FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Sofia Helena de Jesus Moreira Ferreira

Terapêutica farmacológica na Doença de Alzheimer: progressos e esperanças futuras

março, 2012

FMUP

FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Sofia Helena de Jesus Moreira Ferreira

Terapêutica farmacológica na Doença de Alzheimer: progressos e esperanças futuras

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Neurologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor João dos Santos Massano de Carvalho

Revista: Arquivos de Medicina

março, 2012

FMUP

U.PORTO
FMUP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO
UNIDADE CURRICULAR
PROJETO DE OPÇÃO
DISSERTAÇÃO / MONOGRAFIA

Projeto de Opção do 6º ano - DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, Sofia Helena de Jesus Moreira Ferreira, abaixo assinado, nº mecanográfico 06080138, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 10/03/2012

Assinatura: Sofia Helena de Jesus Moreira Ferreira

U.PORTO
FMUP FACULDADE DE MEDICINA UNIVERSIDADE DO PORTO

Projeto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Sofia Helena de Jesus Moreira Ferreira

Endereço eletrónico: med06138@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 938131921

Número do Bilhete de Identidade: 13383588

Título da ~~Dissertação~~/Monografia (cortar o que não interessa):

Terapêutica farmacológica na Doença de Alzheimer: progressos e esperanças futuras

Orientador:

Dr. João dos Santos Moreno de Carvalho

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto:

Neurologia

É autorizada a reprodução integral desta ~~Dissertação~~/Monografia (cortar o que não interessar) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 10/03/2012

Assinatura: Sofia Helena de Jesus Moreira Ferreira

Título: Terapêutica farmacológica na Doença de Alzheimer: progressos e esperanças futuras

Autor: Sofia Helena de Jesus Moreira Ferreira

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Contacto: Sofia Ferreira

Rua de Angeiras nº 513, 4455-039 Lavra, Matosinhos

med06138@med.up.pt

Agradecimentos: A autora agradece ao Doutor João dos Santos Massano de Carvalho pela orientação e contributo na elaboração deste trabalho.

Contagem de palavras: Resumo: 240

Abstract: 225

Texto: 4858

ÍNDICE

Lista de siglas e abreviaturas…….. 3

Resumo…….. 5

Abstract…… 6

Introdução…… 7

Métodos…….. 9

Resultados…….. 10

Discussão……... 21

Referências…… 23

Tabelas……... 35

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DA: Doença de Alzheimer

APP: proteína precursora de amiloide

LCR: líquido céfalo-raquidiano

SALA: Agentes que reduzem seletivamente os níveis de Aβ42

AINE: anti-inflamatórios não esteroides

NTB: Neuropsychological Test Battery

ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale

CIBIC+: Clinician's Interview-Based Impression of Change – Plus Caregiver Input

RAGE: recetores dos produtos finais de glicosilação avançada

CDR+SoB: Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes

MMSE: Mini-Mental State Examination

ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living

ADCS-CGIC: Alzheimer´s Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change

NPI: Neuropsychiatric Inventory

RMN: Ressonância magnética nuclear

PET: Tomografia por emissão de positrões

RUD-Life: Resourse Utilization in Dementia - Life Questionnaire

EQ-5D: EuroQol 5 – Dimensional Health-related

DAD: Disability Assessment for Dementia

CERAD: Consortium to Estabilish a Registry for Alzheimer's Disease

SLN: Sequence of Letters and Numbers

TMT: Trail Making Test

GDS: Global Deterioration Scale

CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

TICS: Telephone Interview for Cognitive Status

RBMT: Rivermeed Behavioral Memory Test

GVF: Generative Verbal Fluency

NOSGER: Nurse Observation Scale for Geriatric Patients

Behave-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer´s Disease Scale

ADFACS: Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale

GDS: Global Deterioration Scale

FSCRT: Free and Cued Selective Reminding Test

RESUMO

Estima-se que mais de 24 milhões de pessoas padeçam de demência a nível mundial, existindo em Portugal cerca de 153 000 pessoas afetadas. Dessas, 90 000 têm Doença de Alzheimer. Tendo em conta o envelhecimento da população e o aumento da esperança média de vida, assim como o impacto deletério da doença, torna-se fundamental a existência de um tratamento curativo, ou idealmente preventivo. No entanto, esta não é a realidade atual.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão das possíveis terapêuticas farmacológicas futuras na Doença de Alzheimer. Foi efetuada uma pesquisa da literatura através da base de dados eletrónica Medline e os dados foram analisados e compilados. A informação obtida foi complementada pela análise dos ensaios clínicos registados, através da consulta do *site* "http://www.clinicaltrials.gov".

Vários ensaios clínicos têm sido desenvolvidos para determinar a eficácia de novos fármacos no tratamento da Doença de Alzheimer. São fármacos variados, com mecanismos de ação diferentes.

O entusiasmo inicial, principalmente em relação aos fármacos que influenciam a via amiloidogénica, tem-se esbatido, uma vez que muitos ensaios clínicos têm partilhado resultados desanimadores (é o caso de semagacestat, tarenflurbil, tramiprosato, valproato, phenserine e dimebon). Assim, a esperança voltou-se para novos agentes (PBT2, imunização passiva, davunetide, azul de metileno, huperzine A, neurotrofinas, insulina intra-nasal, entre outros).

A ausência de concordância entre os resultados obtidos em modelos animais e em ensaios clínicos pode dever-se a insuficiências metodológicas, mas também ao conhecimento ainda insuficiente acerca da fisiopatologia da doença.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer, terapêutica, tratamento, farmacoterapia.

ABSTRACT

It is estimated that over 24 million people suffer from dementia worldwide; in Portugal there are approximately 153 000 people affected. Ninety thousand of these have Alzheimer's disease. Considering the aging population and increasing life expectancy, as well as the deleterious impact of the disease, it becomes essential to have a curative treatment, or ideally preventive. However, this is not the current reality.

The aim of this study is to review the possible future pharmacological therapies in Alzheimer's disease. It was performed a literature search through Medline electronic database and data were analyzed and compiled. The information obtained was supplemented by analysis of clinical trials registered by consulting the website "http://www.clinicaltrials.gov."

Several clinical trials have been developed to determine the effectiveness of new drugs in the treatment of Alzheimer's disease. These are different drugs with different mechanisms of action.

The initial excitement, especially in relation to the drugs which influence the amyloidogenic pathway, has faded, since many clinical trials have shown disappointing results (in the case of semagacestat, tarenflurbil, tramiprosato, valproate, phenserine and dimebon). Thus, new agents are under investigation (PBT2, passive immunization, davunetide, methylene blue, huperzine A, neurotrophins, intranasal insulin, among others).

The lack of agreement between results obtained in animal models and those in clinical trials may be due to methodological shortcomings or to still insufficient knowledge concerning the pathophysiology of the disease.

Keywords: Alzheimer's disease, therapy, treatment, pharmacotherapy.

INTRODUÇÃO

Estima-se que mais de 24 milhões de pessoas padeçam de demência a nível mundial (1), existindo em Portugal cerca de 153 000 pessoas afetadas (2). Dessas, 90 000 têm Doença de Alzheimer (DA) (2). De facto, a DA constitui a principal demência neurodegenerativa, sendo responsável por 50-60% dos casos (3).

Na DA ocorre uma deterioração insidiosa, progressiva e persistente da cognição, capacidade funcional e comportamento (4), manifestando-se inicialmente por défices da memória episódica. Caracteriza-se por perda neuronal, inicialmente na região temporal medial, e associa-se histologicamente a placas senis, formadas pela acumulação extracelular da proteína beta-amilóide, e a tranças neurofibrilares, compostas pela proteína tau hiperfosforilada, lesões essas que foram documentadas pela primeira vez em 1906 por Alois Alzheimer (3).

O principal fator de risco é a idade (5). Verifica-se que a incidência da doença duplica a cada cinco anos a partir dos 65 anos de idade, pelo que uma em cada três pessoas com mais de 85 anos sofre da doença (5).

Nos últimos anos assiste-se ao envelhecimento da população e ao aumento da esperança média de vida. Consequentemente, as patologias mais frequentes em idosos aumentam, das quais se destaca a DA. Assim, é expectável que atinja, em 2040, cerca de 81 milhões de pessoas (3,6).

Tendo em conta o impacto deletério nas capacidades dos doentes, que perdem a autonomia nas atividades da vida diária e se tornam dependentes de terceiros, repercussões sentidas no doente, família e comunidade, assim como as consequências económicas, torna-se fundamental a existência de um tratamento curativo, ou idealmente preventivo, da DA. No entanto, esta não é a realidade atual. A farmacoterapia disponível não permite retardar a perda neuronal (4), atuando de modo sintomático. Interfere com a neurotransmissão colinérgica (inibidores da acetilcolinesterase: donepezilo, rivastigmina, galantamina) ou glutamatérgica (antagonistas dos recetores NMDA: memantina), melhorando principalmente os sintomas cognitivos. Para os sintomas comportamentais e psiquiátricos são utilizados também antidepressivos, neurolépticos, ansiolíticos, antiepiléticos.

A melhoria do conhecimento sobre a fisiopatologia da doença (3) possibilitou encarar novas terapêuticas, com possível intervenção no curso natural da doença, pelo que vários estudos investigacionais têm sido realizados.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão das possíveis terapêuticas farmacológicas futuras na DA.

MÉTODOS

Foi efetuada uma pesquisa da literatura através da base de dados eletrónica Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/), utilizando a seguinte *query*: (therapeutics [MeSH] OR treatment OR therapy) AND (alzheimer OR "alzheimer disease" [MeSH]).

A lista de referências obtida e respetivos resumos foram analisados por um revisor. As dúvidas quanto à inclusão dos artigos, após leitura do título e resumo correspondentes, foram esclarecidas através da leitura do seu texto integral. Foram incluídos estudos que cumprissem todos os seguintes critérios: estudos originais, escritos em inglês, publicados entre Novembro de 2006 e Outubro de 2011 e que abordassem novos tratamentos em estudo para a DA. Foram preferidos ensaios clínicos e estudos aleatorizados controlados, sendo analisados também as revisões sobre o tema. A informação obtida foi complementada pela análise dos ensaios clínicos registados, através da consulta do *site* "http://www.clinicaltrials.gov".

A lista de referências dos artigos incluídos nesta revisão foi adicionalmente examinada, não sendo excluídos os artigos anteriores ao período de tempo definido relevantes para o tema.

A extração de dados relevantes dos artigos incluídos foi realizada de acordo com um protocolo previamente definido que incluiu os seguintes parâmetros: via da proteína beta-amilóide, via da proteína tau e outros fármacos.

A análise das características dos ensaios clínicos baseou-se nos seguintes critérios: mecanismo de ação, nome do fármaco, fase de estudo, tipo de estudo, desenho de estudo, *outcome* avaliado, método de avaliação, duração, população, estadio da DA, outros tratamentos concomitantes. Para cada fármaco apresentaram-se os ensaios clínicos mais relevantes, assim como aqueles que estão a decorrer.

RESULTADOS

São vários os mecanismos envolvidos na patogénese da DA: agregação e deposição de beta-amilóide, hiperfosforilação da proteína tau, disfunção neurovascular, processos inflamatórios, *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial (3). Assim, são também variados os mecanismos de ação dos fármacos em estudo como modificadores do curso natural da doença.

Via da proteína beta-amilóide

A proteína precursora de amilóide (APP) pode sofrer inicialmente a ação da beta-secretase ou alfa-secretase. No primeiro caso, após a segunda clivagem, mediada pela gama-secretase, formam-se os peptídeos beta-amilóide (5). Destes, Aβ40 é o mais frequente, enquanto Aβ42 apresenta maior tendência para formar agregados insolúveis, envolvidos na toxicidade neuronal (5). Esses peptídeos sofrem depois a ação de um conjunto de enzimas (5), ocorrendo a sua degradação e eliminação cerebral. Se a produção desses peptídeos superar a capacidade de depuração, vão-se acumular e levar à formação de placas senis (3). Atualmente fala-se na possibilidade dos oligómeros solúveis de beta-amilóide serem mais tóxicos que as placas senis, na medida em que não se verifica uma boa correlação entre o número de placas e a gravidade da doença, correlação essa que parece existir para os oligómeros (5). Este processo denomina-se via amiloidogénica (3,5). Na via não amiloidogénica, a APP sofre clivagem sequencial pela alfa-secretase e gama-secretase (3,5), não se formam peptídeos beta-amilóide, não estando associada a toxicidade neuronal.

A maioria dos fármacos desenvolvidos enquadra-se nesta categoria; procuram reduzir a produção, evitar a agregação e/ou promover a eliminação de beta-amilóide. A tabela 1 documenta as diferentes investigações que têm sido realizadas para avaliar os efeitos desses fármacos.

O primeiro grupo diminui a formação de beta-amilóide através da modulação enzimática: inibem as enzimas beta-secretase e gama-secretase ou estimulam a alfa-secretase.

O estudo de inibidores da beta-secretase encontra-se numa fase inicial devido a dificuldades no desenvolvimento de moléculas que sejam capazes de sofrer a ação da enzima e atravessar a barreira

hemato-encefálica (6). Um exemplo é CTS-21166 (ZPQ-2166), que reduziu os níveis de beta-amilóide em modelos animais e foi considerado seguro e bem tolerado em adultos saudáveis (7). Um outro inibidor, MK-8931, vai entrar num ensaio clínico para se conhecer a segurança e tolerabilidade.

Pelo contrário, a investigação dos inibidores da gama-secretase encontra-se mais avançada. Um dos objetivos consiste na criação de inibidores capazes de reduzir seletivamente a produção de beta-amilóide, sem interferir com outros substratos (8), nomeadamente a via de sinalização do Notch, para eliminar a toxicidade gastrointestinal, hematológica e cutânea (9).

Dentro deste grupo, semagacestat (LY450139) é o melhor documentado. Os estudos referem eventos adversos cutâneos e gastrointestinais e apontam para uma redução dos níveis de beta-amilóide no plasma (8). Contrariamente ao documentado em modelos animais (8), nem todos os estudos verificaram essa redução no líquido céfalo-raquidiano (LCR) (10). Foram iniciados dois ensaios clínicos para avaliar a eficácia na DA, que foram interrompidos quando se verificou uma deterioração cognitiva e funcional dos doentes expostos ao semagacestat (11,12). Posteriormente, um estudo aberto, centrado nos doentes que terminaram 88 semanas de intervenção, procurou avaliar alterações cognitivas e funcionais, nas concentrações de beta-amilóide no plasma e LCR e no volume cerebral, 24 meses após a cessação do tratamento, aguardando-se os resultados.

