

ASPECTOS NEUROQUÍMICOS DA DOENÇA DE ALZHEIMER

RITA ALMEIDA, MANUEL GONÇALVES

Serviço de Neurologia. Hospital de Santo António dos Capuchos. Lisboa

RESUMO

A Doença de Alzheimer é uma das doenças neurodegenerativas progressivas mais graves, sendo frequente na população idosa. É responsável por um número significativo de casos de demência senil. Trata-se de um problema de saúde pública da maior importância, se tivermos em conta a tendência actual para o aumento significativo da longevidade da população mundial. Este artigo tem por objectivo rever as características neuroquímicas e histopatológicas da Doença de Alzheimer, bem como os mais recentes avanços terapêuticos nesta área.

SUMMARY

Neurochemical Aspects of Alzheimer's Disease

Alzheimer's Disease is one of the most severe and most common progressive neurodegenerative diseases of ageing. It accounts for a significant number of cases of senile dementia. It is a major health problem, considering the current increase in the geriatric population all over the world. The purpose of this article is to review the neurochemical and histopathological aspects of Alzheimer's disease as well as the most recent therapeutical advances in this area.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer é a doença neurodegenerativa mais frequente na população idosa. Foi descrita pela primeira vez pelo psiquiatra e neuroanatomista Alois Alzheimer (1907) numa doente que apresentava um quadro neurológico crónico, caracterizado essencialmente por perda de memória e alterações das funções da linguagem. No seu artigo original Alzheimer concluiu tratar-se duma doença peculiar, cuja individualização apenas seria possível com a subsequente observação histológica cerebral^{1,2}.

Actualmente a Doença de Alzheimer é responsável por cerca de 2/3 dos casos de demência senil, embora fosse considerada durante várias décadas uma forma de demência pré-senil. Esta dicotomia com base na idade de início da doença não tem, para alguns autores, razão de ser, pois consideram tratar-se de diferentes formas de uma mesma entidade nosológica³⁻⁵. No entanto, para outros, a Doença de Alzheimer deve ser subdividida nos tipos de início precoce (menos de 65 anos) e de início tardio (mais de 65 anos). Segundo estes últimos autores, estes dois tipos constituiriam formas heterogéneas da doença na sua origem, evolução e prognóstico. A Doença de Alzheimer de início precoce seria uma forma mais grave, com uma evolução mais rápida e pior prognóstico⁴⁻⁶.

Clinicamente, a Doença de Alzheimer caracteriza-se essencialmente pelo compromisso das funções corticais, sobretudo da memória e da linguagem, associado a uma deterioração progressiva do intelecto e da personalidade.

Os critérios clínicos associados aos critérios histopatológicos (in vivo ou postmortem) permitem classificar a Doença de Alzheimer em três tipos: Provável, Possível e Definitiva⁶⁻⁸:

Doença de Alzheimer Provável

- * Síndrome demencial
- * Défices em pelo menos 2 áreas cognitivas
- * Deterioração progressiva
- * Estado de consciência normal
- * Idade de início: 40 - 90 anos
- * Ausência de doenças sistémicas

Doença de Alzheimer Possível

- Este diagnóstico pode ser feito quando em presença de:
- * Características atípicas
 - * Doença sistémica (não considerada como causa de demência)
 - * Um único défice cognitivo progressivo

Doença de Alzheimer Definitiva

- * Critérios clínicos para Doença de Alzheimer Provável
- * Critérios histopatológicos da doença.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

A Doença de Alzheimer caracteriza-se pela presença de entrançados neurofibrilares, de placas senis (ou neuríticas) e ainda por uma grave perda neuronal. Estudos postmortem de imunohistoquímica e microscopia electrónica têm revelado que as áreas cerebrais mais afectadas por estas alterações são as do córtex de associação e o hipocampo, com relativa preservação do córtex primário motor, auditivo, sensitivo e visual^{3,9,10}. Este facto poderá explicar o compromisso precoce da memória recente (hipocampo) e a conservação, pelo menos nas fases iniciais, da marcha e das capacidades motoras e visuais.

