

DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA ATUALIZAÇÃO SOBRE TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS

Daniela Epprecht Alves

Faculdade de Americana -FAM

Bruno Damião

Centro Universitário UniMetrocamp - Wyden

Patricia Ucelli Simioni

Universidade Anhembi Morumbi- UAM, Piracicaba, SP

RESUMO

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa que normalmente se manifesta por volta dos 60 anos de idade, podendo também ter início precoce. Possui origem genética, com recorrência familiar. Tem-se observado várias alterações no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer, como acúmulo de proteínas beta-amiloides e microtubulinas tau com atrofia e diminuição neuronal, causando perda progressiva da memória e distúrbios cognitivos. As bases genéticas da doença foram determinadas por mutações em genes localizados em vários cromossomos, sendo os principais 21, 14, 1, 19, 12. O tratamento com medicamentos desenvolvidos até agora não tem impedido a progressão lenta e gradual da doença, podendo ser utilizado apenas para a redução dos sintomas. Nesse sentido, a imunomodulação vem demonstrando vários avanços na diminuição da formação de agregados de proteínas beta amiloide através da melhora na sua eliminação, e também prevenindo a hiperfosforilação da tau, possibilitando a preservação da parte estrutural das células neuronais. Existem muitas linhas de pesquisa para o desenvolvimento de novas técnicas com imunomoduladores e que podem apresentar a esperança de tratamentos seguros e eficazes no futuro.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, demência, proteína beta amiloide, proteína tau fosforilada, novos tratamentos.

ABSTRACT

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease that usually manifests around the age of 60, and can also start early. It has a genetic origin, with family recurrence. Several changes in the brain of patients with Alzheimer's disease have been observed, such as accumulation of beta-amyloid proteins and tau microtubulins with atrophy and neuronal decrease, causing progressive loss of memory and cognitive disorders. The genetic bases of the disease have been determined by mutations in genes located on several chromosomes, the main ones being 21, 14, 1, 19, 12. Treatment with drugs developed so far has not prevented the slow and gradual progression of the disease and can be used just to reduce symptoms. In this sense, immunomodulation has been showing several advances in reducing the formation of

aggregates of beta amyloid proteins by improving their elimination, and also preventing hyperphosphorylation of tau, enabling the preservation of the structural part of neuronal cells. There are many lines of research for the development of new techniques with immunomodulators and that can offer hope for safe and effective treatments in the future.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, beta amyloid protein, phosphorylated tau protein, new treatments.

INTRODUÇÃO

Entre as causas de demência que atingem milhões de indivíduos no mundo todo, a doença de Alzheimer é a mais comum. É uma doença que afeta não só o paciente, afeta também sua família. Essa doença interfere nas memórias do paciente, sua vida e sua identidade (CAYTON; GRAHAM; WARNER, 2000).

A doença de Alzheimer é considerada uma doença complexa e multifatorial porque as alterações neuropatológicas observadas podem ser provocadas por um conjunto de fatores genéticos e ambientais (FRIDMAN *et al.*, 2004). Mesmo após mais de cem anos de sua primeira descrição, ainda não existe cura e as opções de tratamentos disponíveis com medicamentos são bem limitadas (OLIVEIRA *et al.*, 2019).

Em países desenvolvidos, a doença de Alzheimer é considerada a terceira causa de morte, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares e do câncer. Com o aumento da expectativa de vida, seu estudo e tratamento tornaram-se de grande importância em termos de saúde pública, sendo o investimento em pesquisas a única forma de proporcionar a essas pessoas um envelhecimento digno, com a manutenção de suas lembranças e memórias (ALMEIDA-BRASIL *et al.*, 2016).

A doença de Alzheimer tem-se mostrado como a mais importante doença neurodegenerativa atualmente devido ao aumento da longevidade humana observada ao longo dos últimos cem anos e por ser mais comum em grupos de idosos. Apesar de mais de um século em pesquisas, infelizmente ainda não há cura e os tratamentos disponíveis são apenas paliativos. O entendimento de como a doença ocorre e das alterações que provoca a nível molecular podem auxiliar no desenvolvimento de terapias inovadoras que possam proporcionar benefícios aos doentes e suas famílias.