Têm sido desenvolvidos outros fármacos com esse mecanismo de ação. MK-0752 é também responsável pela inibição da via do Notch (8), sendo investigado em oncologia. A toxicidade gastrointestinal e hematológica não ocorre com BMS-708163, PF-3084014, begacestat (GSI-953) e E-2012, porque a inibição da via do Notch é menor. Todos reduziram os níveis de Aβ40 no plasma e LCR, em modelos animais (8,13,14), encontrando-se em investigação a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica em indivíduos saudáveis ou com DA.

Esta enzima é também o alvo de atuação de um conjunto de moduladores, conhecidos como agentes que reduzem seletivamente os níveis de Aβ42 (SALA). Isto acontece porque modulam a atividade da gama-secretase, promovendo a formação de peptídeos mais pequenos em detrimento de Aβ42 (15). Tarenflurbil (MPC-7869) é um exemplo. Apesar dos resultados encorajadores sobre a eficácia na doença ligeira (16), um estudo posterior de fase III (15) veio refutar os efeitos positivos na cognição e capacidade funcional. Desde então, outros ensaios clínicos foram terminados. Tarenfluril é

o enantiómero dextrógiro do flurbiprofeno, um anti-inflamatório não esteróide (AINE). Outros AINE mostraram capacidade para reduzir os níveis de Aβ42 (17).

Outra forma de reduzir a produção de beta-amilóide consiste na estimulação da via não amiloidogénica do metabolismo de APP, através da estimulação da alfa-secretase. Etozolate (EHT-0202) está a ser investigado na DA e mostrou-se seguro e bem tolerado (18).

EGCG, o principal polifenol do chá verde, é outro exemplo, reduzindo os níveis de beta-amilóide e a formação de placas senis em modelos animais (19). São-lhe atribuídas outras ações, como prevenção da agregação de oligómeros de beta-amilóide e modulação da proteína tau (19), ação anti-inflamatória e anti-oxidante (20), melhoria da função mitocondrial (21), estando a ser desenvolvido um estudo para avaliar os efeitos na DA.

O segundo grupo engloba os inibidores da agregação de beta-amilóide. Tramiprosato liga-se a monómeros de beta-amilóide, evitando a sua agregação e deposição cerebral (22). Embora se verifique redução dos níveis de Aβ42 no LCR em doentes com DA (22,23), a ausência de uma melhoria estatisticamente significativa da função cognitiva (24), motivou o abandono da investigação.

Scyllo-inositol (ELND-005), outro inibidor da agregação de beta-amilóide, reduziu os seus níveis cerebrais e a formação de placas (25) e melhorou défices de memória (26) em modelos animais. Um ensaio clínico (27) documentou uma redução dos níveis de Aβ42 no LCR com a dose mais baixa, no entanto, não se verificou melhoria dos parâmetros cognitivos e funcionais avaliados (27). Um aspeto particular foi encontrar-se um aumento maior no volume ventricular nos doentes expostos ao ELND-005, que apesar de pequeno, foi estatisticamente significativo (27). Uma análise separada dos resultados obtidos em doentes em estadios diferentes da doença (ligeira ou moderada), apontou para a possibilidade de haver uma melhoria cognitiva e funcional no primeiro grupo (27). Os doentes que concluíram as 78 semanas de intervenção foram seguidos, em ensaio aberto, por mais 12 meses, sendo-lhes administrado ELND-005 para caracterizar melhor a segurança e tolerabilidade.

Outro inibidor da agregação é PBT-2. Liga-se a iões cobre e zinco que medeiam a agregação de beta-amilóide, inibindo-a (28). Após o sucesso de clioquinol (abandonado devido a problemas na sua produção) (29), PBT2 tem merecido especial interesse. Mostrou-se eficaz na rápida redução dos níveis de beta-amilóide e na melhoria cognitiva, em modelos animais (30). Na DA ligeira foi bem

tolerado e seguro e reduziu os níveis de Aβ40 e Aβ42 no LCR (28). Documentou-se uma melhoria da função executiva, o que justifica uma avaliação mais adequada das suas ações (28).

A estimulação da eliminação de beta-amilóide centra-se na imunização ativa ou passiva.

No primeiro caso, a imunização com AN-1792 (peptídeo Aβ42 produzido sinteticamente), favorece a produção de anticorpos anti-AN-1792, estimulando a depuração de beta-amilóide (31). Um estudo foi terminado devido à ocorrência de meningoencefalite (32). Os doentes foram seguidos, verificando-se uma melhoria no NTB, apesar do volume cerebral e ventricular terem reduzido e aumentado, respetivamente, em doentes respondedores (produção de anticorpos após a primeira injeção superior ao valor considerado adequado para se obter benefício clínico) (33,34). Aproximadamente 4,6 anos após a imunização, os doentes respondedores mantinham os níveis de anticorpos baixos, mas detetáveis, e evidenciavam melhoria funcional e menor dependência de terceiros (31). Não foram documentados novos casos de meningoencefalite (31).

Devido à toxicidade encontrada com AN-1792, atribuída à estimulação das células T, desenvolveram-se moléculas capazes de atuar seletivamente em células B (9). ACC-001 e CAD-106 estão a ser investigados, assim como vacinas da tecnologia AFFITOPE, AD-01 e AD-02, que usam pequenos peptídeos que mimetizam fragmentos de beta-amilóide e não a molécula completa (35).

A imunização passiva baseia-se na administração direta de anticorpos, verificando-se, em modelos animais, redução dos depósitos de beta-amilóide (36).

O bapineuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-beta-amilóide. São vários os estudos que estão a decorrer para avaliar a eficácia na DA, sendo uma das principais esperanças como modificador do curso da doença. Embora não se verificasse uma melhoria cognitiva nos doentes expostos ao bapineuzumab, reportou-se um possível benefício cognitivo e uma redução da perda de volume cerebral em doentes não portadores do alelo APOEε4 (37). Os casos de edema cerebral vasogénico ocorreram principalmente em doentes expostos à dose mais alta de bapineuzumab e nos portadores desse alelo (37).

O solanezumab é outro anticorpo monoclonal humanizado que se liga a beta-amilóide, sendo seguro e bem tolerado (38) e responsável por alterações nos níveis de beta-amilóide no LCR e no plasma (38). Não modificou os parâmetros cognitivos (38), mas continua em estudo.

Outros exemplos são: ponezumab (PF-04360365), em estudo em indivíduos saudáveis e com DA, e NAB-61 e NU-6 (neutralizam principalmente os oligómeros de beta-amilóide (39)), em estudo em animais.

Outra alternativa consiste na administração de imunoglobulina intravenosa, já utilizada nas imunodeficiências humorais (40). É obtida do plasma de humanos saudáveis e acredita-se que contém anticorpos anti-beta-amilóide, que estão reduzidos na DA (41). Os níveis de beta-amilóide reduziram no LCR e aumentaram no plasma em doentes expostos, documentando-se também uma melhoria da função cognitiva (41). A investigação sobre a eficácia continua.

Via da proteína tau

A proteína tau, com localização axonal, liga-se aos microtúbulos, permitindo a sua associação e estabilização, e, assim, facilita o transporte de vesículas e o normal funcionamento das sinapses (3,5). É o principal componente das tranças neurofibrilares, surgindo na forma hiperfosforilada (5). A hiperfosforilação deve-se ao desequilíbrio entre a ação de cinases (GSK-3, CDK5) e de fosfatases (PP-1, PP-2a) (3) e torna esta proteína insolúvel (5). Consequentemente, perde afinidade para os microtúbulos, estes dissociam-se, comprometendo o transporte axonal e a transmissão sináptica (3).

O mecanismo de ação dos fármacos em estudo consiste na inibição da fosforilação da proteína tau ou na inibição da sua agregação (6). A tabela 2 reúne as características dos diferentes estudos realizados.

Vários inibidores da GSK-3 têm sido avaliados. O lítio e o valproato, por exemplo, têm sido associados à redução da fosforilação da proteína tau, entre outros efeitos neuroprotetores (42,43). Contudo, em dois ensaios clínicos (42,44), o lítio não melhorou os parâmetros cognitivos na doença ligeira a moderada. Pelo contrário, um estudo mais recente (45), centrado numa fase mais precoce da doença e com duração mais longa, documentou uma redução da proteína tau fosforilada e uma melhoria da cognição e atenção com lítio, não havendo alterações noutros indicadores. Todos os

estudos (42,44,45) destacam mais eventos adversos com lítio do que com placebo, mas geralmente ligeiros e transitórios.

Quanto ao valproato, não foram identificadas melhorias cognitivas ou funcionais (43,46), havendo mesmo um declínio cognitivo maior com valproato, ao fim de 6 e 12 meses de tratamento, não se mantendo aos 18 e 24 meses (43). Identificou-se também uma diminuição maior do volume cerebral após 12 meses de tratamento (não foi avaliado se persistiu posteriormente). Os eventos adversos foram mais frequentes com valproato. Não foram graves, mas a taxa de abandono foi considerável (46).

O davunetide (NAP, AL-108, AL-208), com papel neuroprotetor em modelos animais (47,48), atua também como inibidor da GSK-3 (47). Foi avaliado no Défice Cognitivo Ligeiro e demonstrou boa tolerabilidade e segurança e melhoria cognitiva (49).

O tideglusib (NP-12, NP-031112) também reduz a hiperfosforilação da proteína tau e deposição da proteína beta-amilóide em modelos animais (50), sendo também descrita a ação como ativador do recetor nuclear PPAR-gama (51). Têm sido conduzidos estudos para avaliar a sua tolerabilidade e segurança, havendo já um ensaio clínico que estuda a eficácia na DA.

Relativamente à nicotinamida (vitamina B3), considera-se que, pela redução de uma forma de proteína tau fosforilada que dificulta a associação dos microtúbulos e pelo aumento de proteínas que facilitam essa associação, possibilita a estabilização dos microtúbulos (52). Um ensaio clínico de fase I está a decorrer que procura avaliar a sua segurança, tolerabilidade e eficácia na DA.

O azul de metileno, com várias aplicações em Medicina (53), mostrou também uma provável ação como modificador do curso da doença (54). Vários mecanismos de atuação foram descritos, destacando-se o seu papel como inibidor da agregação da proteína tau, dissolvendo polímeros já formados (53), entre outros (melhoria da função mitocondrial e da neurotransmissão, ação anti-inflamatória, diminuição da formação de placas senis) (53). Documentou-se melhoria cognitiva e segurança e tolerabilidade (54,55).

Outros fármacos

Como se documenta na tabela 3, além dos fármacos que influenciam o metabolismo das proteínas beta-amilóide e tau, outros mecanismos de ação têm sido alvo de estudo.

A DA caracteriza-se pela afeção precoce da transmissão colinérgica (9), que foi, desde cedo, o alvo privilegiado no tratamento da doença, podendo ser melhorada com o uso de inibidores da acetilcolinesterase ou moduladores dos recetores nicotínicos ou muscarínicos (9). Além dos inibidores da acetilcolinesterase já aprovados para o tratamento, existem outros que partilham esse mecanismo de ação.

Phenserine é um inibidor não competitivo dessa enzima e é capaz de reduzir a produção de beta-amilóide (56). Nos ensaios clínicos, mostrou-se segura e bem tolerada, havendo dúvidas quanto à eficácia (57). Um estudo de fase III (58) documentou uma melhoria cognitiva não estatisticamente significativa, levando à suspensão de dois ensaios clínicos em curso. Apesar desses estudos não terem sido concluídos, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa no ADAS-Cog, ao fim de 12 semanas de tratamento (57). Não foram realizados novos ensaios clínicos, evidenciando-se o recrutamento de indivíduos para um com posiphen, o enantiómero dextrógiro. É responsável por uma menor inibição enzimática, mantendo a capacidade de reduzir a produção de beta-amilóide, podendo ser vantajoso porque a dose administrada não é limitada por efeitos adversos colinérgicos (59).

Huperzine A, derivada da planta *Huperzia serrata*, inibe a acetilcolinesterase (60), parecendo antagonizar também os recetores NMDA (61) e reduzir a via amiloidogénica (62). Na DA, mostrou-se segura e bem tolerada, associando-se a melhorias cognitivas com a dose mais alta (60). Estes resultados foram encorajadores, estando-se a recrutar indivíduos para um novo ensaio clínico.

Quanto aos agonistas dos recetores nicotínicos, de referir AZD-3480 (TC-1734), agonista seletivo dos recetores nicotínicos α4β2 e α2β2, cuja eficácia na DA terá que ser melhor clarificada. Num estudo (63), não se verificou melhoria estatisticamente significativa no ADAS-Cog, apesar de essa ocorrer com outros indicadores. Por outro lado, uma avaliação posterior dos indivíduos mostrou uma melhoria no ADAS-Cog (63). Um novo ensaio clínico de fase II está a decorrer. EVP-6124, agonista parcial seletivo dos recetores nicotínicos α7 foi já avaliado na doença ligeira a moderada, em

associação a inibidores da acetilcolinesterase, sendo seguro e bem tolerado e estando associado a melhoria cognitiva (9). Um novo ensaio clínico vai comparar três doses de EVP-6124 e placebo. ABT-089, agonista parcial dos recetores nicotínicos α4β2, e MEM-3454 (RO-5313534), agonista parcial dos recetores nicotínicos α7, mostraram segurança e tolerabilidade (64). ABT-089 não mostrou eficácia na DA (9), sendo vários os ensaios clínicos terminados. Pelo contrário, MEM-3454 mostrou possível melhoria cognitiva (64), esperando-se novos estudos que permitam clarificar as suas ações.

Os agonistas dos recetores muscarínicos têm sido pouco investigados na DA pelos efeitos adversos frequentes que limitam a sua utilização (9).

Na DA são afetados outros sistemas de neurotransmissão, nomeadamente neurónios noradrenérgicos e serotoninérgicos. Assim, fármacos que intervêm nestes sistemas têm sido estudados. A atomoxetina, um inibidor seletivo da recaptação da noradrenalina, não demonstrou eficácia na DA (65). Lecozotan, antagonista dos recetores 5-HT1A, mostrou uma melhoria cognitiva em modelos animais, sendo seguro e bem tolerado (66). Os resultados sobre a eficácia, determinada em ensaios clínicos, não foram ainda disponibilizados. Quanto ao SB-742457, antagonista seletivo dos recetores 5-HT6, quatro ensaios clínicos foram já concluídos, documentando-se num deles segurança e tolerabilidade e provável eficácia na DA (verificou-se melhoria no CIBIC+ e ADAS-Cog, a primeira estatisticamente significativa, embora a segunda não) (67). Relativamente aos agonistas dos recetores 5-HT4, destaca-se PRX-03140, que melhorou a função cognitiva em modelos animais (64). Foi estudado em monoterapia e em associação com donepezil, todavia esses estudos foram terminados. Por fim, tesofensine (NS-2330) atua como inibidor da recaptação da noradrenalina, dopamina e serotonina, (68), não tendo sido os resultados ainda publicados.

