

AVALIAÇÃO DE NOVAS MODALIDADES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Vitória Maria Maciel Farias Silva¹ Juliana dos Santos Rodrigues¹ Alisson Magno Gomes
Oliveira¹ Karen Loraine Macena Santos¹ Juliana Meira de Vasconcelos Xavier²

Faculdade Maurício de Nasaú-FMN-Campina Grande, PB-vitoria-maciel95@hotmail.com

Resumo: A doença de Alzheimer é uma patologia neuro degenerativa frequentemente associada ao idoso, cujas manifestações cognitivas (memória, orientação, atenção e linguagem) e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva. O proposto trabalho tem por objetivo investigar novas modalidades terapêuticas destinadas ao tratamento da Alzheimer, melhorando assim a qualidade de vida dos portadores. A pesquisa desenvolvida utilizou-se de uma revisão integrativa de caráter quantitativo e exploratório, compreendendo o período de Janeiro 2000 a Dezembro de 2016. Indexados na base de dados: SCIELO, PUBMED, GOOGLE ACADÊMICO, DATASUS e IBGE. Baseado na avaliação da temática abordada é possível estabelecer de modo geral novas modalidades terapêuticas, incluídos medicamentos e vacinas com a utilização de anticorpos monoclonais buscando atuação em lugares específicos do cérebro. Contudo dentre esses aspectos podemos relevar com grande importância os estudos que estão em avanço, levando em consideração os fracassos obtidos nos primeiros ensaios, compreendendo que pesquisadores buscam cada vez mais o melhoramento destas modalidades terapêuticas.

Palavras-Chave: Alzheimer, modalidades terapêuticas, Anticorpos monoclonais

INTRODUÇÃO:

A doença de Alzheimer é uma patologia neuro degenerativa frequentemente associada a idoso, cujas manifestações cognitivas (memória, orientação, atenção e linguagem) e neuropsiquiátricas resultam em uma deficiência progressiva. É caracterizada histopatologicamente pela perda maciça da sináptica gerando assim uma morte de neurônios que são

observadas nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral (SERENIKI; VITAL, 2008).

Todavia, não se sabe ainda por que a patologia ocorre, mas já são conhecidas algumas lesões cerebrais características dessa doença. As duas principais alterações que se apresentam são as placas senis decorrentes do depósito de proteína beta-

amiloide, anormalmente produzida, e os emaranhados neurofibrilares, frutos da hiperfosforilação da proteína *Tau*. Em consequência dessas alterações são avaliadas a redução do número de células nervosas (neurônios) e das ligações entre elas (sinapses), com redução progressiva do volume cerebral. O maior fator de risco para o mal de Alzheimer é a idade avançada onde as chances de desenvolvimento da doença após os 65anos dobra, fazendo com que 40% das pessoas acima de 85 anos tenham a doença. Raramente, o mal de Alzheimer surge antes dos 60 anos de idade. (ABRAZ, 2013 apud PINHEIRO, 2016).

Contudo a uma necessidade de terapias mais eficazes para a doença de Alzheimer (AD). Pois o mundo está enfrentando uma epidemia de AD em crescimento, com quase 50 milhões de indivíduos portadores da doença hoje as estimativas sugerem que até 2050 o número de pessoas afetadas será superior a 120 milhões. (WIMO et al, 2010; apud GOLDE, 2016).

Dentre as modalidades terapêuticas envolvidas no tratamento da doença de Alzheimer pode-se destacar as estratégias farmacológicas e intervenções psicossociais para o paciente e seus familiares em relação ao cuidado ao

mesmo. A terapia farmacológica, utiliza várias substâncias psicoativas com objetivo de preservar a cognição, o comportamento e as habilidades funcionais do paciente, que é chamado tratamento sintomático. Contudo, os efeitos das drogas hoje aprovadas para o tratamento da AD limitam-se ao retardo na evolução natural da doença, permitindo apenas estabilização ou uma melhora temporária do portador. (LIMA, 2011).