O objetivo desse trabalho foi descrever o mecanismo de ação da doença de Alzheimer, bem como os tratamentos atuais existentes. Buscou-se a caracterização da doença, como ela ocorre e quais alterações acontecem no cérebro dos pacientes, bem como os tipos de tratamentos existentes com foco nos avanços ocorridos nos últimos anos e o que se tem de mais atual na área, trazendo ao conhecimento os recentes avanços no referido tratamento.

METODOLOGIA

A metodologia empregada para o desenvolvimento do presente projeto consiste em uma revisão bibliográfica de publicações de artigos e revistas científicas, nacionais e internacionais, através dos sites de pesquisa Google Acadêmico, Scielo, PubMed entre outros.

Doença de Alzheimer, tratamentos e imunomoduladores foram as palavras-chave usadas na busca. Foram utilizados artigos publicados adequados ao tema e excluídos os artigos não adequados.

DESENVOLVIMENTO

Em 1907 a doença de Alzheimer (DA) foi descrita pela primeira vez pelo neuropatologista alemão Alois Alzheimer como uma doença na qual ocorre a destruição progressiva e irreversível dos neurônios, células responsáveis pelas funções do sistema nervoso. Tem início insidioso, causando distúrbios cognitivos e perda da memória. Ela pode apresentar manifestação por volta de 60 anos de idade, tardia e esporádica, ou por volta de 40 anos, precoce e com recorrência familiar, sendo, porém, as duas formas consideradas uma mesma doença (SMITH, 1999).

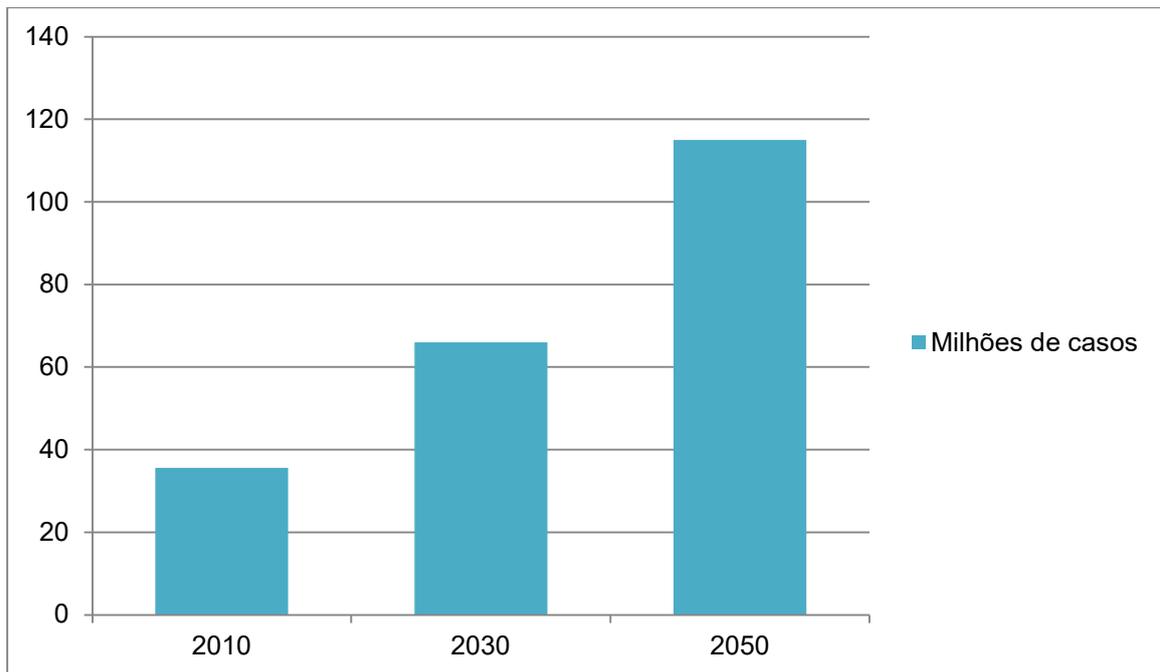
Como a expectativa de vida tem-se tornado mais elevada, observou-se também um aumento da ocorrência de DA (SILVA; RIBEIRO; MARTINEZ, 2017).