A perda neuronal é extensa e heterogénea, variando, em termos densitométricos, nas diferentes áreas cerebrais e de doente para doente. Assim, as principais perdas ocorrem no córtex de associação, no hipocampo, no córtex entorinal, na amígdala, no bulbo e no córtex olfactivo, bem como em alguns grupos de células subcorticais, em particular no núcleo basal de Meynert, no locus coeruleus, hipotálamo lateral e formação reticular paramediana^{3,9}. Em cada uma destas áreas existem, por sua vez, neurónios particularmente vulneráveis. É o caso, por exemplo, das grandes células piramidais do córtex de associação e, a nível subcortical, dos neurónios que se projectam no córtex cerebral e no hipocampo, com origem no tronco cerebral (células colinérgicas, serotoninérgicas e noradrenérgicas).

Parece existir igualmente uma importante perda sináptica (em termos numéricos), sobretudo evidente a nível do córtex temporal superior, do córtex frontal e do córtex parietal inferior, associada a um aumento da restante área sináptica total, com um objectivo de natureza provavelmente compensatória^{11,12}. Esta constatação implica, em termos neuroquímicos, e como mais adiante se aludirá, o envolvimento de pelo menos três sistemas de neurotransmissores: colinérgico, serotoninérgico e noradrenérgico.

Para além da perda neuronal e sináptica existem ainda os considerados marcos histopatológicos da Doença de Alzheimer: os entrançados neurofibrilares e as placas senis. São visíveis com a ajuda da microscopia óptica (corantes argirófilos) e da microscopia electrónica, tendo sido possível, com esta última, determinar a sua constituição^{2,3,13}.

Os entrançados neurofibrilares são formados por estruturas proteicas filamentosas, com uma disposição de tipo helicoidal. O seu principal componente é a proteína tau (um constituinte do cérebro normal) que aqui se apresenta fosforilada de forma anormal e/ou em excesso. Esta anomalia da proteína tau será responsável por um deficiente funcionamento do citoesqueleto neuronal, comprometendo a sua viabilidade^{13,14}. A proteína tau poderá assim constituir um bom marcador biológico da doença de Alzheimer.

As placas senis, por seu lado, têm na sua constituição um centro de substância amiloide, rodeado por agregados de terminações neuronais (axonais e dendríticas) degeneradas^{2,3,14,15}. Podem ser encontradas, em pequeno número, em cérebros doutras espécies, enquanto que os entrançados neurofibrilares estão unicamente presentes

no cérebro humano, no processo de envelhecimento fisiológico e/ou patológico.

As placas senis e os entrançados neurofibrilares são particularmente abundantes na região temporoparietal e no hipocampo, sendo a gravidade da Doença de Alzheimer considerada, até há bem pouco tempo, directamente proporcional ao seu número. Alguns autores têm, no entanto, posto em causa este conceito. Assim, parece não existir uma correlação fidedigna e linear quer entre a presença das placas senis e a perda sináptica (objectivamente determinada através de estudos postmortem com cérebros humanos) quer com os défices cognitivos apresentados pelo doente (valorizados pelo seu desempenho nos testes neuropsicológicos). A tendência actual é a de considerar que a perda sináptica é o dado que melhor se correlaciona com a gravidade da doença^{11,12}.

Beta-Amiloide

O β -amiloide (ou proteína A₄, A₄ ou amiloide A₄) é uma proteína de natureza fibrilar e de localização extracelular. Na Doença de Alzheimer o principal componente do amiloide é a proteína β -amiloide que se deposita a nível cerebral e na parede dos vasos meníngeos. É diferente, na sua constituição, do β -amiloide encontrado nas amiloidoses sistémicas.

A proteína β -amiloide é um peptídeo com 42-43 aminoácidos¹⁵⁻¹⁸, cuja configuração em hélice beta lhe confere uma propriedade óptica particular: a birrefringência quando corada pelo vermelho do Congo. Deriva dum precursor proteico de maiores dimensões, denominado Proteína Precursora do Amiloide (PPA), codificado por um gene localizado no cromossoma 21. Esta proteína seria um produto de clivagem anormal da PPA altamente insolúvel¹⁶⁻²⁰.