Todavia outros aspectos de tratamento para a patologia estão sendo testado, como uma possível fabricação de vacinas de diferentes compostos utilizando ADN, peptídeo, e esquemas de imunização prime-boostheterólogas está sendo propostas. A imunização passiva com a utilização de anticorpos monoclonais anti-A β , por exemplo, bapineuzumab e solanezumab têm sido considerados um tratamento para AD alternativo, onde esses anticorpos monoclonais do tipo linfócitos T e B estão sendo testados atualmente em ensaios clínicos. Notando que a geração de anticorpos específicos para AP podem reduzir os sintomas da Alzheimer. (ALVES et al., 2014). As novas tecnologias aplicadas ao desenvolvimento de terapias destinadas a redução da doença com a utilização de anticorpos monoclonais, abrem ou trazem uma nova

janela de esperança que pretendem minimizar os sintomas desenvolvidos nos portadores, a fim de melhorar a qualidade de vida dos mesmos, ou ainda chegar a uma possível cura.

O proposto trabalho tem por objetivo investigar novas modalidades terapêuticas destinadas ao tratamento da Alzheimer, utilizando ensaios clínicos contendo anticorpos monoclonais e novas terapias farmacêuticas planejando melhorias na qualidade de vida dos portadores.

METODOLOGIA

A metodologia desenvolvida nesta pesquisa utilizou-se de uma revisão integrativa de compreendendo ao período de janeiro de 2000 a dezembro de 2016 e os trabalhos selecionados foram de natureza a língua portuguesa e inglesa ao término de cada busca foi excluída as referências duplicadas. Contudo a busca das publicações seguiu nas bases de dados: SCIELO, PUBMED, GOOGLE ACADÊMICO, DATASUS e IBGE. Optou-se por estas bases de dados e bibliotecas por entender que atingem a literatura publicada nos países da América Latina e América do Norte. Também foram buscados dados sobre internações hospitalares devido à doença de Alzheimer no sistema de informações hospitalares do

SUS (SIH/SUS), sendo esses dados processados e disponibilizados pelo DATASUS. Contudo, os descritores de busca utilizados foram: Alzheimer, métodos terapêuticos, vacina. No entanto ocorreu a exclusão de artigos que não abordasse o tema dando ênfase aos que mostravam os mecanismos de ação das terapias existente. Todavia dando prioridade a pesquisas que incluíssem novas modalidades terapêuticas que vise um tratamento mais eficaz a doença. Com essa estratégia, houve uma recuperação de um número maior de referências, garantindo a detecção da maioria dos trabalhos publicados dentro dos critérios pré-estabelecidos.

RESULTADOS E DISCURSÕES

Dentre os aspectos pesquisados nas bases de dados foi estabelecido um levantamento de pesquisas que atendessem aos aspectos desejáveis. Portanto se estabeleceu um número de equivalente a 31 artigos pesquisados incluído dois sites estáticos brasileiros, obtendo 20 no GOOGLE ACADÊMICO, seis na base PUBMED, quatro na base SCIELO, um na base MEDLINE e nas bases de dados demográficos DATASUS e IBGE. Com isso foram selecionados os artigos mais recentes que explorassem de forma

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

dinâmica o proposto objetivo do trabalho, que resultou no total de 13 trabalhos selecionados, dando também relevância aos dois sites de dados fornecidos pelo sistema governamental do Brasil selecionado para elaboração da temática.

Para se avaliar o acentuado envelhecimento da população nos últimos 40 anos torna imprescindível melhor conhecimento do quadros da doença no Brasil, estudos mundiais de prevalência observaram algumas diferenças na distribuição de demências entre os idosos no que diz a respeito á idade, sexo, escolaridade e procedência (urbana ou Rural). Outros levantamentos epidemiológicos mundiais apontaram determinados fatores que associaram a essa doença, tais como atividade física, uso de anti-inflamatórios, uso de álcool e hipertensão arterial. Dentre vários estudos de prevalência de demência em todo mundo, há poucos estudos deste tipo no Brasil e na América Latina. (LOPES, 2006). A população brasileira passou por diversas mudanças nas últimas décadas. Essas mudanças ocorreram na composição demográfica, com o aumento da expectativa de vida e na proporção de idosos na população, que apresentou um aumento. Uma das consequências desse envelhecimento populacional é o aumento

das doenças crônicas, como mostras a (BRASIL, 2014).

