguns estudos multicêntricos a terapia de reposição falhou em mostrar qualquer atividade sobre a função cognitiva ou qualquer outra medida da doença (MULNARD et al., 2000; HENDERSON et al., 2000).

Evidências experimentais indicam que o uso de agentes anti-inflamatórios esteroidais (prednisona) ou não esteroidais (ibuprofeno e indometacina) reduzem a formação de Ab42, diminuindo a produção das placas senis e conseqüentemente o risco para a DA (WEGGEN et al., 2001). Já a selegilina, a vitamina E (alfa-tocoferol) e *Ginkgo biloba* podem ser indicados como terapia coadjuvante, por causa de sua ação antioxidante, promovendo um retardo no processo de envelhecimento celular (KNOPMAN, 2002).

Finalmente, a alteração da produção ou a degradação da Ab constitui a estratégia farmacológica futura mais promissora para o tratamento da DA (KNOPMAN, 2002). Desde que o metabolismo da Ab é determinado pela ação de secretases, uma inibição desta enzima poderia trazer benefícios terapêuticos na DA. Neste sentido, estudos clínicos já estão sendo conduzidos com inibidores das secretases (SCHENK et al., 2001) para a determinação de sua segurança e eficácia.

CONCLUSÃO

O conhecimento de eventos que conduzem a neurodegeneração e dos fatores genéticos associados, permitem maior compreensão da patogenia da DA bem como a possibilidade da descoberta de novas drogas com potencial terapêutico. Buscam-se drogas que melhorem o prognóstico da DA, preservando assim os neurônios ainda existentes. A abordagem terapêutica atual baseia-se na melhora da função colinérgica no cérebro através da inibição da acetilcolinesterase, enzima responsável pela degradação da acetilcolina. Estudos apontam para uma estratégia farmacológica promissora que objetiva alterar a produção ou a degradação da proteína b-amilóide. Estudos clínicos multicêntricos e bem controlados estão sendo conduzidos neste sentido. Embora diversas intervenções terapêuticas surjam a cada momento, como é o caso do estrogênio, vitamina E, *Ginkgo biloba*, antiinflamatórios, seleginina, sua eficácia diante da DA instalada não é ainda comprovada. Técnicas de reabilitação cognitiva e neuropsicológica geram benefícios e melhora a qualidade de vida dos pacientes com DA, principalmente se aliadas ao tratamento medicamentoso.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, O.P., BOTINO, C. **Em busca das causas da Doença de Alzheimer.** *Revista ABP-APAL, Associação Brasileira de Psiquiatria da América Latina*, v.18, n. 4, p. 117-121, 1996.
- BERG, L., MCKEEL, D.W., JR., MILLER, J.P., STORANDT, M., RUBIN, E.H., MORRIS, J.C., BATY, J., COATS, M., NORTON, J., GOATE, A.M., PRICE, J.L., GEARING, M., MIRRA, S.S., SAUNDERS, A.M. **Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype.** *Arch.Neurol.* v. 55(3), p. 326-335, 1998.
- Birge,S.J., Mortel,K.F., 1997. Estrogen and the treatment of Alzheimer's disease. *Am.J Med.* 103, 36S-45S.
- BOTTINO, C. M.C., CARVALHO, I.A.M., ALVAREZ, A.M.M.A., AVILA, R., ZUKAUSKAS, P.R., BUSTAMANTE, S.E.Z., ANDRADE, F.C., HOTOTIAN, S.R., SAFFI, F., CAMARGO, C.H.P. **Reabilitação cognitiva em pacientes com doença de Alzheimer.** *Arq Neuropsiquiatr*, v.60, n.1, p.70-78, 2002.
- BOURGEOIS, M.S. **Enhancing conversation skills in patients with Alzheimer's disease using a prosthetic memory aid.** *J. Appl. Behv. Analysis*, v.23, p.29-42, 1990.
- FINCH, C.E. **Inflammation in Alzheimer's disease.** *Mol. Mech. Neurodegene. Dis.* V. 1, p. 87-110, 2001.
- FORLENZA, O. V., CARAMELLI, P. **Neuropsiquiatria geriátrica.** Editora Atheneu, São Paulo, p.119-128, 2000.
- FRANCIS, P.T., PALMER, A.M., SNAPE, M., WILCOCK, G.K.. **The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress.** *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, v.66, p.137-147, 1999.
- FRANCIS, P.T., SIMS, N.R., PROCTER, A.W., BOWEN, D.M. **Cortical pyramidal neurone loss may cause glutamatergic hypoactivity and cognitive impairment in Alzheimer's disease: investigative and therapeutic perspectives.** *J. Neurochem.*, v.60, p.1589-1604, 1993.
- FRASE, M. **Memory clinics and memory training.** In: ARIE, T. (ed.). *Recent advances in psychogeriatrics.* London:Churchill Livingstone, p.105-115, 1992.
- HARDY, J., SELKOE,D.J. **The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics.** *Science* v. 297, p. 353-356, 2002.
- KAPLAN, Harold I., SADOCK, Benjamin J; GREBB, Jack A. **Compendio de psiquiatria Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica.** 7.ed. Porto Alegre, RS:Artmed, 1997.
- KNOPMAN, D. **Pharmacotherapy for Alzheimer's Disease.** *Clin. Neuropharmacol.*, v. 26, n. 2, p. 93-101, 2002.
- LOVESTONE, S, REYNOLDS, H., LATIMER, D. **Alzheimer's disease-like phosphopilation of the microtubule-associated protein tau by glycogen syntahse kinase-3 in transfected mammalian cells.** *Curr. Biol.*, v.4, p.1077-1086, 1994.
- McKHANN, G., DRACHMAN, D., FOLSTEISN, M. **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA workgroup under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease.** *Neurology*, v.34, p.939-944, 1984.
- MULNARD, R.A. **Estrogen as a treatment for Alzheimer disease.** *JAMA* v. 284, p. 307-308, 2000.