Ao amiloide tem sido atribuído o papel primordial na etiopatogenia da Doença de Alzheimer. Esse papel, no entanto, tem vindo a ser cada vez mais questionado, à luz dos conhecimentos actuais. Sabe-se, por exemplo, que no processo de envelhecimento fisiológico também se encontram placas senis e depósitos de β -amiloide, bem como uma perda neuronal igualmente selectiva. Por outro lado, o gene para a PPA é expresso em todos os tipos celulares, sendo normalmente libertado em locais de lesão corporal, parecendo possuir uma actividade semelhante à dos factores de crescimento. Este precursor proteico possui uma função importante na preservação das conexões neuronais e, possivelmente, também na manutenção do crescimento e sobrevivência neuronais^{16,21}. O facto de se terem encontrado depósitos locais de β -amiloide no cérebro humano após traumatismos crânioencefálicos sugere ainda uma função de regeneração e até mesmo protectora, a nível cerebral, de tipo inespecífico²².

Estes dados, na sua globalidade, levantaram a hipótese da Doença de Alzheimer poder corresponder, eventualmente, a uma forma acelerada de envelhecimento cerebral, por falência dos mecanismos neuroprotectores. Uma anomalia na expressão genética da PPA poderia assim diminuir as hipóteses de sobrevivência celular, o que resultaria num risco acrescido para o desenvolvimento desta doença¹⁶. Esta hipótese inicial poderia explicar o aparecimento das formas esporádicas da Doença de Alzheimer, que constitu-

em a grande maioria dos casos. No entanto, à data presente, é difícil fazer a distinção entre as alterações neurodegenerativas próprias do envelhecimento dito fisiológico (ou bem sucedido) e o patológico, como é o caso da Doença de Alzheimer. Foram encontradas recentemente importantes diferenças entre estes dois tipos de situações, nomeadamente a nível dos padrões regionais de perda neuronal²³. Destas diferenças a mais significativa foi detectada a nível da área CA₁ do hipocampo (West MJ *et al*, 1994)²³. Nesta área do hipocampo foi encontrado, nos doentes com Doença de Alzheimer, um padrão de perda neuronal qualitativa e quantitativamente diferente da observada num grupo controlo da mesma idade. Estes dados sugerem fortemente que a Doença de Alzheimer não é uma consequência inevitável dum processo de envelhecimento acelerado, mas sim uma doença específica, cuja etiopatogenia está ainda longe de ser bem compreendida.

Tal como outras demências de tipo degenerativo, a Doença de Alzheimer pode também surgir como uma doença hereditária, de transmissão autossómica dominante^{24,25}. Efectivamente estão descritos vários casos familiares, e um pequeno número destes está associado a mutações na transcrição do gene da PPA. Estas mutações poderão ser responsáveis pela expressão exagerada ou por um funcionamento aberrante do gene da PPA, diminuindo as capacidades de adaptação e sobrevivência neuronais²⁵.

A elevada incidência de demência nos doentes com Síndrome de Down (Trissomia 21) poderá ser explicada pela presença do gene da PPA no cromossoma 21, cuja expressão seria anómala e, sobretudo, em excesso^{3,21,24}.

Apolipoproteína E

A apolipoproteína E (apoE) é uma proteína lipofílica cujo gene é de natureza polimórfica. As três isoformas mais frequentes desta lipoproteína são a E₂, E₃ e a E₄, diferindo na sua constituição em apenas 1 a 2 resíduos de aminoácidos.

A apoE parece estar associada aos entrançados neurofibrilares e aos depósitos de proteína β-amiloide nas placas senis da Doença de Alzheimer. Estudos recentes de genética molecular (Nabantoglu J *et al*; 1994) revelaram existir uma frequência aumentada do alelo E₄ da apoE na Doença de Alzheimer esporádica e/ou familiar (de início tardio)²⁶. Esta provável associação da Doença de Alzheimer com o alelo E₄ do gene da apoE sugere um papel importante desta última na patogénese da doença. Constatou-se, por exemplo, existir uma correlação directamente proporcional entre a idade de início da doença e o número de cópias do alelo E₄. Os homocigotas para o alelo E₄ teriam a doença com o início mais precoce.