A sobrevivência das células neuronais e gliais está também dependente da ação das neurotrofinas (5). Cerebrolysin, que mimetiza as ações dos fatores neurotróficos endógenos, é capaz de intervir em múltiplos processos patogénicos descritos na DA (69), sendo vários os ensaios clínicos, o mais recente de fase II, que manifestaram melhoria cognitiva (69,70). CERE-110 utiliza um vírus que transporta um gene produtor de fator de crescimento neural, obrigando a cirurgia cerebral (71). A eficácia está a ser avaliada num ensaio clínico de fase II.

A disfunção mitocondrial constitui o principal alvo de atuação do dimebon (latrepirdina). Anteriormente utilizado como anti-histamínico e com outras ações já demonstradas (72), dimebon melhora a função mitocondrial e evita a morte celular (9). Parecia bastante promissor quando se documentou segurança e tolerabilidade na sua utilização (a depressão era mais frequente do que com placebo) e uma melhoria estatisticamente significativa nos parâmetros em estudo (72), que se acentuou após mais 26 semanas de tratamento. Foram iniciados novos ensaios clínicos para confirmar esta melhoria, no entanto tal não sucedeu num deles, de fase III (9). Consequentemente, muitos dos estudos em curso foram terminados, aguardando-se os resultados de um que foi mantido.

Questiona-se a eficácia da suplementação com anti-oxidantes na DA, sendo a vitamina E a mais estudada. A ideia de que se trata de uma molécula completamente segura está a mudar, havendo estudos que apontam para um aumento da mortalidade com doses elevadas (73,74). Um estudo (75), na DA, concluiu que as ações na cognição dependem do seu efeito no estado oxidativo do doente (se este reduzir, as capacidades cognitivas permanecem inalteradas; caso isso não aconteça, ocorre uma deterioração cognitiva mais marcada), não havendo contudo vantagens em relação ao placebo (75). Esse estudo (75) alerta também para a possibilidade do benefício do tratamento anti-oxidante ser maior não com anti-oxidantes exógenos, mas sim quando os anti-oxidantes endógenos são estimulados, por exemplo por estrogénios ou *Ginkgo biloba*. De qualquer forma, alguns estudos estão a decorrer para avaliar o papel da vitamina E na prevenção e tratamento da DA, neste último caso em associação aos tratamentos aprovados.

Relativamente à terapêutica hormonal de substituição na mulher pós-menopausa, estudos observacionais documentaram uma redução do risco de DA (76). Contudo, uma revisão de 24 ensaios clínicos concluiu não haver um efeito preventivo associado (77). Mais recentemente, um estudo documentou um efeito cognitivo diferente consoante se utilizava compostos com estrogénios equinos conjugados (efeito negativo) ou 11-beta-estradiol (efeito positivo ou neutro) (78).

A planta *Ginkgo biloba* (EGb761) tem sido utilizada na esperança de prevenir ou atrasar o declínio cognitivo no envelhecimento e em doenças degenerativas (79). Contudo, os dados dos ensaios clínicos são contraditórios. Enquanto alguns apontam para uma possível melhoria cognitiva na DA (80,81), noutros documenta-se uma eficácia não superior à do donepezil (82) ou mesmo ausência de

prevenção da doença (79,83). Neste último, a administração de EGb761, apesar de segura e bem tolerada, não resultou num menor declínio cognitivo em idosos nem no Défice Cognitivo Ligeiro (79,83).

Os estudos observacionais sugerem um papel dos AINE na prevenção da DA (84). Contudo, os ensaios clínicos não confirmaram esta eficácia. Quanto à prevenção primária, um ensaio clínico, que avaliava naproxeno e celecoxib, não documentou menor incidência da doença (85). Todavia, uma avaliação posterior à cessação do tratamento apontou para a possibilidade do naproxeno estar associado à redução do declínio cognitivo (mas apenas 3 ou 4 anos após o início do tratamento (84)), o que pode ser limitado pela toxicidade gastrointestinal associada aos AINE. Na DA, vários estudos falharam em demonstrar a sua eficácia (86,87,88).

Fármacos utilizados no controlo de fatores de risco cardiovascular (hipercolesterolemia, diabetes mellitus e hipertensão arterial) têm sido estudados na DA.

Relativamente ao metabolismo do colesterol, as estatinas têm sido associadas à redução da incidência da DA em estudos observacionais (89) e à redução dos níveis de beta-amilóide no LCR em modelos animais (90). Os ensaios clínicos revelam-se contraditórios. Apesar de alguns (91,92) documentarem um efeito cognitivo positivo, um estudo multicêntrico negou a eficácia da atorvastatina na DA (93) e outro (94) não obteve alterações nos biomarcadores da doença com sinvastatina (94). Novos estudos estão a decorrer para caracterizar melhor a sua ação. A suplementação com ácidos gordos ω3, como o ácido docosa-hexanóico, também surge associada, em estudos observacionais e em modelos animais, à redução da incidência da DA e à melhoria das lesões típicas da doença, respetivamente (95), mas sem demonstração de eficácia em ensaios clínicos (96,97).

A administração intra-nasal de insulina tem sido investigada na DA. Para isso contribuíram: um estudo observacional (98), que comparava o declínio cognitivo em doentes diabéticos com DA medicados com anti-diabéticos orais isoladamente ou em associação à insulinoterapia, que foi menor neste segundo grupo, e um estudo piloto em doentes não diabéticos com DA ou com Défice Cognitivo Ligeiro, documentando melhoria da quantidade de informação verbal retida, atenção e capacidade funcional e aumento da razão Aβ40/Aβ42 com insulina (99). Um novo estudo piloto deve apresentar resultados brevemente.

A rosiglitazona e a pioglitazona, agonistas dos recetores PPAR-gama, aumentam a sensibilidade à insulina, tendo sido descritas outras ações (100,101). O evento adverso principal foi o edema periférico (100,102). Quanto à eficácia na DA, a rosiglitazona tinha manifestado melhoria cognitiva estatisticamente significativa em não portadores do alelo APOE ε4 (103), não sendo confirmada noutros ensaios clínicos (100,104). Relativamente à pioglitazona, um estudo aberto documentou melhoria cognitiva (105), que não foi confirmada por um estudo piloto posterior (106).

A associação entre os bloqueadores de canais de cálcio, usados na hipertensão arterial, e alterações cognitivas é mais incerta. MEM-1003 não mostrou efeito cognitivo (107).

PF-04494700 atua como inibidor dos recetores dos produtos finais de glicosilação avançada (RAGE) e está a ser investigado porque, em modelos animais, reduziu os marcadores inflamatórios e a deposição de beta-amilóide (RAGE está envolvido no transporte de beta-amilóide através da barreira hemato-encefálica) (108). Mostrou-se seguro e bem tolerado, esperando-se novos estudos para clarificar a eficácia (108).

Os inibidores da fosfodiasterase têm sido também estudados, nomeadamente inibidores da fosfodiasterase tipo 4 (MK-0952) ou da fosfodiasterase tipo 9 (PF-04447943). No primeiro caso, verifica-se, em modelos animais, redução da libertação de mediadores inflamatórios, podendo ter um papel na perda de memória (109). Com PF-04447943, foi descrito melhoria da plasticidade sináptica e da função cognitiva em modelos animais (110). Aguarda-se a avaliação da eficácia destas moléculas em ensaios clínicos.

DISCUSSÃO

Vários ensaios clínicos têm sido desenvolvidos para determinar a eficácia de novos fármacos no tratamento da DA. São fármacos variados, com mecanismos de ação diferentes e baseados nos conhecimentos atuais sobre a patogenia da doença ou sugeridos em estudos observacionais (64).

O entusiasmo inicial, principalmente em relação aos fármacos que influenciam a via amiloidogénica, tem-se esbatido, uma vez que muitos ensaios clínicos têm partilhado resultados desanimadores (é o caso de semagacestat, tarenflurbil, tramiprosato, valproato, phenserine, dimebon), não havendo atualmente nenhum novo fármaco aprovado para o tratamento da doença.

Todavia, verifica-se um constante empenho no desenvolvimento de estratégias alternativas e a esperança voltou-se, agora, para novos agentes (PBT2, imunização passiva, davunetide, azul de metileno, huperzine A, neurotrofinas, insulina intra-nasal, entre outros).

Perante a ausência de concordância entre os resultados obtidos em modelos animais e em ensaios clínicos, têm sido apontadas insuficiências metodológicas, que possam inviabilizar conclusões adequadas.

Uma das mais frequentemente referidas consiste no estudo de uma amostra de dimensões reduzidas (111), que poderá ser potencialmente evitada pela realização de investigação clínica multicêntrica. É possível que, para se detetar um efeito benéfico no curso da doença, seja necessário combinar diferentes características dos doentes (como estadio da doença e polimorfismos de APOE), havendo uma redução de participantes nessa análise particular, o que diminui o poder estatístico.

São várias as alusões à possibilidade destas terapêuticas serem tanto mais eficazes quanto mais precocemente começadas, ou seja, nas fases iniciais da doença (64,111). Como na DA o diagnóstico clínico é muitas vezes tardio, torna-se fundamental o desenvolvimento de métodos de diagnóstico que permitam identificar os doentes numa fase mais precoce.

Outra hipótese reside na possível interação medicamentosa entre o fármaco e a medicação habitual do doente, que, sendo muitas vezes idoso, se encontra geralmente polimedicado. Seria importante uma melhor caracterização da farmacocinética dos fármacos, que possibilitasse otimizar a

sua posologia, nomeadamente a duração da intervenção. É também necessário assegurar que esse fármaco atravessa a barreira hemato-encefálica, uma vez que terá que exercer a sua ação a nível cerebral. Por exemplo, CERE-110 obrigou ao recurso à cirurgia, o que traz óbvias limitações práticas.

Muitos dos agentes não são seletivos nem específicos do alvo em questão. Isto é particularmente relevante quando se utilizam moduladores enzimáticos, que podem interferir com a ação de outros substratos e atenuar o efeito terapêutico em estudo, gerar efeitos adversos imprevisíveis ou mesmo criar contra-indicações à utilização.

Relativamente à avaliação da eficácia do tratamento, verifica-se a adoção de indicadores diferentes em estudos diferentes. Idealmente, a investigação de um conjunto de indicadores (função global: CDR+SoB; cognição: ADAS-Cog, NTB, MMSE; atividades da vida diária: ADCS-ADL, ADCS-CGIC; comportamento: NPI) deveria ser complementada pela análise de biomarcadores que se associem ao processo patológico subjacente (por exemplo, volume cerebral e ventricular, na RMN ou PET, e níveis de beta-amilóide, proteína tau total e hiperfosforilada no LCR) (101).

Por fim, é consensual que sendo a DA fisiologicamente complexa, é expectável que o seu tratamento tenha que ser dirigido a múltiplos alvos para que se possa interferir com a progressão natural da doença (9,69,101). Assim, poderá ser útil a associação de fármacos com principais modos de atuação diferentes no intuito de influenciar os vários processos patogénicos que ocorrem na doença.

Em suma, apesar dos avanços na investigação de novos fármacos que possam atuar como modificadores do curso natural da DA, a transformação de uma doença fatal numa doença tratável e curável constitui ainda um grande desafio, atualmente não alcançado.

BIBLIOGRAFIA

1- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2005; 366: 2112-2117.

2- Zincke MR. O impacto social da doença. Dossier especial saúde 2011; 13-14.

3- Blennow K, Leon M, Zetterberg H. Alzheimer's disease. Lancet 2006; 368: 387-403.

4- Yaari R, Lorey-Bloom J. Alzheimer's Disease. Semin Neurol 2007; 27: 32-41.

5- Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. The New England Journal of Medicine 2010; 362: 329-344.

6- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. Lancet 2011; 377: 1019-1031.

7- Ghosh AK, Brindisi M, Tang J. Developing β-secretase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease. Journal of Neurochemistry 2011; 120: 71-83.

8- Panza F, Frisardi V, Imbimbo BP, Capurso C, Logroscino G, Sancarlo D, et al. γ-Secretase Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease: The Current State. CNS Neuroscience & Therapeutics 2012; 16: 272-284.

9- Mangialasche F, Solomon A, Winbland B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. Lancet 2010; 9: 702-716.

10- Fleisher AS, Raman R, Siemers ER, Becerra L, Clark CM, Dean RA, et al. Phase II safety trial targeting amyloid beta production witn a gamma-secretase inhibitor in Alzheimer's disease. Arch Neurol 2008; 65 (8): 1031-1038.

11- Imbimbo BP, Giardina GA. γ-secretase inhibitors and modulators for the treatment of Alzheimer's disease: disappointments and hopes. Current Topics in Medicinal Chemistry 2011; 11: 1555-1570.

12- Imbimbo BP, Panza F, Frisardi V, Solfrizzi V, D'Onofrio G, Logroscino G, et al. Therapeutic intervention for Alzheimer's disease with γ-secretase inhibitors: still a viable option? Expert Opin Investig Drugs 2011; 20 (3): 325-341.

13- Lanz TA, Wood KM, Richter KEG, Nolan CE, Becker SL, Pozdnyakov N, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the gamma-secretase inhibitor PF-3084014. J Pharmacol Exp Ther 2010; 334 (1): 269-277.

14- Martone RL, Zhou H, Atchisson K, Comery T, Xu JZ, Huang X, et al. Begacestat (GSI-953): a novel, selective thiophene sulfonamide inhibitor of amyloid precursor protein gamma-secretase for the treatment of Alzheimer's Disease. J Pharmacol Exp Ther 2009; 331 (2): 598-608.

15- Green RC, Schneider LS, Amato DA, Beelen AP, Wilcock G, Swabb EA, et al. Effect of Tarenflurbil on Cognitive Decline And Activities of Daily Living in Patients With Mild Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial. Jana 2009; 302 (23): 2557-2564.

16- Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, Zavitz KH, Swabb EA, Laughlin MA. Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized phase II trial. Lancet 2008; 7 (6): 483-493.

17- Szekely CA, Green RC, Breitner JCS, Ostbye T, Beiser AS, Corrada MM, et al. No advantage of "Aβ42-lowering" NSAIDs for prevention of AD in six pooled cohort studies. Neurology 2008; 70 (24): 2291-2298.

18-Vellas B, Sol O, Snyder PJ, Ousset PJ, Haddad R, Maurin M, et al. EHT0202 in Alzheimer's disease: a 3-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Curr Alzheimer Res 2011; 8 (2): 203-212.

19-Rezai-Zadeh K, Arendash GW, Hou H, Fernandez F, Jensen M, Runfeldt M, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice. Brain Res 2008; 1214: 177-187.

20- Jomova K, Voudrakova D, Lawson M, Valko M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. Mol Cell Biochem 2010; 345: 91-104.

21- Dragicevic N. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and other flavonoids reduce Alzheimer's amyloid-induced mitochondrial dysfunction. J Alzheimer Dis 2011; 26 (3): 507-521.