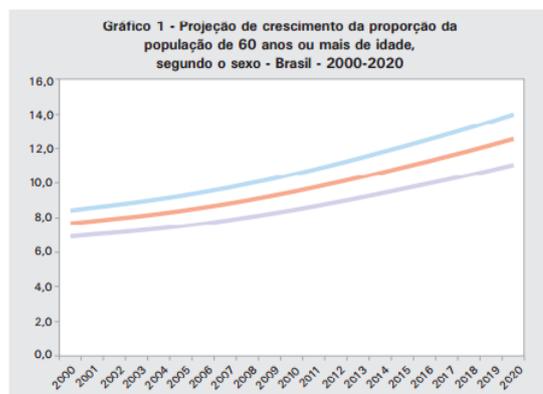


Figura 1: Sistema Integrado de Projeções e Estimativas Populacionais e Indicadores Sócios demográficos, revisão 2000.

Esses números demonstram um aumento na expectativa de vida da população em geral, o que por sua vez reflete no crescimento da população idosa. Foram coletados dados quantitativos sobre as internações hospitalares por região do Brasil, para averiguar o número de internações de idosos portadores da doença de Alzheimer entre período de janeiro 2008 a dezembro de 2015, utilizando o DATASUS, Observou-se que a maior concentração das internações foi maior na região sudeste com 4.480 casos seguida da região Sul com 2.011 casos, já as regiões centro-oeste e norte apresentaram 530 casos no total de internações em comparação ao número de casos no nordeste equivalente 620 idosos em tratamento.

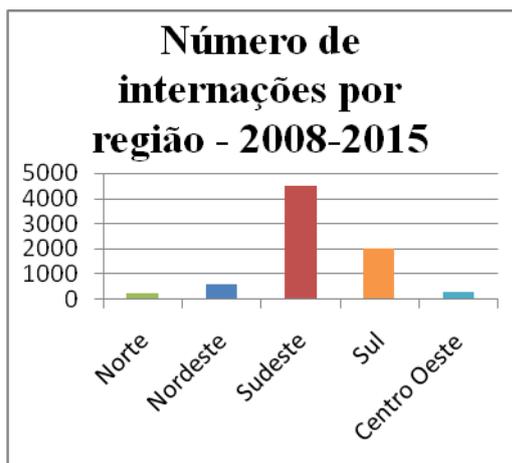


Figura 2: Análise do número de internações no Sistema Único de Saúde, durante o período de 2008 a 2015 no Brasil. Fonte: DATASUS (2016).

Tratamentos em estudos

Com bases nos estudos analisados podem-se relatar as terapias já utilizadas para as doenças neurológicas, como a farmacoterapia disponível não permitindo retardar a perda neuronal, atuando somente de modo sintomático. Podendo interferir com a neurotransmissão colinérgica inibidores da acetilcolinesterase:

Donepezilo: Aumenta os níveis de acetilcolina no cérebro. É utilizado no alívio dos sintomas de demência de Alzheimer, ligeira a moderada. (INFARMED, 2013). **Rivastigmina:** Tem uma substância ativa que age aumentando a quantidade de acetilcolina no cérebro, substância que é necessária para um bom funcionamento cognitivo, como por exemplo, o aprendizado, a memória, a compreensão e a orientação, bem como a habilidade do paciente de lidar com

situações do cotidiano. (SAYEG, 2009)

Galantamina: É um alcalóide terciário, é um inibidor seletivo, competitivo e reversível da acetilcolinesterase. Além disso, a galantamina aumenta a ação intrínseca da acetilcolina sobre os receptores nicotínicos, provavelmente através de ligação a um sítio alostérico do receptor. (Como consequência, uma atividade aumentada do sistema colinérgico associada à melhora da função cognitiva pode ser obtida em pacientes com demência do tipo Alzheimer.) ou glutamatérgica (antagonista dos receptores NMDA: memantina), pretendendo melhorar os sintomas cognitivos dos pacientes com a DA. (FERREIRA & MASSANO, 2013; SILVA, 2013).

Entretanto entre vários mecanismos que envolvem a patogênese da doença de Alzheimer, dentre elas a agregação e deposição dos beta-amilóides, hiperfosforilação da proteína tau e disfunção neurovascular, processo inflamatórios, stress oxidativo, disfunção mitocondrial. Assim, é também variado o mecanismo de ação dos fármacos em estudo como modificação do curso natural da doença. (FERREIRA; MASSANO, 2013).