A DA causa demência e em 2010, calculou-se que atinge cerca de 35,6 milhões de indivíduos no mundo todo, com cerca de 7,7 milhões de casos novos por ano (SILVA; RIBEIRO; MARTINEZ, 2017), estimando-se que esse número dobre a cada vinte anos, com previsão de 66 milhões em 2030 e 115 milhões em 2050 (SANTOS, 2016), conforme se pode visualizar na figura 1.

No cérebro de pacientes com DA observam-se várias alterações: atrofia cortical difusa, aumento de placas senis com acúmulo de proteínas b-amiloide, aumento de novos neurofibrilares com acúmulo da microtubulina tau, degenerações grânulo-vacuolares, perda neuronal e transtornos da transmissão da acetilcolina e acetiltransferases. Algumas dessas alterações também podem ser observadas em idosos saudáveis, porém não todas juntas e em menor intensidade (ENGELHARDT, 2005).

A duração da doença pode variar entre 5 e 10 anos e é responsável por reduzir a expectativa de vida em 50%. As causas podem ser várias, daí a dificuldade de diagnóstico e tratamento, e entre elas pode-se citar fatores genéticos, toxicidade a agentes infecciosos, ao alumínio, a radicais livres de oxigênio, a aminoácidos neurotóxicos e a ocorrência de danos a microtúbulos e proteínas que podem ocasionar dano direto no material genético e consequente mutação nos tecidos (CAYTON; GRAHAM; WARNER, 2000).

Figura 1 – Previsão do número de casos da DA.



Fonte: próprio autor. Dados de SILVA; RIBEIRO; MARTINEZ, 2017; SANTOS, 2016).

Genética

Os casos de DA precoce ou familiar apresentam padrão de herança autossômica dominante, onde o indivíduo afetado é heterozigoto para o gene mutado (Aa) onde a doença aparece em todas as gerações e em homens e mulheres igualmente (SMITH, 1999).

O primeiro gene da DA foi identificado no cromossomo 21 apresentando-se como responsável pela proteína precursora da b-amiloide (APP) que se acumula nas placas senis do cérebro e está associada a demência. Foram feitos estudos com marcadores genéticos que apontou 5 ou 6 genes envolvidos no desenvolvimento da DA (NESI; FRANCO; CAPEL, 2020).

Esses genes foram amplamente investigados e constatou-se que interagem com a b-amiloide:

- a apolipoproteína E4 (ApoE4) do cromossomo 19 é uma variante da proteína carregadora de lipídeos ApoE (transporte de colesterol entre os neurônios);
- a a-2-macroglobulina do cromossomo 12 que quando apresenta o alelo normal protege as células neuronais contra a toxicidade da b-amiloide;
- a catepsina D também foi associada em casos esporádicos de DA (SMITH, 1999).

A proteína presenilina 1 (PS1) do cromossomo 14 e a presenilina 2 (PS2) do cromossomo 1 são proteínas de membrana, estruturalmente semelhantes entre si e participam junto as caspases em mecanismos de apoptose celular, apesar de este não ser o mecanismo mais frequente de morte neuronal (FRIDMAN *et al.*, 2004).

Diversos outros genes em diferentes cromossomos também foram associados a DA, geralmente em regiões predisponentes a quebra ou fragilidade cromossômica, envolvendo a enzima superóxido dismutase mitocondrial, a microtubulina tau, o complexo de histocompatibilidade MHC, a serotonina e a interleucina-6, mostrando-se uma doença com uma herança genética complexa, resultante de diversos genes e da interação com o meio ambiente (CAZARIM *et al.*, 2016).

Em experimentos constatou-se a participação de fatores genéticos e não genéticos no decorrer da doença e também se observou deficiência de reparo do DNA, ciclo celular mais lento, instabilidade cromossômica e diminuição da atividade dos genes ribossômicos (SMITH, 1999).

