

## **NOVAS PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**Laura Sousa Lima Felipe<sup>1</sup>**  
**João Vinicius Rodrigues Marcial<sup>1</sup>**  
**Marcelo Cândido Sarmiento Drumond Nobre<sup>2</sup>**  
[mcsdnobre@hotmail.com](mailto:mcsdnobre@hotmail.com)

**ÁREA DE CONHECIMENTO:** Ciências da Saúde

### **RESUMO**

A doença de Alzheimer é uma patologia de caráter neurodegenerativo, onde seu mecanismo fisiopatológico ainda não está completamente definido. Entretanto, a teoria mais aceita prediz que a doença está relacionada com o acúmulo de placas beta amilóides e proteínas Tau no cérebro, o que leva a formação de aglomerados neurofibrilares e a uma grande perda neuronal. Objetivo: Descrever as perspectivas das principais medidas terapêuticas da doença do Alzheimer. Metodologia: revisão sistemática foi realizada nas bases de dados PUBMED e Scielo, onde foram selecionados 11 estudos que abordavam diferentes formas de tratamentos e suas perspectivas para a doença de Alzheimer. Resultados: Observou-se a grande quantidade de pesquisas sobre terapêuticas mais desejáveis e eficazes para retardar e até mesmo reverter a progressão da doença de Alzheimer. As células-tronco através do transplante tem capacidade de substituir células neurais, sendo utilizadas para o tratamento. Além disso, terapêuticas relacionadas à acetilcolina possuem resultados na função cerebral. Conclusão: No momento atual não existe um tratamento específico que previna o desenvolvimento da doença de Alzheimer, sendo necessário analisar os tratamentos farmacológicos ou não. Juntamente, o diagnóstico precoce e o tratamento inicial levam a uma melhor adesão aos medicamentos, melhorando os sintomas e prevenindo a progressão da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Medicamentos Novos; Doença de Alzheimer; Tratamento medicamentoso.

<sup>1</sup> Acadêmicos do curso de Medicina da Univértix - Centro Universitário.

<sup>2</sup> Graduação em Medicina no Instituto Metropolitano de Ensino Superior - UNIVAÇO

## INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é a doença neurodegenerativa mais prevalente. Causando apoptose das células neurais e disfunção das conexões sinápticas no cérebro, levando à perda de memória e comprometimento cognitivo e diminuindo a qualidade de vida dos pacientes. (RAM, Fabim; BI, Jianzhong; QIAO, Liyan; ARANCIO, Ottavio; 2020)

As estimativas em 2015 mostraram que cerca de 46,8 milhões de pessoas são afetadas pela demência em todo o mundo. Esse número de casos novos é quase 30% (9,9 milhões de casos novos) maior do que a incidência apresentada no relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2010. As maiores taxas de incidência foram na Ásia (49%), Europa (25%) e América (18%). (DOS SANTOS PICANÇO, Leide C. *et al.*, 2018)

Estudos patológicos mostraram que no desenvolvimento da DA, proteínas mal dobradas de Tau e beta-amiloide agregaram-se para afetar os neurônios colinérgicos e suas sinapses e até mesmo danificar outros neurônios em diferentes regiões do cérebro. Embora alguns inibidores da acetilcolinesterase possam aliviar temporariamente alguns sintomas da DA, nenhum tratamento eficaz está disponível. Estudos recentes indicaram que, além dos neurônios afetados, a disfunção de astrócitos e células microgliais contribuiu para a degeneração neural precoce da DA. (RAM, Fabim; BI, Jianzhong; QIAO, Liyan; ARANCIO, Ottavio; 2020)

Os tratamentos disponíveis na atenção à saúde atualmente não se mostram eficazes para o controle da evolução da DA em sua totalidade. Segundo ZHANG, Feng *et al.* (2020), os medicamentos atualmente aprovados para DA em uso clínico, como inibidores da colinesterase (ChEIs, incluindo donepezil, rivastigmina e galantamina) e um antagonista do receptor do ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) (memantina), têm efeitos terapêuticos nos sintomas, mas não em retardar efetivamente a progressão da doença.

Por ser uma doença de alta prevalência no mundo atualmente, se vê necessário a implementação de tratamentos, sejam farmacológicos ou não, de alta

eficácia. Segundo HANE, Francis T. *et al.* (2017) atualmente, há falta e grande necessidade de tratamentos eficazes para prevenir e retardar a progressão da DA. Visto isso, o presente estudo tem como objetivo apresentar as alternativas de tratamento que se mostram disponíveis, além de buscar esclarecê-las, elucidar a sua evolução e suas perspectivas.

## **METODOLOGIA**

O estudo que ora foi realizado, juntamente com o professor orientador, trata-se de uma revisão sistemática de caráter qualitativo, visto que busca pela obtenção da compreensão das perspectivas terapêuticas para o tratamento da DA, e não quantificá-las. O trabalho trata-se de um estudo descritivo, pois buscou-se descrever de forma imparcial e sem interferências aos pesquisadores. O estudo é de cunho secundário, pois coleta e analisa os resultados de estudos (primários), a partir do objetivo pré-determinado.