A descoberta desta associação entre a apoE e a Doença de Alzheimer poderá vir a ser utilizada num futuro próximo como um marcador preditivo da doença e da sua gravidade, identificando os indivíduos com maior risco.

NEUROTRANSMISSORES

A determinação das alterações neuroquímicas da Doença de Alzheimer foi inicialmente apenas possível através do estudo de células cerebrais humanas (inacti-

vas) obtidas postmortem, limitando-se ao doseamento enzimático e dos receptores neuronais. Actualmente já é possível obter células cerebrais humanas preparadas e congeladas de modo a se manterem funcionalmente activas. Por outro lado, também se têm efectuado estudos com células do sangue periférico (glóbulos vermelhos e linfócitos) bem como fibroblastos cutâneos. Estas células podem ser usadas como modelo para o estudo dos processos de neurotransmissão^{3,14}.

O advento da Tomografia de Emissão de Positrões (TEP) veio igualmente possibilitar o estudo *in vivo* do funcionamento metabólico cerebral.

Em conjunto, estes progressos têm permitido estudar as propriedades funcionais dos vários sistemas de neurotransmissores que os dados histopatológicos sugerem estar alterados²⁷. Até à data presente todos os dados apontam para deficiências a nível de múltiplos neurotransmissores, sobretudo da acetilcolina, noradrenalina e serotonina.

A deficiência colinérgica

Em 1976 três grupos de estudo independentes descobriram, em Inglaterra, que os níveis da enzima responsável pela síntese de acetilcolina, a colina-acetiltransferase, estavam significativamente diminuídos a nível do córtex cerebral e no hipocampo do cérebro de doentes com Doença de Alzheimer. Este dado foi posteriormente confirmado por muitos outros grupos de estudo, tornando-se a descoberta desta deficiência colinérgica um ponto de viragem na pesquisa desta forma particular de demência^{3,8,13,15,28}.

A redução dos níveis de actividade da colina-acetiltransferase varia entre 50-90%, comparativamente a um grupo controlo da mesma idade. Também se detectou uma diminuição da actividade da acetilcolinesterase, embora não tão significativa. Os estudos com linfócitos e a investigação efectuada com TEP (de recaptção neuronal) apontam ainda para uma diminuição marcada dos receptores colinérgicos, (muscarínicos e nicotínicos) na Doença de Alzheimer.

É possível determinar *in vitro* a síntese e libertação de acetilcolina nas células cerebrais. Também aqui se verifica uma diminuição da libertação deste neurotransmissor no tecido cerebral, comparativamente com casos controlo da mesma idade ou com células pertencentes a doentes com outros tipos de demência.

Outros sistemas de neurotransmissores

A perda celular a nível do locus coeruleus e da rafe dorsal aponta claramente para um envolvimento concomitante dos sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos^{28,29}.

No que respeita aos níveis de dopamina, apenas se detectaram pequenas diminuições deste neurotransmissor, dado perfeitamente compatível com a normalidade da substância nigra nos cérebros com Doença de Alzheimer, contrariamente ao que sucede na Doença de Parkinson.

Foram igualmente detectadas alterações nos níveis de aminoácidos cerebrais, quer excitatórios (glutamato e aspartato) quer inibitórios (GABA). Assim, os níveis do GABA também se encontram diminuídos, devido à perda das células gabaérgicas. A maior parte das grandes células piramidais do córtex de associação e do hipocampo

são glutaminérgicas. Sendo estes os grupos celulares preferencialmente afectados nesta doença, é de esperar uma significativa diminuição dos níveis séricos dos aminoácidos excitatórios, o que de facto acontece^{3,9}.

A somatostatina e a hormona libertadora da corticotropina (CRH) também estão diminuídas no cérebro (sobretudo no hipocampo e no neocórtex) e no líquor dos doentes com Doença de Alzheimer.