Novas tecnologias farmacêuticas

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

Via da proteína beta-amiloide.

Evidencia uma proteína precursora de amiloide. (APP) que sofre inicialmente a ação da beta-secretase ou a alfa-secretase, mediante a segunda clivagem, mediada pela grama-secretase, formando-se os monômeros, oligômeros e peptídeos de beta-amiloide. Tendo em vista que a AB40 é o mais frequente, enquanto a AB42 apresenta maior tendência para formar agregados insolúveis, envolvidos na toxicidade neuronal. Pois os peptídeos acomete posteriormente um sofrimento de ação com o conjunto de enzima, acarretando a sua degradação e eliminação cerebral.

Os estudos que determinam inibidores da beta secretassem, encontrando-se na fase inicial devido a dificuldades, no desenvolvimento das moléculas que sejam capazes de sofrer as ações das enzimas atravessando a barreira hemato-encefálica. Consistindo no exemplo na CTS-21166 (ZPQ-2166), que reduziu os níveis de beta-amiloide. Um dos objetivos consiste em inibidores capazes de reduzir seletivamente a produção de beta-amilóides, sem interferir com outros substratos, nomeadamente a via de sinalização do notch, para eliminar a toxicidade gastrointestinal, hematológica e cutânea.

Dentre os grupo se encaixa o semagacestat (LY450139) é o melhor documentado. Os estudos referem eventos adversos cutâneos e gastrointestinais e apontam para a redução dos níveis de beta- amiloide no plasma, foram iniciados dois ensaios clínicos para avaliar a eficácia na DA. Sendo interrompidos quando se verificou uma deterioração cognitiva e funcional dos doentes exposta ao semagacestat. Entretanto novo estudo centrado nos doentes que terminaram 88 semanas de intervenção procurando avaliar alterações cognitivas funcionais, nas concentrações de beta-amilóide no plasma LCR e no volume cerebral. Portanto procuraram outros fármacos com este mecanismo de ação o MK-0052 responsável pela via notch, a toxicidade ocorre no gastrointestinal e não ocorre na BMS-708163, PF-3084014, begacestat (GSi-953) e E-2012, porque a inibição da via notch é menor, na atuação da beta secretase o fármaco reduz seletivamente os níveis de AB42, isto acontece porque modulam a atividade de gama-secretase, promovendo a formação de peptídeos mais pequenos em detrimento de AB42, como o fármaco tarenflurbio (MPC-7869) outra forma de reduzir a produção de beta amilóide consiste na estimulação da via não amiloidogénica do metabolismo do APP, através da

estimulação do alfa-secretase. O etozolate (EHT0202), esta mostrou ser seguro e bem tolerado. Contudo outro exemplo que reduz os níveis de beta-amiloides e a formação de placa senil é o EGCG sendo o principal polifenol do chá verde (FERREIRA & MASSANO, 2013).

Via da proteína tau

A proteína tau, com a localização axonal, liga-se aos micros túbulos, permitindo a sua associação e estabilização, e assim, facilita o transporte de vesículas e o normal funcionamento das sinapses. Evidenciando o principal componente das traças neuro fibrilares, surgindo na força hiperfosforilada. A hiperfosforilação deve-se ao desequilíbrio entre as ações de cinases (GS-3, CDK5) e de fosfatases (PP-1, PP-2a) e torna esta proteína insolúvel. Conseqüentemente, perde afinidade para os micro túbulos, estes se dissociam, comprometendo o transporte axonal e a transmissão sináptica. O mecanismo de ação dos fármacos em estudo consiste na inibição da fosforilação da proteína tau ou na inibição da sua agregação. Vários inibidores da GSK-3 têm sido avaliados. O lítio e o valproato têm sido associados à redução da fosforilação da proteína tau, entre os outros efeitos neuroprotetores. Mas, no entanto o lítio e o volproato não

obtiveram melhorias cognitivas e funcionais. Outros fármacos utilizados é o davunetide com ação neuro protetora em modelos animais e também atua como inibidor da GSK-3 e o tideglusib (NP-12, NP-031112) também reduzem a hiperfosforilação da proteína tau e deposição da proteína beta- amiloide em modelos animais, sendo também descrita a ação como ativador do receptor nuclear PPAR-gama. A maioria dos fármacos enquadra-senesta categoria; procurando reduzir a produção, evitando a agregação e/ou promovendo a eliminação de beta-amilóide. (FERREIRA; MASSANO, 2013).