22- Aisen PS, Gauthier S, Vellas B, Briand R, Saumier D, Laurin J, et al. Alzhemed: A Potential Treatment for Alzheimer's Disease. Current Alzheimer Research 2007; 4: 473-478.

23- Aisen PS, Saumier D, Briand R, Laurin J, Gervais J, Tremblay P, et al. A Phase II study targeting amyloid-β with 3-APS in mild-to-moderate Alzheimer's disease. Neurology 2006; 67: 1757-1763.

24- Aisen PS, Gauthier S, Ferris SH, Saumier D, Haine D, Garceau D, et al. Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease – a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the Alphase Study). Arch Med Sci 2011; 7 (1): 102-111.

25- McLaurin JA, Kierstead ME, Brown ME, Hawkes CA, Lambermon MHL, Phinney AL, et al. Cyclohezanehexol inhibitors of Aβ aggregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model. Nature Medicine 2006; 12 (7): 801-808.

26- Townsend M, Cleary JP, Mehta T, Hofmeister J, Lesne S, O'Hare E, et al. Orally available compound prevents deficits in memory caused by the Alzheimer amyloid-β oligomers. Annals of Neurology 2006; 60 (6): 668-676.

27- Salloway S, Sperling R, Keren R, Porsteinsson AP, van Dyck CH, Tariot PN, et al. A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease. Neurology 2011; 77: 1253-1262.

28- Lannfelt L, Blennow K, Zetterberg H, Batsman S, Ames D, Harrinson J, et al. Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Aβ as a modifying for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2009; 7 (9): 779-786.

29- Kenche VB, Barnham KJ. Alzheimer's disease & metals: therapeutic opportunities. British Journal of Pharmacology 2011; 163 (2): 211-219.

30- Adlard PA, Cherny RA, Frinkelstein DI, Gauthier E, Robb E, Cortes M, et al. Rapid Restoration of Cognition in Alzheimer's Transgenic Mice with 8-Hydroxy Quinoline Analogs Is Associated with Decreased Interstitial Aβ. Neuron 2008; 59: 43-55.

31- Vellas B, Black R, Thal LJ, Fox NC, Daniels M, McLennan G, et al. Long-Term Follow-Up of Patients Immunized with AN1792: Reduced Functional Decline in Antibody Responders. Current Alzheimer Research 2009; 6: 144-151.

32- Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, Laurent B, Puel M, Kieby C, et al. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Aβ42 immunization. Neurology 2003; 61: 46-54.

33- Gilman S, Koller M, Black RS, Jenkins L, Griffith SG, Fox NC, et al. Clinical effects of Aβ immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. Neurology 2005; 64: 1553-1562.

34- Fox NC, Black RS, Gilman S, Rossor MN, Griffith SG, Jenkins L, et al. Effects of Aβ immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. Neurology 2005; 64: 1563-1572.

35- Schneeberger A, Mandler M, Otava O, Zauner W, Mattner F, Schmidt W. Development of Affitope Vaccines For Alzheimer's Disease (AD) – From Concept To Clinical Testing. The Journal of Nutrition, Health & Aging 2009; 13 (3): 264-267.

36- Lambert MP, Velasco PT, Chang L, Viola KL, Fernandez S, Lacor PN, et al. Monoclonal antibodies that target pathological assemblies of Aβ. Journal of Neurochemistry 2007; 100: 23-35.

37- Salloway S, Sparling R, Gilman S, Fox NC, Blennow K, Raskind M, et al. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. Neurology 2009; 73: 2061-2070.

38- Samadi H, Sultzer D. Solanezumab for Alzheimer's disease. Expert Opin Biol Ther 2011; 11 (6): 787-798.

39- Lee EB, Leng LZ, Zhang B, Kwong L, Trojanowski JQ, Abel T, et al. Targeting amyloid-beta peptide (Abeta) oligomers by passive immunization with a conformation selective monoclonal antibody improves learning and memory in Abeta precursor protein (APP) transgenic mice. J Biol Chem 2006; 281 (7): 4292-4299.

40- Magga J, Puli P, Pihlaja R, Kanninen K, Neulamaa S, Malm T, et al. Human intravenous immunoglobulin provides protection against Aβ toxicity by multiple mechanisms in a mouse model of Alzheimer's disease. Journal of Neuroinflammation 2010; 7: 90.

41- Dodel R, Neff K, Noelker C, Pul R, Du Y, Bacher M, et al. Intravenous Immunoglobulins as a Treatment for Alzheimer´s Disease. Drugs 2010; 70 (5): 513-528.

42- Macdonald A, Briggs K, Poppe M, Higgins A, Velaudhan L, Lovestone S. et al. A feasibility and tolerability study of lithium in Alzheimer's disease. International Journal of Geriatric Psychiatry 2008; 23: 704-711.

43- Fleisher AS, Truran D, Mai JT, Laugbaum JBS, Aisen PS, Cummings JL, et al. Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. Neurology 2011; 77: 1263-1271.

44- Hampel H, Ewers M, Burger K, Annas P, Mortberg A, Bogstedt A, et al. Lithium Trial in Alzheimer´s Disease: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Muticenter 10-Week Study. J Clin Psychiatry 2009; 70 (6): 922-931.

45- Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M, Santos FS, Talib LL, Gataz WF. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnestic mild cognitive impairment: randomized controlled trial. The British Journal of Psychiatry 2011; 198: 351-356.

46- Tariot PN, Scheiner LS, Cummings J, Thomas RG, Raman R, Jakimovich LJ, et al. Chronic Divalproex Sodium to Attenuate Agitation and Clinical Progression of Alzheimer Disease. Arch Gen Psychiatry 2011; 68 (8): 853-861.

47- Gozes I, Stewart A, Morimoto B, Fox A, Sutherland K, Schmechel D. Addressing Alzheimer's Disease Tangles: From NAP to AL-108. Current Alzheimer Research 2009; 6: 455-460.

48- Gozes I, Divinski I. NAP, A Neuroprotective Drug Candidate in Clinical Trials, Stimulates Microtubule Assembly in the Liveng Cell. Current Alzheimer Research 2007; 4: 507-509.

49- Morimoto B. Drug Development for Neurodegenerative Diseases – a marcus evans Conference. IDrugs 2009; 12 (6): 349-352.

50- Domínguez JM, Fuertes A, Orozco L, Monte-Míllan M, Delgado E, Medina M. Evidence for Irreversible Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3β by Tideglusib. Journal of Biological Chemistry 2012; 287 (2): 893-904.

51- Luna-Medina R, Cortes-Cauteli M, Sanchez-Galiano S, Morales-Garcis J, Martinez A, Santos A, et al. NP031112, a Thiadiazolidinone Compound Prevents Inflammation and Neurodegeneration under Excitotoxic Conditions: Potential Therapeutic Role in Brain Disorders. The Journal of Neuroscience 2007; 27 (21): 5766-5776.

52- Green KN, Sttefan JS, Martinez-Coria H, Sun X, Schreiber SS, Thompson LM, et al. Nicotinamide restores cognition in AD mice via a mechanism involving sirtuin inhibition and selective reduction of Thr231-phosphotau. The Journal of Neuroscience 2008; 28 (45): 11500-11510.

53- Oz M, Lorke DE, Petroianu GA. Methylene blue and Alzheimer's disease. Biochemical Pharmacology 2008; 78: 927-932.

54- Gura T. Hope in Alzheimer's fight emerges from unexpected places. Nature 2008; 14 (9): 894.

55- Wischik CM, Bentham P, Wischik DJ, Seng KM. Tau aggregation inhibitor (TAI) therapy with Rember^{TM} arrests disease progression in mild to moderate Alzheimer's Disease over 50 weeks.

56- Kadir A, Andreasen N, Almkvist O, Wall A, Forsberg A, Engler H, et al. Effect of phenserine treatment on brain functional activity and amyloid in Alzheimer's disease. Annals of Neurology 2008; 63 (5): 621-631.

57- Winblad B, Giacobini E, Frolich L, Friedhoff LT, Bruinsma G, Becker RE, et al. Phenserine Efficacy in Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease 2010; 22: 1201-1208.

58- Thatte U. Phenserine Axonyx. Current Opinion in Investigational Drugs 2005; 6 (7): 729-739.

59- Lahiri DK, Chen D, Maloney B, Holloway HW, Yu Q, Utsuki T, et al. The Experimental Alzheimer's Disease Drug Posiphen [(+)-Phenserine] Lowers Amyloid-β Peptide Levels in Cell Culture and Mice. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2007; 320 (1): 386-396.

60- Raffi MS, Walsh S, Little JT, Behan K, Reynolds B, Ward C, et al. A phase II trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease. Neurology 2011; 76 (16): 1389-1394.

61- Ved HS, Koenig ML, Dave JR, Doctor BP. Huperzine A, a potential therapeutic agent for dementia, reduces neuronal cell death caused by glutamate. Neuroreport 1997; 8 (4): 963-968.

62- Peng Y, Lee DY, Jiang L, Ma Z, Schachter SC, Lemere CA. Huperzine A regulates amyloid precursor protein processing via protein kinase C and mitogen-activated protein kinase pathways in neuroblastoma SK-N-SH cells over-expressing wild type human amyloid precursor protein 695. Neuroscience 2007; 150 (2): 386-395.

63- Frolich L, Ashwood T, Nilsson J, Eckerwall G. Effects of AZD3480 on Cognition in Patients with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Phase IIb Dose-Finding Study. Journal of Alzheimer's Disease 2011; 24: 363-374.

64- Sabbagh MN. Drug Development for Alzheimer's Disease: Where Are We Now and Where Are We Headed? Am J Geriatr Pharmacother 2009; 7 (3): 167-185.

65- Mohs RC, Shiovitz TM, Tariot PN, Porsteinsson AP, Baker KD, Feldman PD. Atomoxetine Augmentation of Cholinesterase Inhibitor Therapy in Patients With Alzheimer isease: 6-Month, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Trial Study. Am J Geriatr Psychiatry 2009; 17 (9): 752-759.

66- Patat A, Parks V, Raje S, Plotka A, Chassard D, Coz FL. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of ascending single and multiple doses of lecozotan in healthy young and elderly subjects. British Journal of Clinical Pharmacology 2008; 67 (3): 299-308.

67- Maher-Edwards G, Zvartan-Hind M, Hunter AJ, Gold M, Hopton G, Jacobs G, et al. Double-Blind, Controlled Phase II Study of a 5-HT6 Receptor Antagonist, SB-742457, in Alzheimer's Disease. Current Alzheimer Research 2010; 7: 374-385.

68- Lehr T, Stabb A , Tillmann C, Trommershauser D, Rasching A, Schaefer HG, et al. Population pharmacokinetic modeling of NS2330 (tesofensine) and its major metabolite in patients with Alzheimer's disease. British Journal of Clinical Pharmacology 2007; 64 (1): 36-48.

69- Alvarez A, Fuentes P. Cerebrolysin in Alzheimer's Disease. Drugs of Today 2011; 47 (7): 487-513.

70- Alvarez A, Cacabelos R, Sampedro C, Aleixandre M, Linares C, Granizo E, et al. Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin. European Journal of Neurology 2012; 18: 59-68.

71- Mandel RJ. CERE-110, an adeno-associated virus-based gene delivery vector expressing human nerve growth factor for the treatment of Alzheimer's disease. Curr Opin Mol Ther 2010; 12 (2): 240-247.

72- Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behavior, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2008; 372: 207-215.

73- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonethi RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA 2007; 297 (8): 842-857.

74- Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005; 142 (1): 37-46.

75- Lloret A, Badia MC, Mora NJ, Pallardo FV, Alonso MD, Vina J. Vitamin E Paradox in Alzheimer's Disease: It Does Not Prevent Loss of Cognition and May Even Be Detrimental. Journal of Alzheimer's Disease 2009; 17: 143-149.

76- Taug MX, Jacobs D, Stern Y, MArder K, Schofield P, Gurland B, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. Lancet 1996; 348 (9025): 429-432.

77- Lathaby A, Hogervorst E, Richard M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. Cochrane Databases of Systematic Reviews 2008; (1): CD003122.

78- Wroolie TE, Kenna HA, Williams KE, Powers BN, Holcomb M, Khaydis A, et al. Differences in verbal memory performance in postmenopausal women receiving hormone therapy: 17β-estradiol versus conjugated equine estrogens. Am J Geriatr Psychiatry 2011; 19 (9): 792-802.

79- Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, Arnold AM, Ives DG. Ginkgo biloba for Preventing Cognitive Decline in Older Adults: A Randomized Trial. JAMA 2009; 302 (24): 2663-2670.

80- Seripnikov A, Khomenko A, Napryeyenko O. Effects of Ginkgo biloba Extract EGb761® on neuropsychiatric symptoms of dementia: findings from a randomized controlled trial. Wien Med Wochenscher 2007; 157 (13-14): 295-300.

81- Napryeyenkoa O, Sonnikb G, Tartakovskyc I. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb761®, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomized, double-blind, exploratory trial. Aging & Mental Health 2009; 13 (2): 183-190.

82- Yancheva S, Ihl R, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R. Ginkgo biloba extract EGb761®, donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: A randomized, double-blind, exploratory trial. Aging & Mental Health 2009; 13 (2): 183-190.

83- DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. Ginkgo biloba for Prevention of Dementia: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2008; 300 (19): 2253-2262.

84- Szekely CA, Zandi PP, Ez M, Messias E, Breitner JC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. Neuroepidemiology 2004; 23 (4): 159-169.

85- Breitner JC, Baker LD, Montine TJ, Meinert CL, Lyketses CG, Ashe KH, et al. Extended results of the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial. Alzheimer's & Dementia 2011; 7: 402-411.

86- De Jong D, Jansen R, Hoefnagels W, Jellesma-Eggenkamp M, Verbeek M, Borm G, et al. No Effect of One-Year Treatment with Indomethacin on Alzheimer's Disease Progression: A Randomized Controlled Trial. PLoS ONE 2008; 3 (1): e1475.

87- Soininen H, West C, Robbins J, Niculescu L. Long-Term Efficacy and Safety of Celecoxib in Alzheimer's Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2007; 23: 8-21.

88- Aisen PS, Thal LJ, Ferris SH, Assaid C, Nessly ML, Giuliani MJ, et al. Rofecoxib in Patients with Mild Cognitive Impairment: Further Analyses of Data from a Randomized, Double-Blind, Trial. Current Alzheimer Research 2008; 5: 73-82.

89- Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methy-glutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Arch Neurol 2000; 57 (10): 1439-1443.

90- Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Strock M, Lutjohann D, Keller P, et al. Simvatatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta42 and Abeta40 in vitro and in vivo. Proc Natl Aca Sci USA 2001; 98 (10): 5856-5861.

91- Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, Lopez J, Launer LJ, Brownw P, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. Arch Neurol 2005; 62 (5): 753-757.