Todas estas alterações nos sistemas de neurotransmissores parecem ser heterogéneas, ou seja, são possíveis vários fenótipos neuroquímicos, o que certamente dificultará uma eventual estratégia terapêutica destinada a ultrapassá-las^{28,29}.

Líquido Céfaló-Raquidiano

Para além das alterações nos níveis de diversos neurotransmissores clássicos, existe igualmente uma diminuição dos níveis de somatostatina e de CRH no líquor destes doentes.

No que respeita às imunoglobulinas, parece existir uma síntese intratecal de IgG e sobretudo de IgM (Blennow et al, 1988)³. Esta síntese não aparenta relacionar-se com o sexo, idade ou gravidade da doença, nem mesmo com a lesão da barreira hematoencefálica. Estes dados poderão ser interpretados como um indicador de disfunção imunológica primária ou secundária ao processo de degeneração neuronal³⁰.

Em doentes com formas hereditárias da Doença de Alzheimer associadas a mutações pontuais do gene da PPA, foram detectados no líquor níveis baixos do precursor do amiloide. Esta diminuição parece estar directamente ligada à formação de placas senis e à deposição do β -amiloide e poderá ser um bom marcador da doença³¹.

A HOMEOSTASE DO CÁLCIO

O cálcio é fundamental para o controle da plasticidade e desenvolvimento neuronais. A transmissão sináptica e a adesão neuronal são mecanismos cálcio-dependentes. A homeostase deste ião depende, em parte, do funcionamento dos canais de cálcio membranários, que controlam a sua entrada para as células.

Com o envelhecimento neuronal de tipo fisiológico existe uma perturbação dos mecanismos responsáveis pela manutenção dessa homeostase, havendo um aumento do influxo intracelular de cálcio. Estas alterações poderão ser responsáveis por lesões a nível celular, de carácter irreversível ou até mesmo letal^{3,32}.

Na Doença de Alzheimer a perturbação da homeostase do cálcio parece assumir uma maior gravidade, originando um processo acelerado e incontrolável de morte celular. Estas observações foram constatadas através do estudo com TEP, utilizando um bloqueador dos canais de cálcio (nimodipina), que permitiu determinar o movimento deste ião a nível das membranas neuronais^{32,33}.

METABOLISMO ENERGÉTICO

A TEP tem um papel extremamente importante na detecção de anomalias (sobretudo precoces) do metabo-

lismo energético da Doença de Alzheimer, o que tem permitido fazer o diagnóstico diferencial das várias síndromes demenciais.

Uma das mais importantes e precoces alterações do metabolismo energético nesta doença reside numa diminuição significativa da utilização celular da glicose cerebral, em particular a nível da região temporoparietal. Por outro lado, ocorrem alterações no fluxo sanguíneo cerebral e no consumo de O₂ apenas nas fases finais da Doença de Alzheimer, sendo mais notórias nas formas de início tardio³⁴⁻³⁶.

Todas estas alterações podem, segundo alguns autores, reflectir apenas uma diminuição da actividade cerebral, ao invés duma falência metabólica celular.

Estudos de tipo longitudinal têm demonstrado que os défices de memória tão importantes na Doença de Alzheimer parecem preceder as alterações detectadas na TEP, ao contrário do que acontece com o compromisso das funções da linguagem e das capacidades visuoespaciais, de aparecimento posterior.³⁴

TERAPÊUTICA

Porque se trata duma doença com um grande impacto em termos demográficos e sociais, é urgente encontrar uma terapêutica capaz de alterar a progressão ou até mesmo reverter algumas das alterações metabólicas e estruturais celulares anteriormente descritas. A terapêutica apenas sintomática já há muito provou ser insuficiente e frustrante.

Tendo em conta o perfil neuroquímico e histopatológico da Doença de Alzheimer, várias tentativas terapêuticas têm sido efectuadas, algumas das quais descrevemos em seguida³⁷⁻³⁹.

A) Terapêutica de substituição de neurotransmissores

Este tipo de terapêutica pretende repor as funções neurotransmissoras deficitárias.