Novas estratégias terapêuticas envolvendo anticorpos monoclonais na produção de vacina.

Portanto, apesar da disponibilidade de diferentes opções de tratamento, cada abordagem terapêutica tem suas limitações específicas. Todavia os fármacos são caros, requerem o uso permanente, e serve só para controlar, não com intuito de curar ou reduzir a progressão da doença. As intervenções psicossociais melhoram a qualidade de vida, mas não são eficazes contra o prognostico da doença. Atualmente, existem poucos tratamentos disponíveis para AD, eles podem ser

classificados como abordagens farmacológica, psicológica e imunológica. Entretanto, para abordagem imunológica temos a terapia com a imunização passiva com anticorpos monoclonais anti-Ap, dois exemplos são os bapineuzumab e solanezumab, tem sido considerado um tratamento da Alzheimer mais alternativo, e vários anticorpos monoclonais estão atualmente a ser avaliadas em ensaios clínicos. Porém, uma vez aprovado essa utilização para o uso humano, o seus custos elevados ao longo da vida irá colocar graves limitações generalizadas destes compostos. Os ensaios clínicos de bapineuzumab foram interrompidos na fase três, devido á incapacidade de demonstra melhoria significativa nas atividades cognitivas e funcionais. (ALVES et al., 2014).

Notando que a geração de anticorpos específicos para Ap podem reduzir os sintomas de AD, três hipóteses diferentes foram feitas para explicar os efeitos de remoção do excessos de Ap a parti do cérebro. Primeiramente os anticorpos se ligam diretamente aos peptídeos na placa senil, desestabilizando as interações entre a molécula de Ap e interrompendo-os. Em segunda hipótese, os anticorpos específicos para o Ap se ligaria a placa e promoveria a sua fagocitose pelas células da micróglia

mediadas por receptores Fc. E por fim, os anticorpos não atravessaria a barreira sangue-cérebro, mas que se ligariam as circulantes das moléculas Ap presente no plasma do paciente afetado, conduzindo assim a um gradiente de concentração que, em última análise iria resultar em um efluxo de Ap a parti do cérebro para o sangue e no plasma, de um mecanismo conhecido como modelo de pia periférica. (ALVES, 2014).

Entre esses aspectos, várias abordagens de vacina tem sido propostas com o peptídeo Ap que o antígeno alvo, empregando diferentes em ratos para avaliar as respostas humorais específicas e fornecer um prognóstico da progressão da doença. Formulações baseadas em vacinas de DNA têm em comum a ideia de utilizar fusões in-tandem com sequências de imunomoduladores, tais como a sequência PADRE (antígeno de leucócitos humanos pan peptídeos DR de ligação), um epitopo de célula T não promíscuo que tem sido utilizado por si só ou em associação com outro modulador imunológico. Estes tipos de formulações de vacina foram mostrados para gerar respostas imunes, evidenciada pela produção de anticorpos específicos para Ap mas sem respostas celulares citotóxicos. Outros mecanismos aplica-se para vacinas baseadas em vírus

recombinantes, que codificam epitopos de específicos de Ap para as células B, mas este tipo de abordagem de vacina permanece caro, pode resultar na geração de anticorpos com especificidade de epitopos alterados, que apresenta um risco significativo de provocar efeitos adversos. (ALVES, 2014).

Contudo as estratégias de vacina ADN ou peptídeos contra AD com base em várias abordagens têm sido geralmente pobres em induzir respostas imunológicas (caso de ADN) ou anticorpos com avidéz modesta para a proteína alvo (caso de peptídeos). Em tentativas para melhorar a magnitude das respostas de anticorpos, prime-boost heterólogo regimes foram testados, em que a primeira dose de escorvamento é seguida por impulso com base em uma entrega diferente, que promove a expansão e a seleção de células B com um grau elevado de avidéz para o antígeno alvo. Com base em uma estratégia de imunização de prime-boost em um peptídeo Ap encurtado contendo ambos e foi utilizado epitopos de células T. Os voluntários foram preparado com um antígeno sintético, e em seguida com um reforço da vacina de ADN que codifica o mesmo antígeno alvo. O que é de interessante dessa abordagem é que, embora as células T estivessem na fase

inicial presente na vacinação, o nível de células T depois diminui, indicando que o reforço com a vacina de ADN promoveu a ativação de células T reguladoras, que foram responsáveis pela baixa atividade das células T específicas.