92- Hoglund K, Thelen KM, Syversen S, Sjogren M, von Bergmann K, Wellin A, et al. The effect of simvastatin treatment on the amyloid precursor protein and brain cholesterol metabolism in patients with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 2005; 19 (5-6): 256-265.

93- Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Azheimer disease: LEADe. Neurology 2010; 74 (12): 956-964.

94- Carlsson CM, Gleason CE, Heas TM, Moreland KA, Blazel HM, Koscik RL, et al. Effects of Simvastatin on Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Cognition in Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer´s Disease 2008; 13: 187-197.

95- Green KN, Martinez-Coria H, Khashwji H, Hall EB, Yurko-Mauro K, Ellis L, et al. Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid-beta and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. J Neurosci 2007; 27 (16): 4385-4395.

96- Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Dyck CV, et al. Docosahexaenoic Acid Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease: a randomized trial. JAMA 2010; 304 (17): 1903-1911.

97- Freund-Levi Y, Basun H, Cederholm T, Faxen-Irving G, Garlind A, Grut M, et al. Omega-3 supplementation in mild to moderate Alzheimer's disease: effects on neuropsychiatric symptoms. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23: 161-168.

98- Plastino M, Fava A, Pirritano D, Cotronei P, Sacco N, Sperli T, et al. Effects of insulinic therapy on cognitive impairment in patients with Alzheimer disease and Diabetes Mellitus type-2. Journal of the Neurological Sciences 2010; 288: 112-126.

99- Reger MA, Watson GS, Green PS, Wilkinson CW, Baker LD, Cholerton B, et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates β-amyloid in early AD. Neurology 2008; 70 (6): 440-448.

100- Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, Egginton S, Saunders AM, Irizarry M, et al. Rosiglitazone Monotherapy in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. Dement Geriatr Cogn Disord 2012; 30: 131-146.

101- Hanyu H, Sato T, Sakurai H, Iwamoto T. THE ROLE OF TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN COGNITIVE IMPROVEMENT AFTER PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATOR RECEPTOR GAMMA AGONIST PIOGLITAZONE TREATMENT IN ALZHEIMER'S DISEASE. J Am Geriatr Soc 2010; 58: 1000-1001.

102- Sato T, Hanyu H, Hirao K, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T. Efficacy of PPAR-γ agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. Neurobiology of Aging 2011; 32: 1626-1633.

103- Akuffo EL, Davis JB, Fox SM, Gloger IR, Hosford D, Kinsey EE, et al. The discovery and early validation of novel plasma biomarkers in mild-to-moderate Alzheimer's disease patients responding to treatment with rosiglitazone. Biomarkers 2008; 13 (6): 618-636.

104- Tzimopoulou S, Cunningham VJ, Nichols TE, Searle G, Bird NP, Mistry P, et al. A Multi-Center Randomized Proof-of-Concept Clinical Trial Applying [^{13}F]FDG-PET for Evaluation of Metabolic Thrapy with Rosiglitazone XR in Mild to Moderate Alzheimer's Disease. Journal of Alzheimer's Disease 2010; 22: 1241-1256.

105- Hanyu H, Sato T, Kiuchi A, Sakurai H, Iwamoto T. Pioglitazone improved cognition in a pilot study on patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with diabetes mellitus. J Am Geriatr Soc 2009; 57 (1): 177-179

106- Geldmacher DS, Fritsch T, McClendon MJ, Landreth G. A Randomized Pilot Clinical Trial of the Safety of Pioglitazone in Treatment of Patients with Alzheimer Disease. Arch Neurol 2011; 68 (1): 45-50.

107- Kennelly SP, Abdullah L, Paris D, Parish J, Mathura V, Mullan M, et al. Demonstration of safety in Alzheimer's patients for intervention with a anti-hypertensive drug Nilvadipine: results from a 6-week open label study. Int J Geriatr Psychiatry 2011; 26 (10): 1038-1045.

108- Sabbagh M, Agro A, Bell J, Aisen PS, Schweizer E, Galasko D. PF-04494700, an oral inhibitor of RAGE, in Alzheimer disease. Alzheimer Dis Assoc Disord 2011; 25 (3): 206-212.

109- Gallant M, Aspiotis R, Day S, Dias R, Dubé D, Dubé L, et al. Discovery of MK-0952, a selective PDE4 inhibitor for the treatment of long-term memory loss and mild cognitive impairment. Bioorg Med Chem Lett 2010; 20 (22): 6387-6393.

110- Hutson PH, Finger EN, Magliaro BC, Smith SM, Converso A, Sanderson PE, et al. The selective phosphodiesterase 9 (PDE9) inhibitor PF-04447943 (6-[(3S,4S)-4-methyl-1-(pyrimidin-2-ylmethyl)pyrrolidin-3-yl]-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,5-dihydro-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one) enhances synaptic plasticity and cognitive function in rodents. Neuropharmacology 2011; 61 (4): 665-676.

111- Karran E, Mercken M, Strooper BD. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. Nature 2011, 10: 698-712.

Tabela 1: Características dos ensaios clínicos sobre fármacos que interferem na via da proteína beta-amilóide. DA: Doença de Alzheimer; MMSE: Mini-Mental State Examination; ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living; LCR: liquido céfalo-raquidiano; CDR+SoB: Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes; NPI: Neuropsychiatric Inventory; RUD-Life: Resourse Utilization in Dementia - Life Questionnaire; EQ-5D: EuroQol 5 – Dimensional Health-related Quality of Life Scale; Qol-AD: Quality of Life in Alzheimer's Disease; NTB: Neuropsychological Test Battery; ADCS-CGIC: Alzheimer´s Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change; CIBIC+: Clinician's Interview-Based Impression of Change – Plus Caregiver Input; DAD: Disability Assessment for Dementia.

Mecanismo de ação	**Fármaco**	**Referência (registo de ensaio clínico)**	**Fase**	**Tipo de estudo**	**Desenho de estudo**	***Outcome***	**Testes de avaliação**	**Duração**	**População / Estadio da DA (MMSE)**	**Outros tratamentos anti-demência**
Inibição da beta-secretase	CTS-21166	7 (NCT-00621010)	I	Intervencional		1º: segurança e tolerabilidade 2º: farmacocinética		7 dias	Adultos do sexo masculino saudáveis	
	MK-8931	Em curso (NCT-01496170)	I	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo	Farmacocinética e farmacodinâmica		7 dias	DA / Ligeira a moderada	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em

					com placebo					dose estável há 3 meses
Inibição da gama-secretase	Semagacestat	11,12 (NCT-00762411)	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog e ADCS-ADL 2º: alterações em biomarcadores imagiológicos e no LCR; alterações cognitivas, funcionais e comportamentais noutros indicadores; alterações da qualidade de vida	ADAS-Cog, ADCS-ADL, CDR+SoB, MMSE, NPI, RUD-Life, EQ-5D	21 meses	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável
		11,12 (NCT-	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado,	1º: alterações em: ADAS-Cog e	ADAS-Cog,	21 meses	DA / Ligeira a moderada	Possível inibidores da acetilcolinesterase

	00594568)			duplamente cego, controlo com placebo	ADCS-ADL 2º: alterações em biomarcadores imagiológicos e no LCR; alterações cognitivas, funcionais e comportamentais noutros indicadores; alterações da qualidade de vida	ADCS-ADL, CDR+SoB, MMSE, NPI, RUD-Life, EQ-5D		(16-26)	e/ou memantina em dose estável
	(NCT-01035138)	III	Intervencional	Estudo aberto	1º: alterações em: ADAS-Cog e ADCS-ADL 2º: alterações em biomarcadores imagiológicos;	ADAS-Cog, ADCS-ADL, CDR+SoB, MMSE,	24 meses	DA / Ligeira a moderada	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável

					alterações cognitivas, funcionais e comportamentais noutros indicadores; alterações da qualidade de vida	NPI, RUD-Life, EQ-5D			
BMS-708163	(NCT-00810147)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade 2º: farmacocinética e farmacodinâmica		24 semanas	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 2 meses
	Em curso (NCT-00890890)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade 2º: biomarcadores no LCR e progressão de		24 semanas	DA / prodrómica (24-30)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável

						demência				
	Begacestat	(NCT-00547560)	I	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego	Farmacocinética e farmacodinâmica		6 meses	Idosos saudáveis	
		(NCT-00959881)	I	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: farmacodinâmica 2º: farmacocinética, segurança e tolerabilidade		5 meses	Adultos saudáveis	Donepezil obrigatório
Modulação da gama-secretase	Tarenflurbil	15 (NCT-00105547)	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog e ADCS-ADL 2º: alterações cognitivas, funcionais e comportamentais noutros indicadores; alterações na	ADAS-Cog, ADCS-ADL, CDR+SoB, MMSE, NPI, Qol-AD	18 meses	DA / Ligeira (20-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 6 meses

						qualidade de vida				
Estimulação da alfa-secretase	Etozolate	18 (NCT-00880412)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade 2º: alterações cognitivas, funcionais e comportamentais	ADAS-Cog, ADCS-ADL, CDR+SoB, NTB, MMSE, NPI, ADCS-CGIC	3 meses	DA / Ligeira a moderada (12-24)	Inibidores da acetilcolinesterase obrigatórios há 3 meses
	EGCG	Em curso (NCT-00951834)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog 2º: segurança e tolerabilidade; alterações em biomarcadores	ADAS-Cog, MMSE, CIBIC+	18 meses	DA / Ligeira (20-26)	Inibidores da acetilcolinesterase obrigatórios há 6 meses

						imagiológicos; alterações cognitivas e funcionais noutros indicadores				
Inibição da agregação	Tramiprosato	24 (NCT-00088673)	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog e CDR+SoB 2º: alterações em biomarcadores imagiológicos	ADAS-Cog; CDR+SoB	78 semanas	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 4 meses
	Scyllo-inositol	27 (NCT-00568776)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade; alterações em: NTB e ADCS-ADL 2º: alterações em biomarcadores	NTB, ADCS-ADL, ADAS-Cog, CDR+SoB,	78 semanas	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 4 meses

						imagiológicos e no LCR; alterações cognitivas e comportamentais noutros indicadores	NPI, MMSE			
		(NCT-00934050)	II	Intervencional	Estudo aberto	Segurança e tolerabilidade		48 semanas	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 4 meses
	PBT2	28 (NCT-00471211)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade; 2º: alterações em biomarcadores no LCR; alterações cognitivas	NTB, ADAS-Cog, MMSE	12 semanas	DA / Ligeira (20-26)	Possível inibidores da acetilcolinesteraseem dose estável há 4 meses
Imunização	AN-1792	33,34	II	Intervencional	Multicêntrico,	1º: segurança e	ADAS-	12 meses	DA / Ligeira	Possível inibidores

activa		(NCT-00021723)			aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	tolerabilidade; 2º: alterações em biomarcadores imagiológicos; alterações cognitivas	Cog, NTB		a moderada (15-26)	da acetilcolinesteraseem dose estável há 6 meses
		31 (follow-up do estudo anterior)	II	Observacional		1º: segurança e tolerabilidade; 2º: alterações em biomarcadores imagiológicos; alterações cognitivas e funcionais	DAD, CDR+SoB, MMSE, NTB, ADAS-Cog	4,6 anos após o início do estudo anterior	Indivíduos respondedores no estudo anterior	Possível inibidores da acetilcolinesterase
	ACC-001	Em curso (NCT-01284387)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente	1º: alterações em biomarcadores imagiológicos;		24 meses	DA / Ligeira a moderada (18-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em

				cego, controlo com placebo	2º: segurança e tolerabilidade			dose estável
	Em curso (NCT-01227564)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade; alterações em biomarcadores imagiológicos; 2º: alterações em biomarcadores no LCR; alterações cognitivas e funcionais	24 meses	DA / prodrómica (≥25)	
CAD-106	(NCT-00795418)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade 2º: alterações cognitivas e funcionais	54 semanas	DA / Ligeira (20-26)	

		Em curso (NCT-01097096)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade 2º: alterações em biomarcadores no LCR		90 semanas	DA / Ligeira (20-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 4 semanas
	AFFITOPE AD-01	(NCT-00495417)	I	Intervencional	Aleatorizado, ocultação simples	1º: segurança e tolerabilidade 2º: eficácia clínica e imunológica		1 ano	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 3 meses
	AFFITOPE AD-02	(NCT-00633841)	I	Intervencional	Aleatorizado, ocultação simples	1º: segurança e tolerabilidade 2º: eficácia clínica e imunológica		1 ano	DA / Ligeira a moderada (16-26)	
		Em curso (NCT-01117818)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente	1º: alterações em: ADAS-Cog ADCS-ADL	ADAS-Cog, ADCS-	12 meses	DA / Ligeira (>20)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em

					cego, controlo com placebo	2º: alterações em biomarcadores imagiológicos; alterações cognitivas e comportamentais noutros indicadores	ADL, NTB, NPI, CDR-SoB			dose estável
Imunização passiva	Bapineuzumab	37 (NCT-00112073)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas em: ADAS-Cog e DAD 2º: alterações em biomarcadores imagiológicos e no LCR; alterações cognitivas e comportamentais noutros indicadores	ADAS-Cog, DAD, MMSE, NTB, CDR-SoB	78 semanas	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 120 dias

	Em curso (NCT-00667810)	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas em: ADAS-Cog e DAD 2º: alterações em biomarcadores imagiológicos e no LCR; alterações cognitivas e comportamentais noutros indicadores	ADAS-Cog, DAD, CDR-SoB	78 semanas	DA não portadores do alelo APOEε4 / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável
	Em curso (NCT-00996918)	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade 2º: alterações cognitivas e comportamentais	ADAS-Cog, DAD, NPI	4 anos	DA / (≥10)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável
	Em curso (NCT-	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado,	1º: alterações cognitivas e		18 meses	DA não portadores do	Possível inibidores da acetilcolinesterase

	00574132)			duplamente cego, controlo com placebo	funcionais			alelo APOEε4 / Ligeira a moderada (16-26)	e/ou memantina em dose estável
	Em curso (NCT-00575055)	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas e funcionais		18 meses	DA portadores do alelo APOEε4 / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável
Solanezumab	38	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	Segurança, tolerabilidade, biomarcadores no LCR; alterações cognitivas		12 semanas	DA / Ligeira a moderada	
	Em curso (NCT-	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente	1º: alterações em: o ADAS-Cog e	ADAS-Cog,	80 semanas	DA / Ligeira a moderada	Possível inibidores da acetilcolinesterase