Vários foram os ensaios terapêuticos com precursores da acetilcolina (por exemplo: colina e lecitina) numa tentativa de ultrapassar a deficiência colinérgica laboratorialmente comprovada. Com o mesmo objectivo foram ensaiados fármacos com um efeito estimulador (agonistas) dos receptores da acetilcolina, como é o caso da arecolina. Os resultados destes ensaios foram desapontadores, quer pela não obtenção duma melhoria clínica, quer pelo aparecimento de efeitos tóxicos.

Recentemente foram lançados dois fármacos cuja acção reside na inibição da acetilcolinesterase: a tacrina e a velnacrina. São inibidores enzimáticos reversíveis de tipo não-competitivo. Actuam como agonistas parciais dos receptores muscarínicos, bloqueando a recaptação de acetilcolina. São muito lipossolúveis, motivo pelo qual atingem concentrações elevadas a nível cerebral. Estão descritos efeitos secundários, nomeadamente hepatotóxicos, sobretudo com a tacrina, obrigando à realização de provas de função hepática semanais, pelo menos numa fase inicial do tratamento. A velnacrina é o principal metabolito da tacrina, parecendo ser menos hepatotóxica, segundo apontam estudos clínicos a decorrer com ambas⁴⁰⁻⁴⁴.

O benefício destes fármacos parece ser pequeno, embora significativo. No entanto, continuamos a aguardar resultados mais concretos dos estudos a decorrer, nomeadamente no que respeita à sua eficácia.

B) Compostos nootrópicos

São compostos cuja eficácia terapêutica neste campo não foi ainda definitivamente comprovada e dos quais o piracetam (análogo do GABA) é o protótipo.

C) Estabilizadores da membrana neuronal

Alterações da morfologia e conseqüentemente do funcionamento das membranas neuronais podem assumir um papel preponderante no agravamento dos défices cognitivos na Doença de Alzheimer.

Estas alterações parecem também atingir sistemas celulares extra Sistema Nervoso Central. Assim, foi detectado a nível plaquetário um aumento da fluidez das membranas, aparentemente relacionado com uma acumulação de material semelhante ao retículo endoplasmático liso no seu compartimento interno (Zubenko GS *et al*, 1988)⁴⁵.

A estabilização das membranas lesadas seria pois, com base nesta premissa, importante, no sentido de evitar a progressão dos referidos défices.

A fosfatidilserina é um fosfolípido que, em circunstâncias normais, faz parte da constituição da membrana neuronal. Têm sido efectuados ensaios clínicos com este fosfolípido, prescrito numa dose de 200 mg 2x/dia, durante um período de 6 meses. Os resultados obtidos apontam para uma melhoria clínica subjectiva e objectivamente comprovada por meio de testes neuropsicológicos e pela TEP (estudo do metabolismo energético) dos défices cognitivos. Parece tratar-se dum benefício a curto prazo, considerado, no entanto, significativo⁴⁶.

D) Bloqueadores dos canais de cálcio

A nimodipina tem sido prescrita nalguns casos de Doença de Alzheimer. No entanto, à data presente, parece estar mais indicada para os doentes com síndromes demenciais de causa vascular e/ou nos doentes infectados pelo VIH 1, nos quais o compromisso cognitivo é muito frequente, se não mesmo invariável³.

E) Neuropéptidos

Tem sido tentada a reposição dos níveis de somatostatina bem como a prescrição de ACTH, TRH e vasopressina, péptidos aparentemente necessários para manter os níveis de acetilcolina e a actividade catecolaminérgica dentro da normalidade^{34,37,38}.

F) Inibidores da enzima conversora da angiotensina

O captopril parece exercer efeitos benéficos no processo de consolidação da memória, desconhecendo-se o mecanismo responsável por tal benefício (Sudilovsky *et al*, 1988)^{3,4}.

Quanto à terapêutica dos casos hereditários da Doença de Alzheimer, a esperança reside nos avanços da genética molecular, no sentido de se conseguir controlar a expressão anómala do gene da PPA, já identificado e clonado¹⁸.

COMENTÁRIOS FINAIS

A Doença de Alzheimer é, actualmente, um problema de saúde pública extremamente importante. Não só representa a doença neurodegenerativa mais grave e mais frequente da população idosa como também é uma das principais causas de morte nessa faixa etária. À proteína β -amilóide caberá certamente um papel importante na génese de, pelo menos, algumas formas desta doença.