Os estudos clínicos feitos em humanos:

Decorrente as experiências feitas com para experimento da vacina, foi realizada em 2000 o primeiro ensaio clínico com o Ap humano agregada ao peptídeo combinado com um adjuvante a base de saponina (AB1792). Os resultados deste ensaio clínico de fase I fornecia evidencia de segurança e tolerabilidade da vacina com base num regime de dose múltipla. Porém, os efeitos adversos ocorreram, levando a uma meningoencefalite subaguda, que foi observado em cerca de 6% dos voluntários inscritos em um ensaio clínico de fase II com a vacina AN1792, que terminou dramaticamente após a morte de um paciente, apesar das melhorias nos sintomas clínicos e redução das placas senis em vários outros pacientes. Entretanto, estudos subsequentes apontam que os efeitos adversos observados no ensaio de AN1792 podiam ser atribuídos à toxicidade mediada por células T ativada com os auto antígenos, que teve como resultado final a inflamação. No entanto,

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

para que esses efeitos inflamatórios fossem evitados, o terminal de amino de peptídeo Ap, em que os epitopos de células B foram localizados, foi subsequentemente utilizados com um antígeno alvo para a vacina anti-AD. O CAD106, um candidato para teste composto onde um epitopo de célula B está ainda em fase de teste, nesta vacina, o peptídeo foi geneticamente fundido com a proteína de revestimento do bacteriófago Qp para gerar partículas semelhante a vírus, contendo cerca de 180 cópias da proteína de revestimento do fago. Então se fez o primeiro ensaio clínico de fase I para avaliação da tolerabilidade e segurança e imunogenicidade da vacina, que teve como resposta a ausência de efeitos adversos com a inflamação autoimune, o que permitiu a fase II de ensaios. O principal objetivo da presente vacina é a ativação de células Th de memória, que são pré-existente no segmento geral da população que foi vacinada com uma vacina convencional contra tétano, facilitando a resposta rápida contra Ap mesmo na população idosa. Contudo, estas observações abrem novas perspectivas de intervenções terapêuticas para o controle da doença, em particular na última década. Estudos voltados para a vacinas têm avançado significativamente e agora representa uma alternativa

terapêutica promissora para o controle da doença, com base na geração de anticorpos contra os peptídeos A β . (ALVES, 2014).

Embora a pesquisa esteja dando continuidade, a imunização ativa e passiva de Alzheimer em ratinhos com modelos A β mostrou eliminação de depósitos de amiloide betas agregados e melhorou a memória e aprendizagem. Contudo em humanos houve o interrompimento por causa da encefalite autoimune, o julgamento revelou que a imunização com A β também excluídos os depósitos de amiloide em seres humanos, sem benefício clínico. Sobre estas provas de conceito, vários ensaios clínicos com anticorpos monoclonais estão em curso. Embora solanezumab que reconhece Ap monômero acabou ineficaz no desfecho primário, mostrou um efeito benéfico significativo nos casos com AD leve no resultado secundário. No entanto Solanezumab está agora em uma fase III de ensaios em grande escala. Se for eficaz para a doença de Alzheimer, será a primeira doença modificando com a droga em poucos anos. Todavia, uma vez que os anticorpos monoclonais são extremamente caros, e de ação prolongada na esperança que essa imunização ativa seja largamente aceita. Vacinas estas que promoveram mais eficácia e sofisticação, tais como a

vacina de ADN e vacinas virais recombinantes que serão utilizadas no futuro. (TABIRA, 2016).

CONCLUSÃO

Com a demonstração dos avanços tecnológicos, pode-se observar uma grande produção de inibidores contra a degradação de neurônios, relatando que patologia trata-se de uma doença neuro degenerativo que compromete o bem estar do paciente portador, pois esse fator desencadeia várias condições psicológicas sociais divididas entre etapas, leve, médio de moderado até chegar à morte.