- NASLUND, J., HAROUTUNIAN, V., MOHS, R., DAVIS, K.L., DAVIES, P., GREENGARD, P., BUXBAUM, J.D. **Correlation between elevated levels of amyloid beta-peptide in the brain and cognitive decline.** *JAMA* v. 283, p. 1571-1577, 2000.
- OLIVEIRA, P. O., GESTRICH, L.G., FREITAS, F., WENDER, M.C.O. **Terapia de reposição estrogênica e prevenção da demência do tipo Alzheimer: revisão.** *Revista da Associação Médica do Rio Grande do Sul (AMRIGS)*, Porto Alegre, v. 43, n. 3, 4, p. 194-197, 1999.
- PALMER, A.M. **Neurochemical studies of Alzheimer's disease.** *Neurodegeneration* v. 5, p. 381-391, 1996.
- PALMER, A.M. **Pharmacotherapy for Alzheimer's disease: progress and prospects.** *Trends in Pharmacological Sciences*, v. 23 (9), p.426-433, 2002.
- PLISKIN, N.H., CUNNINGHAM, J.M., WALL, J.R., CASSISI, J.E. **Cognitive rehabilitation for cerebrovascular accidents and Alzheimer's disease.** In: CORRIGAN, P.W., YUDOVSKY, S.C. (eds.). *Cognitive rehabilitation for neuropsychiatric disorders*. Washington, DC, American Psychiatric Press, p.193-222, 1996.
- RABER, J. **Androgens, apoE, and Alzheimer's disease.** *Sci. Aging Knowledge Environ.* v. 17, p.2, 2004.
- RAMOS, L.R., MONTANO, M.B. **Doença de Alzheimer.** *Rev. Bras. Med.*, v.58, p.33-39, 2001.
- RASOOL, C.G., SVENDSEN, C.N., SELKOE, D.J. **Neurofibrillary degeneration of cholinergic and oncholinergic neurons of the basal forebrain in Alzheimer's disease.** *Ann. Neurol.*, v.20, p.482-488, 1986.
- RITCHIE, K., KILDIA, D. I. **Senile dementia "age-related" or "ageing-related"? – evidence from meta analysis of dementia prevalence in the oldest old.** *Lancet*, v. 346, p. 931-934, 1995.
- SCHENK, D., GAMES, D., SEUBERT, P. **Potential treatments opportunities for Alzheimer's through inhibition of secretases and Abeta immunization.** *J. Mol. Neurosci.*, v. 17, p.259-267, 2001
- SCHRÖEDER, H, WEVERS, A. **Nicotine acetylcholine receptors in Alzheimer's disease.** *Alzheimer's Dis. Rev.*, v. 3, p. 20-27, 1998.
- VAISMAN, H. ALMEIDA, O.P. **Abordagens psicoterápicas para idosos demenciados.** IN: FORTALENZA, O., ALMEIDA, O.P. (eds.). *Depressão e demência no idoso*. São Paulo, Lemos, p. 167-192, 1997.
- WEGGEN, S., ERIKSEN, J.L., DAS, P., SAGI, S.A., WANG, R., PIETRZIK, C.U., FINDLAY, K.A., SMITH, T.E., MURPHY, M.P., BULTER, T., KANG, D.E., MARQUEZ-STERLING, N., GOLDE, T.E., KOO, E.H. **A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity.** *Nature* v. 414, p. 212-216, 2001.
- WHITEHOUSE, P.J., PRICE, D.L., STRUBLE, R.G. **Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain.** *Science* v. 215, p. 1237-1239, 1982.