Urgente é, sem dúvida, uma terapêutica capaz de, se não curar, pelo menos impedir a progressão da deterioração cognitiva, de características irreversíveis, e a evolução inexorável desta doença ainda tão misteriosa.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao colega Armando Sena a revisão e os valiosos conselhos para a valorização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. ALZHEIMER A: Uber Eine Eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr* 1907; 64: 146-48
2. ALZHEIMER A: Uber Eigenartige Krankheitsfalle des Spateren Alters. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1911, 4: 356.
3. KATZMAN R, THAL JL: Molecular, Cellular and Medical Aspects. In Stegel G, Agranoff B, Albers RW, editors, *Basic Neurochemistry*, 1989, 4th edition, Raven Press
4. BERGENER M, REISBERG B: Diagnosis and treatment of Senile Dementia. *Psic Geriatr* 1989; 35: 3-13
5. WILCOCK G: Alzheimer's Disease. In: Swash M, Oxbury J; *Clinical Neurology*; 1991, 1th edition, Churchill Livingstone, Vol 1, Sec 3: 120-131
6. McKHAN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M *et al*: Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurol* 1984; 34: 939-44
7. ADAMS RD, VICTOR M: Degenerative Diseases Of The Nervous System. In: *Principles of Neurology* 1992; 5th edition, McGraw-Hill Inc, Cap 42: 959-66.
8. ROSSOR M: Alzheimer's Disease. *BMJ* 1993; Sept, vol 307: 779-82
9. FRANCIS PT, SIMS NR, PROCTER AW, BOWEN DM: Cortical pyramidal neurone loss may cause glutamatergic hypoactivity and cognitive impairment in Alzheimer's Disease. *J Neurochem* May; 1589-1604
10. HYMAN BT, VAN HOESEN GW, DAMÁSIO AR, BARNES CL: Alzheimer's Disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation. *Science* 1984; 225: 1168-70
11. SCHEFF SW, PRICE DA: Synapse Loss in the Temporal Lobe in Alzheimer's Disease. *Ann Neurol* 1993; 33: 190-99
12. TERRY RD, MASLIAH E, SALMON DP *et al*: Physical Basis of Cognitive Alterations in Alzheimer's Disease: Synaptic Loss is the Major Correlate of Cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991; 30: 572-80
13. ROSSOR M: Alzheimer and Prion Diseases: Neurogenetics; lecture; Queen Square, London 1993
14. MURPHY M: The Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Clinical Prospects. *Lancet*, 1992; Dec: 1512-5
15. FRANCIS PT, PANGALOS MN, STEPHENS PH *et al*: Antemortem measurements of neurotransmission: possible implications for therapy of Alzheimer's Disease and Depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1993; Jan 80-4
16. REGLAND B, GOTTFRIES GC: The role of amyloid beta-protein in Alzheimer's disease. *Lancet* 1992; Aug: 467-69
17. HARDY J, ALLSOP D: Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's Disease. *Trends Pharm Sci* 1991; 12: 383-88
18. SELKOE DJ: Amyloid protein and Alzheimer's Disease. *Sci Am*, 1991; Nov: 40-7
19. ROBERTSON M: Alzheimer's Disease and amyloid. *Nature* 1992; 356: 103