Contudo dentre esses aspectos com grande importância os estudos que estão em avanço onde os pesquisadores demonstram bastante entusiasmo para chegar a uma possível redução de sintomas como a fabricação de fármacos, que permita uma vida mais estável ao portador de Alzheimer. Além de chegar a uma possível cura através da utilização de anticorpos monoclonais, que por sua vez se chegar a um resultado final de imunização, terá como ativação células humoral com objetivo de evitar o acúmulo das placas senis e assim reduziriam as perdas cognitivas do paciente. Por isso através dos resultados obtidos no primeiro teste em 2000 se teve como consciência o melhoramento dessa vacina. Embora o teste efetuado com o peptídeo nos voluntários só um apresentou melhora mas

acabou falecendo, no entanto, em outros pacientes efeitos adversos foram observados dentre elas a meningoencefalite. Em adição a essas desvantagens, os anticorpos monoclonais nem sempre oferecem os resultados esperados. Porém os pesquisadores se mostraram interessados no melhoramento da terapia imunogênica a parti dos resultados obtidos.

Entretanto o recolhimento de dados estatísticos e morbidades de pessoas acometidas com a doença de Alzheimer e sobre as novas modalidades hoje em avanço, apresentam uma esperança de redução de indivíduos ocasionados com a patologia e também o nível de população idosa internadas em tratamento que a cada ano cresce progressivamente em unidades de saúde, fora as unidades particulares não vinculadas com o SUS.

REFERÊNCIAS

ABRAZ, Associação Brasileira de Alzheimer, o que é o Alzheimer? Disponível em:<
<http://abraz.org.br/sobre-alzheimer/o-que-e-alzheimer>. Acesso em: 20 de mai. de 2016.

ALVES, R, P.S; YANG, M, J; BATISTA, M, T; FERREIRA L, C, S. Alzheimer's disease: is a vaccine possible?. **Journal Brazilian of medical and biological Research**. V.47, n.6, 2014

Alzheimer's disease Facts and Figures, Includes a Special Report on Disclosing a

Diagnosis of Alzheimer's Disease, v.11, n.3, 2015.

ALZHEIMERMED: Inibidores da Acetilcolinesterase; Disponível em: < www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/alerta/federal/2005/federal_1_05, 2009. Acesso em: 22 de mai. de 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. **Diretrizes e recomendações para o cuidado integral de doenças crônicas não transmissíveis: promoção da saúde, vigilância, prevenção e assistência** – Brasília: Ministério da Saúde. 2008.72p.Disponívelem:<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicações/diretrizes_recomendações_cuidado_doenças_cronicas.pdf .> Acesso em: 20 Abr 2016.

DATASUS. **Morbimortalidade geral**. 2016. Disponível em: < <http://tabnet.datasus.gov.br>> Acesso em: 10 Mai. 2016.

FERREIRA, S.; MASSANO, J. Terapêutica farmacológica na doença de Alzheimer: progressos e esperanças futuras. **Arq Med**, v.27, n.2, 2013.

GOLD, E, TODD; overcoming translational barriers impeding development of Alzheimer's disease modifying therapies. **Journal of Neurochemistry**, doi:10/111.jnc.13583, 2016.

IBGE: Estudos & Pesquisas, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, RJ/2000. Disponível em:< <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/perfilidoso/perfidosos2000.pdf>. Acesso em: 23 de mai.de 2016.

INFARMAD; Folheto informativo: Informação para o utilizador, Disponível em:<http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42669&tipo_doc=fi. Acesso em: 22 de mai. 2016.

LIMA, D. A. Tratamento Farmacológico da Doença de Alzheimer. **Rev. Hosp. Univ. Padre Ernesto**, v.7, n.1, 2008. Disponível em:< http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=194> Acesso em: 24 de maio de 2016.

MEDICINANET; Reminyler - Bula do remédio. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/bula/4465/reminyler.htm>. Acesso em: 22 de mai.de 2016.

PINHEIRO, P. **Mal de Alzheimer- Sintomas e tratamento**. MD Saúde. Disponível em: <http://www.mdsaude.com/2011/03/mal-alzheimer.html>. Acesso em: 25 de maio de 2016.

SERENIKI. A; VITAL, F, B, M. A doença de Alzheimer: as pectos fisiopatológicos e farmacológicos, Alzheimer's disease: pathophysiological and pharmacological features; v.1, n.30, 2008.