Os estudos foram pesquisados em duas bases de dados: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciElo). A busca foi finalizada no dia 19/07/2022. O PICO (Paciente ou Problema, Intervenção, Controle ou Comparação, Resultados) foi usado para estabelecer a questão norteadora: "Quais são as novas perspectivas terapêuticas para a doença de alzheimer em comparação com terapêuticas anteriores?". As principais palavras-chave foram separadas utilizando o operador booleano "AND", sendo elas: Medicamentos Novos; Doença de Alzheimer; Tratamento medicamentoso. Palavras-chave equivalentes em inglês foram utilizadas na base PUBMed. De acordo com os objetivos da revisão, a busca seguiu as recomendações do PRISMA.

Dentre os critérios de inclusão e exclusão, buscou-se incluir artigos publicados nos últimos 5 anos e textos completos que respondessem à questão norteadora. Não foram definidos idiomas para a seleção dos trabalhos.

A seleção dos estudos contou com localização dos artigos, no qual foram realizadas por 2 autores. A seleção foi realizada em um primeiro momento com a

leitura dos títulos, e resumos, respectivamente. Após essa primeira triagem, foi realizada a leitura dos textos por completo, a fim de uma última seleção. Logo ocorreu reuniões consensuais para a avaliação da qualidade dos estudos selecionados, sendo assim, foram selecionados os trabalhos com alta qualidade e relevância para a resposta da questão norteadora. Por fim, foram selecionados 10 estudos.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

### **Novas perspectivas terapêuticas para a DA**

Os últimos 30 anos de pesquisa sobre os mecanismos da DA apresentaram inúmeras estratégias de tratamento que visam as causas subjacentes da neurodegeneração, com a maioria deste trabalho focado na segmentação da cascata A $\beta$ , que impede o acúmulo de agregados amilóides tóxicos. (HANE, Francis T. *et al.*, 2017)

Acredita-se que com uma melhor compreensão dos mecanismos da doença da DA, terapêuticas mais desejáveis e eficazes serão desenvolvidas para retardar ou mesmo reverter a progressão da DA. (ZHANG, Feng *et al.*, 2020).

### **Panorama do tratamento com células-tronco na DA**

Etiologicamente a DA pode ser classificada em duas classes: casos familiares de DA (FAD) e casos esporádicos de DA (SAD). (RAM, Fabim; BI, Jianzhong; QIAO, Liyan; ARANCIO, Ottavio; 2020).

As células-tronco neurais (NSCs) têm um forte potencial de autorrenovação e multidiferenciação. Além disso, eles podem se diferenciar em neurônios, astrócitos e oligodendrócitos. O transplante de NSC pode ser um método eficaz para curar doenças neurodegenerativas, reparando e reabastecendo neurônios funcionais. (ZHU, Qing *et a.*, 2020)

Segundo RAM, Fabim; BI, Jianzhong; QIAO, Liyan; ARANCIO, Ottavio; (2020) o tratamento trata-se de usar as células-tronco transplantadas para substituir as células neurais degeneradas ou lesadas e ativar a neurogênese endógena. As fontes de células-tronco disponíveis incluem células-tronco embrionárias humanas (hESC), células-tronco neurais (NSC), células-tronco mesenquimais (MSC) da medula óssea ou outros tecidos, como o cordão umbilical ou células-tronco olfativas (OEC), células-tronco pluripotentes induzidas (iPSC), e os neurônios induzidos diretamente (iN) de células somáticas.

RAM, Fabim; BI, Jianzhong; QIAO, Liyan; ARANCIO, Ottavio; (2020), concluem que como não há tratamento eficaz para a DA, o transplante de células-tronco tem grande potencial, pois podem se diferenciar em neurônios e glia para substituir células neurais danificadas ou liberar citocinas celulares para ativar a neurogênese endógena.

### **Principais tratamentos em estudos relacionados à acetilcolina na DA**

Na DA, a perda do tônus colinérgico e dos níveis de acetilcolina no cérebro é a hipótese de ser responsável pelo declínio cognitivo gradual. (HUNG, Shih-Ya; FU, Wen-Mei; 2017)

Visto isso inúmeros tratamentos relacionados a acetilcolina estão disponíveis, como por exemplo: Melhoria da resposta de acetilcolina usando antagonistas do receptor 5-HT<sub>6</sub>; a melhoria da resposta de acetilcolina usando antagonistas do receptor H<sub>3</sub>; e o aumento da resposta de acetilcolina por agonistas do receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  ( $\alpha 7nAChR$ ). Esse tratamento é visto como promissor, uma vez que segundo HUNG, Shih-Ya; FU, Wen-Mei; 2017, o tratamento medicamentoso atual para pacientes com DA, essencialmente sintomático, é baseado em três inibidores da colinesterase (rivastigmina, donepezil e galantamina) e memantina, afetando o sistema glutamatérgico. Ainda segundo HUNG, Shih-Ya; FU, Wen-Mei; 2017, esses medicamentos não representam uma cura, pois não

detém a progressão da demência, mas levam a uma desaceleração temporária da perda da função cognitiva, diminuindo a atividade da colinesterase, resultando em níveis mais altos de ACh e melhora da função cerebral.