	00904683)			cego, controlo com placebo	ADCS-ADL 2º: alterações em biomarcadores imagiológicos; alterações cognitivas, funcionais e comportamentais noutros indicadores; alterações da qualidade de vida	ADCS-ADL, CDR+SoB, MMSE, NPI, RUD-Life, EQ-5D, Qol-AD		(16-26)	e/ou memantina em dose estável há 4 meses
	Em curso (NCT-00905372)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog e ADCS-ADL 2º: alterações em biomarcadores imagiológicos,	ADAS-Cog, ADCS-ADL, CDR+SoB, MMSE,	80 semanas	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 4 meses

					funcionais e comportamentais noutros indicadores; alterações da qualidade de vida	NPI, RUD-Life, EQ-5D, Qol-AD		
Ponezumab	(NCT-00722046)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança, tolerabilidade e farmacocinética; 2º: alterações cognitivas; alterações em biomarcadores no LCR	ADAS-Cog, DAD	24 meses	DA / Ligeira a moderada (16-26)
	(NCT-00945672)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo	1º: segurança, tolerabilidade e farmacocinética; 2º: alterações	ADAS-Cog, DAD	18 meses	DA / Ligeira a moderada (16-26)

					com placebo	cognitivas; alterações em biomarcadores no LCR				
		Em curso (NCT-01005862)	I	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em biomarcadores no LCR; 2º: segurança e tolerabilidade		6 meses	Indivíduos saudáveis e com DA / ligeira (≥20)	
	Imunoglobulina intravenosa	(NCT-00812565)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: farmacocinética; 2º: alterações em biomarcadores imagiológicos e no LCR; alterações cognitivas		24 semanas	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 3 meses
		(NCT-00299988)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente	1º: alterações em: ADAS-Cog e	ADAS-Cog,	18 meses	DA / Ligeira a moderada	Possível inibidores da acetilcolinesterase

				cego, controlo com placebo	ADCS-CGIC; 2º: alterações cognitivas, funcionais e comportamentais noutros indicadores; alterações em biomarcadores imagiológicos e no LCR; alterações da qualidade de vida; segurança e tolerabilidade	ADCS-CGIC, ADCS-ADL, MMSE, NPI, Qol-AD		(14-26)	e/ou memantina em dose estável há 3 meses
	Em curso (NCT-01524887)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog e ADCS-ADL; 2º: alterações	ADAS-Cog, ADCS-ADL,	18 meses	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 12

					cognitivas e comportamentais noutros indicadores; alterações em biomarcadores imagiológicos	ADCS-CGIC, NPI			semanas
	Em curso (NCT-01300728)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas; alterações em biomarcadores imagiológicos	ADAS-Cog, MMSE, CDR-SoB	24 meses	Défice Cognitivo Ligeiro (24-30)	
	Em curso (NCT-00818662)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas e funcionais	ADAS-Cog, ADCS-ADL	18 meses	DA / Ligeira a moderada (14-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 3 meses

Tabela 2: Características dos ensaios clínicos sobre fármacos que interferem na via da proteína tau. DA: Doença de Alzheimer; MMSE: Mini-Mental State Examination; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living; LCR: liquido céfalo-raquidiano; tau-T: tau total; ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale; CDR+SoB: Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes; CERAD: Consortium to Estabilish a Registry for Alzheimer's Disease; SLN: Sequence of Letters and Numbers; TMT: Trail Making Test; ADCS-CGIC: Alzheimer´s Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change; Qol-AD: Quality of Life in Alzheimer's Disease; NPI: Neuropsychiatric Inventory; GDS: Global Deterioration Scale; EQ-5D: EuroQol 5 – Dimensional Health-related Quality of Life Scale; ADFACS: Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale.

Mecanismo de ação	**Fármaco**	**Referência (registo de ensaio clínico)**	**Fase**	**Tipo de estudo**	**Desenho de estudo**	***Outcome***	**Testes de avaliação**	**Duração**	**População / Estadio da DA (MMSE)**	**Outros tratamentos anti-demência**
Inibição da GSK-3	Lítio	42		Intervencional	Estudo aberto	1º: tolerabilidade 2º: alterações cognitivas e funcionais	MMSE, ADCS-ADL	1 ano	DA / Ligeira a moderada (12-24)	Possível inibidores da acetilcolinesterase
		44 (NCT-		Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado,	1º: biomarcadores no LCR e atividade de GSK-3 em	MMSE, ADAS-Cog	10 semanas	DA / Ligeira (21-26)	Possível inibidores da

	72046462)			ocultação simples, controlo com placebo	linfócitos 2º: farmacocinética, alterações cognitivas				acetilcolinesterase em dose estável há 6 meses
	45 (NCT-01055392)	II	Intervencional	Unicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: atraso na progressão do défice cognitivo 2º: alterações em biomarcadores no LCR e atividade GSK-3 em plaquetas e linfócitos	CDR+SoB, ADAS-Cog, CERAD, SLN, TMT	12 meses	Défice Cognitivo Ligeiro	
Valproato	43 (NCT-00071721)	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: ocorrência de agitação ou psicose 2º: alterações cognitivas e funcionais, alterações em biomarcadores imagiológicos	CDR+SoB, ADAS-Cog, ADCS-ADL, ADCS-CGIC, Qol-AD	24 meses	DA / Moderada (12-20)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em doses estáveis
Davunetid	(NCT-	II	Intervencional	Aleatorizado,	1º: alterações de memória		12	Défice	

	e	00422981)			duplamente cego, controlo com placebo			semanas	Cognitivo Ligeiro	
	Tideglusib	(NCT-00948259)	I	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade 2º: alterações cognitivas		20 semanas	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase em dose estável
		Em curso (NCT-01350362)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas 2º: segurança e tolerabilidade, alterações funcionais, alterações em biomarcadores imagiológicos e no LCR num pequeno grupo de pessoas	ADAS-Cog, ADCS-ADL, MMSE, NPI, GDS, ADCS-CGIC, EQ-5D	26 semanas	DA / Ligeira a moderada (14-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em doses estáveis
	Nicotinamida	Em curso (NCT-	I	Intervencional	Aleatorizado, duplamente	1º: alterações cognitivas	ADAS-Cog		DA / Ligeira a moderada	Possível inibidores da

		00580931)		cego, controlo com placebo				(13-25)	acetilcolinesterase e/ou memantina em doses estáveis
Inibição da agregação de proteína tau	Azul de metileno	54,55	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas e funcionais	ADAS-Cog, MMSE, CDR+SoB, ADCS-CGIC, ADFACS, NPI	6 meses	DA / Ligeira a moderada	

Tabela 3: Características dos ensaios clínicos sobre outros fármacos com possível ação terapêutica na DA. DA: Doença de Alzheimer; MMSE: Mini-Mental State Examination; ADAS-Cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale- Cognitive Subscale; CIBIC+: Clinician's Interview-Based Impression of Change – Plus Caregiver Input; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living; NPI: Neuropsychiatric Inventory; LCR: liquido céfalo-raquidiano; ADCS-CGIC: Alzheimer´s Disease Cooperative Study – Clinical Global Impression of Change; CDR+SoB: Clinical Dementia Rating Scale Sum of Boxes; Qol-AD: Quality of Life in Alzheimer's Disease; CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; DAD: Disability Assessment for Dementia; NTB: Neuropsychological Test Battery; EQ-5D: EuroQol 5 – Dimensional Health-related Quality of Life Scale; TICS: Telephone Interview for Cognitive Status; RBMT: Rivermeed Behavioral Memory Test; GVF: Generative Verbal Fluency; NOSGER: Nurse Observation Scale for Geriatric Patients; Behave-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer´s Disease Scale; ADFACS: Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale; GDS: Global Deterioration Scale; FSCRT: Free and Cued Selective Reminding Test.

Mecanismo de ação	**Fármaco**	**Referência (registo de ensaio clínico)**	**Fase**	**Tipo de estudo**	**Desenho de estudo**	***Outcome***	**Testes de avaliação**	**Duração**	**População / Estadio da DA (MMSE)**	**Outros tratamentos anti-demência**
Inibição da acetilcolinesterase	Phenserine	57	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog e CIBIC+; 2º: alterações em:	ADAS-Cog, CIBIC+, ADCS-ADL, NPI,	6 meses	DA / Ligeira a moderada	

						ADCS-ADL e NPI				
		57	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog e CIBIC+	ADAS-Cog, CIBIC+	12 semanas	DA / Ligeira a moderada(12-24)	
(menor ação como inibidor da acetilcolinesterase)	Posiphen	Em curso (NCT-01072812)	I	Intervencional	Estudo aberto	1º: farmacocinética e farmacodinâmica 2º: biomarcadores no LCR e no sangue; segurança		10 dias	Défice Cognitivo Ligeiro	
	Huperzine A	60 (NCT-00083590)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog 2º: alterações em: MMSE, CIBIC+, ADCS-ADL, NPI	ADAS-Cog, MMSE, CIBIC+, ADCS-ADL, NPI	16 semanas	DA / Ligeira a moderada (10-24)	Possível memantina em dose estável
		Em curso	II/III	Intervencional	Multicêntrico,	1º: alterações em:	ADAS-Cog,	24	DA /	Sem outro

		(NCT-01282619)			aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	ADAS-Cog 2º: alterações em: CIBIC+, ADCS-ADL, NPI	ADCS-CGIC, CIBIC+, NPI	semanas	Ligeira a moderada (11-24)	tratamento
Agonismo dos recetores nicotínicos α4β2	AZD-3480	63 (NCT-00501111)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo ou controlo positivo com donepezil	1º: alterações em: ADAS-Cog 2º: alterações em: MMSE, ADCS-CGIC, CDR+SoB; segurança e tolerabilidade	ADAS-Cog, MMSE, ADCS-CGIC, CDR+SoB	12 semanas	DA / Ligeira a moderada (12-26)	Sem outro tratamento nas últimas 8 semanas
		Em curso (NCT-01466088)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo positivo com donepezil	1º: alterações em: ADAS-Cog, CIBIC+ e ADCS-ADL 2º: alterações em: MMSE, NPI; % de doentes com melhoria	ADAS-Cog, CIBIC+. ADCS-ADL, MMSE, NPI	54 semanas	DA / Ligeira a moderada (12-22)	Sem outro tratamento

						no ADAS-Cog e CIBIC+				
	ABT-089	NCT-00555204	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade 2º:farmacocinética e farmacodinâmica		12 semanas	DA / Ligeira a moderada (10-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase em dose estável obrigatório
		NCT-00069849	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º:alterações cognitivas	MMSE		DA / Ligeira a moderada (12-26)	Sem outro tratamento nas últimas 6 semanas
		NCT-00809510	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança 2º: alterações cognitivas e qualidade de vida	ADAS-Cog, CIBIC+, MMSE, Qol-AD	6 meses	DA / Ligeira a moderada	Possível inibidores da acetilcolinesterase em dose estável
Agonismo dos	EVP-6124	NCT-	I	Intervencional	Aleatorizado,	1º: segurança e		28 dias	DA /	Donepezil ou

recetores nicotínicos α7		00766363)			duplamente cego, controlo com placebo	tolerabilidade 2º: farmacocinética			Ligeira a moderada (18-26)	rivastigmina obrigatórios
		Em curso (NCT-01073228)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog 2º: alterações em: CDR+SoB, ADCS-ADL, NPI, MMSE	ADAS-Cog, NPI, MMSE, CDR+SoB, ADCS-ADL	24 semanas	DA / Ligeira a moderada (14-24)	
	MEM-3454	NCT-00454870	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica		8 semanas	DA / Ligeira a moderada (16-26)	Sem outro tratamento
		NCT-00884507	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog 2º: alterações em: CANTAB, MMSE, ADCS-ADL, ADCS-	ADAS-Cog, CANTAB, MMSE, ADCS-ADL, ADCS-CGIC	6 meses	DA / Ligeira a moderada (13-22)	Donepezil obrigatório

						CGIC, segurança e tolerabilidade				
Inibição da recaptação da noradrenalina	Atomoxetina	65 (NCT-00191009)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog 2º: alterações em: CIBIC+, NPI, ADCS-ADL; segurança e tolerabilidade	ADAS-Cog, CIBIC+, NPI, ADCS-ADL	6 meses	DA / Ligeira a moderada (10-26)	Inibidores da acetilcolinesterase em dose estável há 3 meses obrigatórios
Antagonismo dos recetores 5-HT1A	Lecozotan	66 (NCT-00151398)	II	Intevencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo positivo com donepezil	1º: alterações em: ADAS-Cog e ADCS-CGIC 2º: outras alterações cognitivas, funcionais e comportamentais	ADAS-Cog, ADCS-CGIC	3 meses	DA / Ligeira a moderada	Sem outro tratamento
		(NCT-00277810)	II/III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente	1º: alterações da cognição e da função global		6 meses	DA / Ligeira a moderada	Inibidores da acetilcolinesterase obrigatórios

					cego, controlo com placebo	2º: alterações funcionais e comportamentais			
Antagonismo dos recetores 5-HT6	SB-742457	67 (NCT-00224497)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog e CIBIC+ 2º: alterações em: NPI, DAD, MMSE, Qol-AD	ADAS-Cog, CIBIC+, NPI, DAD, MMSE, Qol-AD	24 semanas	DA / Ligeira a moderada (12-26)
		(NCT-00348192)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo e controlo positivo com donepezil	1º: alterações da cognição e da função global 2º: alterações funcionais e comportamentais, segurança, tolerabilidade, farmacocinética		24 semanas	DA / Ligeira a moderada (12-24)

		(NCT-00708552)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo e controlo positivo com donepezil	1º: alterações da cognição e da função global 2º: alterações funcionais, segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacogenética	24 semanas	DA / Ligeira a moderada	
		(NCT-00710684)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas e funcionais 2º: segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacogenética	24 semanas	DA / Ligeira a moderada	Donepezil obrigatório
Agonismo dos recetores 5-	PRX-03140	(NCT-00384423)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente	1º: segurança e tolerabilidade	2 semanas	DA / Ligeira	Donepezil obrigatório

HT4					cego, controlo com placebo	2º: alterações cognitivas				
		(NCT-00672945)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog	ADAS-Cog	26 semanas	DA / Ligeira a moderada (12-22)	Donepezil em dose estável há 3 meses obrigatório
		(NCT-00693004)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog	ADAS-Cog	3 meses	DA / Ligeira a moderada (16-24)	Sem inibidores da acetilcolinesterase e memantina há 2 meses
Inibição da recaptação da noradrenalina, dopamina, serotonina	Tesofensine	(NCT-00153010)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog 2º: alterações em: ADCS-CGIC, ADCS-ADL, NPI, MMSE	ADAS-Cog, ADCS-CGIC, ADCS-ADL, NPI, MMSE		DA / Ligeira a moderada (10-24)	Sem inibidores da aceilcolinesterase
Neurotrofinas	Cerebrolysin	69	II	Intervencional	Aleatorizado,	1º: alterações em:	ADAS-Cog,	28	DA /	Sem outro