20. SENA A: Bioquímica do envelhecimento cerebral: factos, hipóteses e mitos. *Geriatrics* 1992; 45: 5-14
21. ROBAKIS KN, ANDERSON PJ, REFOLO ML, WALLACE W: Expression of the Alzheimer Amyloid Precursor in Brain Tissue and Effects of NGF and EGF on its metabolism. *Clin Neuroph* vol 14: S15-23
22. ROBERTS GN, GENTLEMAN SM, LYNCH A, GRAHAM DI: Beta-A4 Amyloid protein deposition in brain after head trauma. *Lancet* 1991; 422-23
23. WEST MJ, COLEMAN PD, DOROTHY GF, TRONCOSO JC: Differences in the Pattern of Hippocampal Neuronal Loss in Normal Ageing and Alzheimer's Disease. *Lancet* 1994; 344: 769-72
24. MULLAN M: Familial Alzheimer's Disease: Second Gene Locus Located. *BMJ* 1992; 305:1108
25. PETER H et al: The Genetic Defect Causing Familial Alzheimer's Disease Maps on Chromosome 21. *Science* 1987; Feb: 885-90
26. NALBANTOGLU J, GILFIN BM, BERTRAND P et al : Predictive Value of Apolipoprotein E Genotyping in Alzheimer's Disease: results of an autopsy series and an analysis of several combined studies. *Ann Neurol* 1994; 36: 889-95
27. WHITEHOUSE PJ: Alzheimer's Disease: relationship of cognition and behaviour to neurochemistry. *Int Psychogeriatr* 1992; sup 1: 71-8
28. HOYER S: Intermediary metabolism in AD/SDAT and its relation to molecular events. *Prog Neuro Psychophar Biol Psychiat*; 1993; Mar: 199-228
29. WEINER MF: Advances in clinical research in Alzheimer's disease. *Compr Ther* 1991; Aug: 9-13
30. BLENNOW K, WALLIN A, FREDMAN P et al: Intrathecal synthesis of Immunoglobulins in patients with Alzheimer's Disease; *Eur Neuropsychopharmacol* 1990; Nov: 79-81
31. FARLOW M, GHETTI B et al: Low cerebral-fluid concentrations of soluble amyloid beta-protein precursor in hereditary Alzheimer's Disease. *Lancet* 1992; Aug: 453-54
32. GELIGINS AC, GRAAF PJ, LOPES da SILVA FH, GISPEN WH: Future health care applications resulting from progress in the neurosciences. The significance of neuronal plasticity research; *Health Policy*; 1987; 8: 265-76
33. NOWYCKY MC, FOX AP, TSIEN RW: Three types of neuronal calcium channel with different agonist sensitivity. *Nature* 1985; 440-43
34. HOYER S: Abnormalities of glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Ann N Y Sci* 1991; vol 640: 53-8
35. HOYER S: Oxidative energy metabolism in Alzheimer brain. Studies in early-onset and late-onset cases, *Mol Chem Neuropathol* 1992; Jun: 207-24
36. HOYER S: Brain oxidative energy and related metabolism, neuronal stress and Alzheimer's Disease: a speculative synthesis. *J Geriatr Psych Neurol* 1993; Jan-Mar: 3-13
37. DAVIES P: Therapy for Alzheimer's Disease: choosing a target. *Clin Neuropharm* 1991; vol 14: 524-33
38. GOTTFRIES CG: Alzheimer's Disease. Review of treatment strategies. *Acta Neurol Scand* 1992; vol 139: 63-8
39. LARRAT EP: Update on the treatment of Alzheimer's Disease. *Am Pharm* 1992; vol 9: 59-67
40. EAGGER SA et al : Parallel group analysis of the effects of tacrine versus placebo in Alzheimer's Disease. *Dementia* 1991; Jul-Aug: 207-11
41. MUNDELL I: Is Tacrine worth the price? *Drugs* 1993; Oct: 3-5
42. WALDHOLZ M: Forest labs says Alzheimer's drug shows promise. *Wall Street Journal*; *Drugs*; 1992; Nov 25:12
43. FARLOW M, GRACON SI, HERSHEY LA et al : A controlled trial of Tacrine in Alzheimer's Disease. *Jama* 1992; 268: 2523-8
44. DAVIS KL, THALL ER, DAVIS CS et al : A double-blind placebo-controlled multicenter study of Tacrine for Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1253-9
45. ZUBENKO GS, BRENNER RP, TEPLY I: Electroencephalographic Correlates of Increased Platelet Membrane Fluidity in Alzheimer's Disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 1009-1013
46. HEISS DW, KESSLER J, MIELKE R et al : Long-Term Effects of Phosphatidylserine, Pyrinitol and Cognitive Training in Alzheimer's Disease. *Dementia* 1994; 5: 88-98.