### **Cenário do tratamento relacionados à proteína Tau**

Em condições normais, a tau fornece estabilidade aos microtúbulos e contribui para a regulação do tráfego intracelular. No entanto, na DA e em uma série de outras condições, incluindo paralisia supranuclear progressiva (PSP), degeneração corticobasal (CBD), doença de Pick, demência frontotemporal (DFT), lesão cerebral traumática (TCE), acidente vascular cerebral e isquemia, a função normal da tau é interrompido, o que, em última análise, leva ao desenvolvimento da patologia NFT (emaranhados neurofibrilares intraneuronais). (ZHANG, Feng *et al.*, 2020)

Segundo GU, Jian-lan; LIU, Fei; (2020), a inibição da hiperfosforilação de tau é uma abordagem terapêutica, e as proteínas quinases de tau e fosfatases de proteínas exercem papéis-chave na evolução da DA.

Ainda segundo GU, Jian-lan; LIU, Fei; (2020), para entender adequadamente a DA e criar e melhorar novos tratamentos modificadores da doença e ferramentas de diagnóstico, será necessário o conhecimento dos mecanismos subjacentes detalhados e a relevância dessas alterações para os casos clínicos de DA.

### **CONCLUSÃO**

Atualmente não há um tratamento específico que impossibilite o desenvolvimento da DA, sendo necessário destacar as terapêuticas analisadas, sejam farmacológicas ou não. Em relação aos medicamentos atuais para DA são memantina e inibidores da acetilcolinesterase, que diminuem a perda progressiva e significativa da função cognitiva e comportamental, aumentando a sinalização colinérgica, mas não são curativos.

É importante destacar as estratégias preventivas, ou seja, os tratamentos não farmacológicos no estilo de vida como atividade física, exercícios têm comprovado a redução dos riscos de comprometimento cognitivo, de desenvolver a doença de Alzheimer. Além disso, o treinamento cognitivo de raciocínio, velocidade de processamento, e treinamento de memória, demonstrou que melhora tanto a capacidade cognitiva, quanto a capacidade funcional. Essas intervenções retardam a doença, desde que se iniciem cedo.

Portanto, é válido destacar que a estimulação de circuitos neurais que retém e adquirem memórias podem atribuir benefícios. Ademais, o diagnóstico precoce juntamente com o tratamento inicial são capazes de aderir melhor aos medicamentos que agem no início da DA, melhorando os sintomas e precavendo o desenvolvimento da doença.

Assim, o objetivo do presente estudo foi alcançado ao apresentar as terapêuticas disponíveis, medicamentosas, não medicamentosas e as perspectivas sobre a doença.

## REFERÊNCIAS

Cass, Shane P. **DO Doença de Alzheimer e Exercício: Uma Revisão da Literatura**, Relatórios atuais de medicina esportiva: 02/01 2017 - Volume 16 - Edição 1 - p 19-22.

Congdon EE, Sigurdsson EM. **Terapias de direcionamento de tau para a doença de Alzheimer**. Nat Rev Neurol. 2018 jul.

Dos Santos Picanco LC, Ozela PF, de Fatima de Brito Brito M, Pinheiro AA, Padilha EC, Braga FS, de Paula da Silva CHT, Dos Santos CBR, Rosa JMC, da Silva Hage-Melim LI. **Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment**. Curr Med Chem. 2018.

Guzman-Martinez L, Calfío C, Farias GA, Vilches C, Prieto R, Maccioni RB. **New Frontiers in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Alzheimer's Disease**. J Alzheimers Dis. 2021.

Han, F., Bi, J., Qiao, L., Arancio, O. (2020). **Terapia com células-tronco na doença de Alzheimer.** In: Han, F., Lu, P.( eds) Stem Cell-based Therapy for Neurodegenerative Diseases. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1266. Springer, Singapore. 27 de outubro de 2020.

Hung SY, Fu WM. **Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease.** J Biomed Sci. 2017 Jul 19.

Hane, Francis T. *et al.* **'Progressos Recentes na Pesquisa da Doença de Alzheimer, Parte 3: Diagnóstico e Tratamento'.** 1 de janeiro de 2017: 645 – 665.

McGurran H, Glenn JM, Madero EN, Bott NT. **Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease: Biological Mechanisms of Exercise.** J Alzheimers Dis. 2019.

Zhang F, Zhong RJ, Cheng C, Li S, Le WD. **New therapeutics beyond amyloid- $\beta$  and tau for the treatment of Alzheimer's disease.** Acta Pharmacol Sin. 2021 Sep.

Zhu, Cc., Fu, Sy., Chen, Yx. *et al.* **Avanços na Terapia Farmacológica para a Doença de Alzheimer.** *CURR MED SCI* 40, 999-1008 (2020).

Zhu Q, Zhang N, Hu N, Jiang R, Lu H, Xuan A, Long D, Chen Y. **Neural stem cell transplantation improves learning and memory by protecting cholinergic neurons and restoring synaptic impairment in an amyloid precursor protein/presenilin 1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease.** Mol Med Rep. 2020 Mar.