	(NCT-00911807)			duplamente cego, controlo com placebo e controlo positivocom donepezil	ADAS-Cog e CIBIC+ 2º: alterações em: NPI e ADCS-ADL; segurança e tolerabilidade	CIBIC+, NPI, ADCS-ADL	semanas	Ligeira a moderada (12-25)	tratamento
CERE-110	(NCT-00087789)	I	Intervencional	Estudo aberto	1º: segurança e tolerabilidade		24 meses	DA / Ligeira a moderada (16-28)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em doses estáveis possível
	Em curso (NCT-00876863)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog 2º: alterações em: ADCS-ADL, NPI, MMSE, NTB	ADAS-Cog, ADCS-ADL, NPI, MMSE, NTB	24 meses	DA / Ligeira a moderada	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em doses estáveis

										há 3 meses possível
Melhoria da função mitocondrial	Dimebon	72 (NCT-00377715)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog 2º: alterações em: ADCS-ADL, NPI, MMSE, CIBIC+	ADAS-Cog, ADCS-ADL, NPI, MMSE, CIBIC+	26 semanas + 26 semanas	DA / Ligeira a moderada (10-24)	Sem outro tratamento
		(NCT-00838110)	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade		26 semanas	DA / Ligeira a moderada (12-26)	Sem outro tratamento há 60 dias
		Em curso (NCT-00829374)	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog ADCS-ADL 2º: alterações em: CIBIC+, NPI, EQ-5D	ADAS-Cog, ADCS-ADL, CIBIC+, NPI, EQ-5D	12 meses	DA / Ligeira a moderada (12-24)	Obrigatório donepezil em dose estável há 6 meses

Anti-oxidantes	Vitamina E	(NCT-00117403)	I	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: farmacocinética 2º: alterações em biomarcadores no LCR		4 meses	DA	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em doses estáveis há 4 semanas
		Em curso (NCT-00040378)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: incidência de demência		7 a 12 meses	Adultos saudáveis	
		Em curso (NCT-00235716)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações funcionais	ADCS-ADL	4 anos	DA / Ligeira a moderada (12-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em doses estáveis há 4 semanas
	Estrogénios	(NCT-	III	Intervencional	Aleatorizado,	1º: prevenção de DA		3 anos	Mulheres	

		00000176)			duplamente cego			idosas com história familiar de perda de memória
		(NCT-00066157)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas 2º: alterações funcionais	15 meses	DA / Ligeira a moderada (15-30)
	Ginkgo biloba	79,83 (NCT-00010803)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: incidência de DA	8 anos	Idosos saudáveis ou com Défice Cognitivo Ligeiro
		80,81		Intervencional	Aleatorizado, duplamente	1º: alterações cognitivas e	22 semanas	DA

					cego, controlo com placebo	comportamentais			
		Em curso (NCT-00814346)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações no metabolismo de glicose na PET 2º: alterações cognitivas, alterações em biomarcadores imagiológicos	18 meses	Idosos saudáveis, Défice Cognitivo Ligeiro e DA / Ligeira (20-30)	Sem outro tratamento
Anti-inflamatórios	Naproxeno e celecoxib	85 (NCT-00007189)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: Incidência de DA	5-7 anos	Idosos saudáveis com história familiar de perda de memória,	

								demência ou DA	
		Em curso (NCT-01417130)		Observacional	Estudo de coorte, prospetivo (follow-up do anterior)	1º: Incidência de DA 2º: alterações cognitivas	TICS, RBMT, GVF	9 anos	
	Celecoxib	87		Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em ADAS-Cog e CIBIC+ 2º: alterações noutros indicadores cognitivos, funcionais e comportamentais; alterações na qualidade de vida	ADAS-Cog, CIBIC+, MMSE, NOSGER, Behave-AD, Qol-AD	52 semanas	DA / Ligeira a moderada (12-26)
	Rofecoxib	(NCT-	II	Intervencional	Multicêntrico,	1º: alterações em	ADAS-Cog,	1 ano	DA / Possível

		00004845)			aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	ADAS-Cog 2º: alterações noutros indicadores cognitivos, funcionais e comportamentais; alterações na qualidade de vida	CDR-SoB, NPI, Qol-AD		Ligeira a moderada (13-26)	inibidores da acetilcolinesterase em dose estável há 3 meses
	Indometacina	86 (NCT-00432081)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em ADAS-Cog 2º: alterações noutros indicadores cognitivos, funcionais e comportamentais, segurança e tolerabilidade	ADAS-Cog, CIBIC+, MMSE, NPI, ADCS-ADL	12 meses	DA / Ligeira a moderada (10-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase em dose estável
Inibição da	Atorvastatina	93	III	Intervencional	Multicêntrico,	1º: alterações em:	ADAS-Cog,	72	DA /	Donepezil em

3HMG-CoA redutase		(NCT-00151502)			aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	ADAS-Cog e ADCS-CGIC 2º: alterações cognitivas, funcionais e comportamentais noutros indicadores; alterações em biomarcadores imagiológicos	ADCS-CGIC, NPI, MMSE, CDR-SoB, ADFACS	semanas	Ligeira a moderada (13-25)	dose estável há 3 meses obrigatório
		91 (NCT-00024531)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego	1º: alterações em: ADAS-Cog e ADCS-CGIC 2º: alterações cognitivas, funcionais e comportamentais noutros indicadores	ADAS-Cog, ADCS-CGIC, NPI, MMSE, GDS, ADCS-ADL	1 ano	DA / Ligeira a moderada (12-28)	Possível inibidores da acetilcolinesterase em dose estável há 3 meses
	Sinvastatina	(NCT-	IV	Intervencional	Aleatorizado,	1º: alterações em		12 meses	Adultos e	

	00303277)			duplamente cego	biomarcadores no LCR			idosos saudáveis
	(NCT-00486044)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em biomarcadores no LCR 2º: alterações cognitivas		9 meses	Adultos saudáveis com progenitor com DA
	(NCT-00053599)	III	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog 2º: alterações cognitivas, funcionais e comportamentais noutros indicadores, alterações na qualidade de vida	ADAS-Cog, ADCS-CGIC, MMSE, NPI, ADCS-ADL, Qol-AD	24 meses	DA / Ligeira a moderada (12-26)
	Em curso (NCT-		Intervencional	Aleatorizado, duplamente	1º: alterações em biomarcadores no		18 meses	Adultos saudáveis

		00939822)			cego	LCR			com progenitor com DA	
		Em curso (NCT-00842920)	IV	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: CDR-SoB 2º: alterações em: ADAS-Cog e FCSRT	CDR-SoB, ADAS-Cog, FCSRT	24 meses	Défice Cognitivo Ligeiro	Sem outro tratamento
Ácidos gordos ω3	Ácido docosa-hexanóico	(NCT-00440050)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em ADAS-Cog e CDR-SoB 2º: alterações em: ADCS-ADL e NPI; alterações em biomarcadores imagiológicos e no LCR	ADAS-Cog, CDR-SoB, ADCS-ADL, NPI	18 meses	DA / Ligeira a moderada (14-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 4 meses
Insulina	Insulina	99		Intervencional	Aleatorizado,	1º: alterações			Défice	

intra-nasal				duplamente cego, controlo com placebo	cognitivas		Cognitivo Ligeiro e DA	
	Em curso (NCT-01436045)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas		DA / Ligeira a moderada (18-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 1 meses
	Em curso (NCT-00581867)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas		DA / Ligeira	
	Em curso (NCT-00438568)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas; farmacocinética 2º: alterações em	24 semanas	Défice Cognitivo Ligeiro e DA	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina

						biomarcadores no LCR				em dose estável
Agonismo dos recetores PPAR-γ	Rosiglitazona	100 (NCT-00428090)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog e ADCS-CGIC 2º: alterações cognitivas, funcionais e comportamentais noutros indicadores; alterações da qualidade de vida	ADAS-Cog, ADCS-CGIC, NPI, DAD, MMSE, RUD-Life, EQ-5D, Qol-AD	24 semanas	DA / Ligeira a moderada (10-23)	Sem outro tratamento
		(NCT-00348140)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog e CDR-SoB 2º: alterações cognitivas, funcionais e comportamentais	ADAS-Cog, CDR-SoB, NPI, DAD, MMSE, RUD-Life, EQ-5D, Qol-	54 semanas	DA / Ligeira a moderada (10-26)	Inibidores da acetilcolinesterase obrigatórios em dose estável há 2 meses

					noutros indicadores; alterações da qualidade de vida	AD			
	(NCT-00348309)	III	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog e CDR-SoB 2º: alterações cognitivas, funcionais e comportamentais noutros indicadores; alterações da qualidade de vida	ADAS-Cog, CDR-SoB, NPI, DAD, MMSE, RUD-Life, EQ-5D, Qol-AD	54 semanas	DA / Ligeira a moderada (10-26)	Donepezil obrigatório
Pioglitazona	106 (NCT-00982202)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade 2º: alterações cognitivas, funcionais e comportamentais		18 meses	DA / Ligeira a moderada (12-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase

Inibição dos recetores dos produtos de glicosilação avançada	PF-04494700	108 (NCT-00141661)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: segurança e tolerabilidade 2º: alterações cognitivas, funcionais e comportamentais	ADAS-Cog, CDR-SoB, MMSE, ADCS-ADL	10 semanas	DA / Ligeira a moderada (12-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 2 meses
		(NCT-00566397)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações cognitivas; segurança e tolerabilidade 2º: alterações em biomaracadores imagiológicos e no LCR		18 meses	DA / Ligeira a moderada (14-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina em dose estável há 4 meses
Inibição da fosfodiasterase tipo 4	MK-0952	(NCT-00362024)	II	Intervencional	Aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo				DA / Ligeira a moderada (18-26)	Possível inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina

										em dose estável há 6 meses
Inibição da fosfodiasterase tipo 9	PF-04447943	(NCT-00930059)	II	Intervencional	Multicêntrico, aleatorizado, duplamente cego, controlo com placebo	1º: alterações em: ADAS-Cog 2º: alterações em: NPI e ADCS-CGIC; segurança e tolerabilidade; farmacocinética	ADAS-Cog, NPI, ADCS-CGIC	12 meses	DA / Ligeira a moderada (14-26)	Sem outro tratamento há 12 semanas

Instruções aos Autores

Estas instruções seguem os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (disponível em URL: www.icmje.org).

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam investigação original nas diferentes áreas da medicina, favorecendo investigação de qualidade, particularmente a que descreva a realidade nacional.

Os manuscritos são avaliados inicialmente por membros do corpo editorial e a publicação daqueles que forem considerados adequados fica dependente do parecer técnico de pelo menos dois revisores externos. A revisão é feita anonimamente, podendo os revisores propor, por escrito, alterações de conteúdo ou de forma ao(s) autor(es), condicionando a publicação do artigo à sua efectivação.

Todos os artigos solicitados serão submetidos a avaliação externa e seguirão o mesmo processo editorial dos artigos de investigação original.

Apesar dos editores e dos revisores desenvolverem os esforços necessários para assegurar a qualidade técnica e científica dos manuscritos publicados, a responsabilidade final do conteúdo das publicações é dos autores.

Todos os artigos publicados passam a ser propriedade dos ARQUIVOS DE MEDICINA. Uma vez aceites, os manuscritos não podem ser publicados numa forma semelhante noutros locais, em nenhuma língua, sem o consentimento dos ARQUIVOS DE MEDICINA.

Apenas serão avaliados manuscritos contendo material original que não estejam ainda publicados, na íntegra ou em parte (incluindo tabelas e figuras), e que não estejam a ser submetidos para publicação noutros locais. Esta restrição não se aplica a notas de imprensa ou a resumos publicados no âmbito de reuniões científicas. Quando existem publicações semelhantes à que é submetida ou quando existirem dúvidas relativamente ao cumprimento dos critérios acima mencionados estas devem ser anexadas ao manuscrito em submissão.

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

De acordo com uma avaliação efectuada sobre o material apresentado à revista os editores dos ARQUIVOS DE MEDICINA prevêm publicar aproximadamente 30% dos manuscritos submetidos, sendo que cerca de 25% serão provavelmente rejeitados pelos editores no primeiro mês após a recepção sem avaliação externa.

TIPOLOGIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NOS ARQUIVOS DE MEDICINA

Artigos de investigação original

Resultados de investigação original, qualitativa ou quantitativa.

O texto deve ser limitado a 2000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 4 tabelas e/ou figuras (total) e até 15 referências.

Todos os artigos de investigação original devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Publicações breves

Resultados preliminares ou achados novos podem ser objecto de publicações breves.

O texto deve ser limitado a 1000 palavras, excluindo referências e tabelas, e organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As publicações breves devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Artigos de revisão

Artigos de revisão sobre temas das diferentes áreas da medicina e dirigidos aos profissionais de saúde, particularmente com impacto na sua prática.

Os ARQUIVOS DE MEDICINA publicam essencialmente artigos de revisão solicitados pelos editores. Contudo, também serão avaliados artigos de revisão submetidos sem solicitação prévia, preferencialmente revisões quantitativas (Meta-análise).

O texto deve ser limitado a 5000 palavras, excluindo referências e tabelas, e apresentar um máximo de 5 tabelas e/ou figuras (total). As revisões quantitativas devem ser organizadas em introdução, métodos, resultados e discussão.

As revisões devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada, devendo ser estruturados no caso das revisões quantitativas.

Comentários

Comentários, ensaios, análises críticas ou declarações de posição acerca de tópicos de interesse na área da saúde, designadamente políticas de saúde e educação médica.

O texto deve ser limitado a 900 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

Os comentários não devem apresentar resumos.

Casos clínicos

Os ARQUIVOS DE MEDICINA transcrevem casos publicamente apresentados trimestralmente pelos médicos do Hospital de S. João numa selecção acordada com o corpo editorial da revista. No entanto é bem vinda a descrição de casos clínicos verdadeiramente exemplares, profundamente estudados e discutidos. O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

Os casos clínicos devem apresentar resumos não estruturados em português e em inglês, com um máximo de 120 palavras cada.

Séries de casos

Descrições de séries de casos, tanto numa perspectiva de tratamento estatístico como de reflexão sobre uma experiência particular de diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

O texto deve ser limitado a 1200 palavras, excluindo referências e tabelas, organizado em introdução, métodos, resultados e discussão, com um máximo de 2 tabelas e/ou figuras (total) e até 10 referências.

As séries de casos devem apresentar resumos estruturados em português e em inglês, com um máximo de 250 palavras cada.

Cartas ao editor

Comentários sucintos a artigos publicados nos ARQUIVOS DE MEDICINA ou relatando de forma muito objectiva os resultados de observação clínica ou investigação original que não justifiquem um tratamento mais elaborado.

O texto deve ser limitado a 400 palavras, excluindo referências e tabelas, e incluir no máximo uma tabela ou figura e até 5 referências.

As cartas ao editor não devem apresentar resumos.

Revisões de livros ou software

Revisões críticas de livros, software ou sítios da internet.

O texto deve ser limitado a 600 palavras, sem tabelas nem figuras, com um máximo de 3 referências, incluindo a do objecto da revisão.

As revisões de livros ou software não devem apresentar resumos.

FORMATAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A formatação dos artigos submetidos para publicação nos ARQUIVOS DE MEDICINA deve seguir os "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Todo o manuscrito, incluindo referências, tabelas e legendas de figuras, deve ser redigido a dois espaços, com letra a 11 pontos, e justificado à esquerda.

Aconselha-se a utilização das letras Times, Times New Roman, Courier, Helvetica, Arial, e Symbol para caracteres especiais.

Devem ser numeradas todas as páginas, incluindo a página do título.

Devem ser apresentadas margens com 2,5 cm em todo o manuscrito.

Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção.

Não devem ser inseridos cabeçalhos nem rodapés.

Deve ser evitada a utilização não técnica de termos estatísticos como aleatório, normal, significativo, correlação e amostra.

Apenas será efectuada a reprodução de citações, tabelas ou ilustrações de fontes sujeitas a direitos de autor com citação completa da fonte e com autorizações do detentor dos direitos de autor.

Unidades de medida

Devem ser utilizadas as unidades de medida do Sistema Internacional (SI), mas os editores podem solicitar a apresentação de outras unidades não pertencentes ao SI.

Abreviaturas

Devem ser evitados acrónimos e abreviaturas, especialmente no título e nos resumos. Quando for necessária a sua utilização devem ser definidos na primeira vez que são mencionados no texto e também nos resumos e em cada tabela e figura, excepto no caso das unidades de medida.

Nomes de medicamentos

Deve ser utilizada a Designação Comum Internacional (DCI) de fármacos em vez de nomes comerciais de medicamentos. Quando forem utilizadas marcas registadas na investigação, pode ser mencionado o nome do medicamento e o nome do laboratório entre parêntesis.

Página do título

Na primeira página do manuscrito deve constar:

1) o título (conciso e descritivo);

2) um título abreviado (com um máximo de 40 caracteres, incluindo espaços);

3) os nomes dos autores, incluindo o primeiro nome (não incluir graus académicos ou títulos honoríficos);

4) a filiação institucional de cada autor no momento em que o trabalho foi realizado;

5) o nome e contactos do autor que deverá receber a correspondência, incluindo endereço, telefone, fax e e-mail;

6) os agradecimentos, incluindo fontes de financiamento, bolsas de estudo e colaboradores que não cumpram critérios para autoria;

7) contagens de palavras separadamente para cada um dos resumos e para o texto principal (não incluindo referências, tabelas ou figuras).

Autoria

Como referido nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals", a autoria requer uma contribuição substancial para:

1) concepção e desenho do estudo, ou obtenção dos dados, ou análise e interpretação dos dados;

2) redacção do manuscrito ou revisão crítica do seu conteúdo intelectual;

3) aprovação final da versão submetida para publicação.

A obtenção de financiamento, a recolha de dados ou a supervisão geral do grupo de trabalho, por si só, não justificam autoria.

É necessário especificar na carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho. Esta informação será publicada.

Exemplo: José Silva concebeu o estudo e supervisionou todos os aspectos da sua implementação. António Silva colaborou na concepção do estudo e efectuou a análise dos dados. Manuel Silva efectuou a recolha de dados e colaborou na sua análise. Todos os autores contribuiram para a interpretação dos resultados e revisão dos rascunhos do manuscrito.

Nos manuscritos assinados por mais de 6 autores (3 autores no caso das cartas ao editor), tem que ser explicitada a razão de uma autoria tão alargada.

É necessária a aprovação de todos os autores, por escrito, de quaisquer modificações da autoria do artigo após a sua submissão.

Agradecimentos

Devem ser mencionados na secção de agradecimentos os colaboradores que contribuiram substancialmente para o trabalho mas que não cumpram os critérios para autoria, especificando o seu contributo, bem como as fontes de financiamento, incluindo bolsas de estudo.

Resumos

Os resumos de artigos de investigação original, publicações breves, revisões quantitativas e séries de casos devem ser estruturados (introdução, métodos, resultados e conclusões) e apresentar conteúdo semelhante ao do manuscrito.

Os resumos de manuscritos não estruturados (revisões não quantitativas e casos clínicos) também não devem ser estruturados.

Nos resumos não devem ser utilizadas referências e as abreviaturas devem ser limitadas ao mínimo.

Palavras-chave

Devem ser indicadas até seis palavras-chave, em português e em inglês, nas páginas dos resumos, preferencialmente em concordância com o Medical Subject Headings (MeSH) utilizado no Index Medicus. Nos manuscritos que não apresentam resumos as palavras-chave devem ser apresentadas no final do manuscrito.

Introdução

Deve mencionar os objectivos do trabalho e a justificação para a sua realização.

Nesta secção apenas devem ser efectuadas as referências indispensáveis para justificar os objectivos do estudo.

Métodos

Nesta secção devem descrever-se:

1) a amostra em estudo;

2) a localização do estudo no tempo e no espaço;

3) os métodos de recolha de dados;

4) análise dos dados.

As considerações éticas devem ser efectuadas no final desta secção.

Análise dos dados

Os métodos estatísticos devem ser descritos com o detalhe suficiente para que possa ser possível reproduzir os resultados apresentados.

Sempre que possível deve ser quantificada a imprecisão das estimativas apresentadas, designadamente através da apresentação de intervalos de confiança. Deve evitar-se uma utilização excessiva de testes de hipóteses, com o uso de valores de p, que não fornecem informação quantitativa importante.

Deve ser mencionado o software utilizado na análise dos dados.

Considerações éticas e consentimento informado

Os autores devem assegurar que todas as investigações envolvendo seres humanos foram aprovadas por comissões de ética das instituições em que a investigação tenha sido desenvolvida, de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial (www.wma.net).

Na secção de métodos do manuscrito deve ser mencionada esta aprovação e a obtenção de consentimento informado, quando aplicável.

Resultados

Os resultados devem ser apresentados, no texto, tabelas e figuras, seguindo uma sequência lógica.

Não deve ser fornecida informação em duplicado no texto e nas tabelas ou figuras, bastando descrever as principais observações referidas nas tabelas ou figuras.

Independentemente da limitação do número de figuras propostos para cada tipo de artigo, só devem ser apresentados gráficos quando da sua utilização resultarem claros benefícios para a compreensão dos resultados.

Apresentação de dados númericos

A precisão numérica utilizada na apresentação dos resultados não deve ser superior à permitida pelos instrumentos de avaliação.

Para variáveis quantitativas as medidas apresentadas não deverão ter mais do que uma casa decimal do que os dados brutos.

As proporções devem ser apresentadas com apenas uma casa decimal e no caso de amostras pequenas não devem ser apresentadas casas decimais.

Os valores de estatísticas teste, como t ou χ^2, e os coeficientes de correlação devem ser apresentados com um máximo de duas casas decimais.

Os valores de p devem ser apresentados com um ou dois algarismos significativos e nunca na forma de p=NS, p<0,05 ou p>0,05, na medida em a informação contida no valor de P pode ser importante. Nos casos em

que o valor de p é muito pequeno (inferior a 0,0001), pode apresentar-se como p<0,0001.

Tabelas e figuras

As tabelas devem surgir após as referências. As figuras devem surgir após as tabelas.

Devem ser mencionadas no texto todas as tabelas e figuras, numeradas (numeração árabe separadamente para tabelas e figuras) de acordo com a ordem em que são discutidas no texto.

Cada tabela ou figura deve ser acompanhada de um título e notas explicativas (ex. definições de abreviaturas) de modo a serem compreendidas e interpretadas sem recurso ao texto do manuscrito.

Para as notas explicativas das tabelas ou figuras devem ser utilizados os seguintes símbolos, nesta mesma sequência:

*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Cada tabela ou figura deve ser apresentada em páginas separadas, juntamente com o título e as notas explicativas.

Nas tabelas devem ser utilizadas apenas linhas horizontais.

As figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais devem ser criadas em computador ou produzidas profissionalmente.

As figuras devem incluir legendas.

Os símbolos, setas ou letras devem contrastar com o fundo de fotografias ou ilustrações.

A dimensão das figuras é habitualmente reduzida à largura de uma coluna, pelo que as figuras e o texto que as acompanha devem ser facilmente legíveis após redução.

Na primeira submissão do manuscrito não devem ser enviados originais de fotografias, ilustrações ou outros materiais como películas de raios-X. As figuras, criadas em computador ou convertidas em formato electrónico após digitalização devem ser inseridas no ficheiro do manuscrito.

Uma vez que a impressão final será a preto e branco ou em tons de cinzento, os gráficos não deverão ter cores. Gráficos a três dimensões apenas serão aceites em situações excepcionais.

A resolução de imagens a preto e branco deve ser de pelo menos 1200 dpi e a de imagens com tons de cinzento ou a cores deve ser de pelo menos 300 dpi.

As legendas, símbolos, setas ou letras devem ser inseridas no ficheiro da imagem das fotografias ou ilustrações.

Os custos da publicação das figuras a cores serão suportados pelos autores.

Em caso de aceitação do manuscrito, serão solicitadas as figuras nos formatos mais adequados para a produção da revista.

Discussão

Na discussão não deve ser repetida detalhadamente a informação fornecida na secção dos resultados, mas devem ser discutidas as limitações do estudo, a relação dos resultados obtidos com o observado noutras investigações e devem ser evidenciados os aspectos inovadores do estudo e as conclusões que deles resultam.

É importante que as conclusões estejam de acordo com os objectivos do estudo, mas devem ser evitadas afirmações e conclusões que não sejam completamente apoiadas pelos resultados da investigação em causa.

Referências

As referências devem ser listadas após o texto principal, numeradas consecutivamente de acordo com a ordem da sua citação. Os números das referências devem ser apresentados entre parentesis. Não deve ser utilizado software para numeração automática das referências.

Pode ser encontrada nos "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" uma descrição pormenorizada do formato dos diferentes tipos de referências, de que se acrescentam alguns exemplos:

1. Artigo

• Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increase risk for pancreatobiliary disease. Ann Intern Med 1996;124:980-3.

2. Artigo com Organização como Autor

• The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing.safety and performance guidelines. Med J Aust 1996; 64:282-4.

3. Artigo publicado em Volume com Suplemento

• Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. Environ Health Perspect 1994; 102 Suppl 1:275-82.

4. Artigo publicado em Número com Suplemento

payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. Semin Oncol 1996;23 (1 Suppl 2):89-97.

5. Livro

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers;1996.

6. Livro (Editor(s) como Autor(es))

Norman IJ, Redfern SJ, editores. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone;1996.

7. Livro (Organização como Autor e Editor)

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute;1992.

8. Capítulo de Livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press;1995. p. 465-78.

9. Artigo em Formato Electrónico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1 (1): [24 screens]. Disponível em: URL: http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm

Devem ser utilizados os nomes abreviados das publicações, de acordo com o adoptado pelo Index Medicus. Uma lista de publicações pode ser obtida em http://www.nlm.nih.gov.

Deve ser evitada a citação de resumos e comunicações pessoais.

Os autores devem verificar se todas as referências estão de acordo com os documentos originais.

Anexos

Material muito extenso para a publicação com o manuscrito, designadamente tabelas muito extensas ou instrumentos de recolha de dados, poderá ser solicitado aos autores para que seja fornecido a pedido dos interessados.

Conflitos de interesse

Os autores de qualquer manuscrito submetido devem revelar no momento da submissão a existência de conflitos de interesse ou declarar a sua inexistência.

Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos avaliadores externos e não influenciará a decisão editorial mas será publicada se o artigo for aceite.

Autorizações

Antes de submeter um manuscrito aos ARQUIVOS DE MEDICINA os autores devem ter em sua posse os seguintes documentos que poderão ser solicitados pelo corpo editorial:

- consentimento informado de cada participante;
- consentimento informado de cada indivíduo presente em fotografias, mesmo quando forem efectuadas tentativas de ocultar a respectiva identidade;
- transferência de direitos de autor de imagens ou ilustrações;
- autorizações para utilização de material previamente publicado;
- autorizações dos colaboradores mencionados na secção de agradecimentos.

SUBMISSÃO DE MANUSCRITOS

Os manuscritos submetidos aos ARQUIVOS DE MEDICINA devem ser preparados de acordo com as recomendações acima indicadas e devem ser acompanhados de uma carta de apresentação.

Carta de apresentação

Deve incluir a seguinte informação:

1) Título completo do manuscrito;
2) Nomes dos autores com especificação do contributo de cada um para o manuscrito;
3) Justificação de um número elevado de autores, quando aplicável;
4) Tipo de artigo, de acordo com a classificação dos ARQUIVOS DE MEDICINA;
5) Fontes de financiamento, incluindo bolsas;
6) Revelação de conflitos de interesse ou declaração da sua ausência;
7) Declaração de que o manuscrito não foi ainda publicado, na íntegra ou em parte, e que nenhuma versão do manuscrito está a ser avaliada por outra revista;
8) Declaração de que todos os autores aprovaram a versão do manuscrito que está a ser submetida;
9) Assinatura de todos os autores.

É dada preferência à submissão dos manuscritos por e-mail (submit@arquivosdemedicina.org).

O manuscrito e a carta de apresentação devem, neste caso, ser enviados em ficheiros separados em formato word. Deve ser enviada por fax (225074374) uma cópia da carta de apresentação assinada por todos os autores.

Se não for possível efectuar a submissão por e-mail esta pode ser efectuada por correio para o seguinte endereço:

ARQUIVOS DE MEDICINA
Faculdade de Medicina do Porto
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 – 319 Porto, Portugal

Os manuscritos devem, então, ser submetidos em triplicado (1 original impresso apenas numa das páginas e 2 cópias com impressão frente e verso), acompanhados da carta de apresentação.

Os manuscritos rejeitados ou o material que os acompanha não serão devolvidos, excepto quando expressamente solicitado no momento da submissão.

CORRECÇÃO DOS MANUSCRITOS

A aceitação dos manuscritos relativamente aos quais forem solicitadas alterações fica condicionada à sua realização.

A versão corrigida do manuscrito deve ser enviada com as alterações sublinhadas para facilitar a sua verificação e deve ser acompanhada duma carta respondendo a cada um dos comentários efectuados.

Os manuscritos só poderão ser considerados aceites após confirmação das alterações solicitadas.

MANUSCRITOS ACEITES

Uma vez comunicada a aceitação dos manuscritos, deve ser enviada a sua versão final em ficheirto de Word©, formatada de acordo com as instruções acima indicadas.

No momento da aceitação os autores serão informados acerca do formato em que devem ser enviadas as figuras.

A revisão das provas deve ser efectuada e aprovada por todos os autores dentro de três dias úteis. Nesta fase apenas se aceitam modificações que decorram da correcção de gralhas.

Deve ser enviada uma declaração de transferência de direitos de autor para os ARQUIVOS DE MEDICINA, assinada por todos os autores, juntamente com as provas corrigidas.