Segundo Baptista (2019), há fatores de risco não modificáveis e modificáveis para o desenvolvimento da DA. Entre os fatores não modificáveis estão a idade e as alterações genéticas que alteram a expressão e estrutura das proteínas APP, PS1, PS2 e ApoE. Já os fatores modificáveis estão hipertensão arterial, diabetes *Mellitus* tipo II, obesidade, tabagismo, hipercolesterolemia e traumatismo cranioencefálico. Há também alguns fatores protetores que podem prevenir o aparecimento de doenças cardíacas e neuronais diminuindo também o risco de desenvolvimento da DA, tais como: atividades físicas, atividades de lazer e uma dieta equilibrada.

A forma mais comum da DA é a esporádica sendo a forma familiar apenas 5% dos casos, relacionando-se com a mutação nos genes que produzem enzimas que degradam o PPA e genes que aumentam o processo amiloidogênico. Isso leva a sobreprodução e formação dos agregados tóxicos. A síndrome de Down também está associada com a forma precoce devido à trissomia 21, justamente onde está localizado o gene responsável pela produção da PPA (CAYTON; GRAHAM; WARNER, 2000).

1.1 Fisiopatologia

A fisiopatologia da DA consiste na mudança da conformação normal de proteínas em modelos tóxicos: as beta-amiloide formam folhas beta tóxicas e se depositam formando as placas neuríticas e angiopatia cerebral amiloide; as proteínas tau também formam folhas beta tóxicas hiperfosforiladas, agregando os neurônios em nós fibrilares. Inflamação e stress oxidativo também são mudanças observadas, levando a disfunção cerebral severa, neurodegeneração, perda neuronal e alterações vasculares que são responsáveis pela ocorrência de micro derrames (ALMEIDA, 1998).

A expressão do peptídeo precursor da proteína amiloide (PPA) ocorre em vários tecidos, mas acontece em maior proporção no cérebro durante a diferenciação e depois do processo de lesão neuronal sendo sua função a formação e reparação sináptica. A PPA é clivada dando origem a beta-amiloide que está presente nos fluidos fisiológicos como o plasma e o líquido cefalorraquidiano. Quando há mudanças conformacionais na proteína, várias outras proteínas como a APOE4, podem estabilizar sua estrutura anormal e favorecer a agregação, causando efeitos tóxicos nos neurônios e promovendo a inflamação do cérebro (FRIDMAN *et al.*, 2004).

O transporte axonal e a montagem e estabilidade dos microtúbulos são funções da proteína tau, que quando fosforilada modula as funções intracelulares: alongação, encurtamento, estabilidade e *splicing*. A hiperfosforilação causa sua separação dos microtúbulos, desestabilizando-os e formando os nós fibrilares. Elas ainda impedem a ligação das tau normais aos microtúbulos, aumentando a disfunção ainda mais (SANTOS, 2016).

A Hipótese da Cascata Amiloide é uma teoria que sugere que o início da DA se dá pelo aumento da produção da beta-amiloide ou diminuição da sua eliminação levando à acumulação e agregação. Essa agregação produz formas insolúveis que se acumulam em depósitos e ativam os astrócitos e microglia. Ela também é responsável pela hiperfosforilação da tau contribuindo para a formação de nós neurofibrilares, distrofia neurítica, alteração da homeostase iônica, stress oxidativo, falha sináptica e perda neuronal. Esta hipótese sustenta que ocorrem várias mutações que tornam a beta-amiloide tóxica e leva ao desenvolvimento da doença. Houve também a descoberta de uma mutação protetora que diminui a velocidade da perda cognitiva e o risco de desenvolver a DA esporádica (PRIULLI; PIRES; CEZAR, 2020).

1.2 Sintomas e tratamento

Os sintomas da DA variam de acordo com cada paciente, entretanto existem alguns sintomas que são comuns, como a memória a curto prazo e o raciocínio que são afetados nas primeiras fases. Com a progressão da doença ocorre confusão, agressividade, irritabilidade, variações de humor, problemas com a linguagem, afetando também a memória a longo prazo. É uma doença incapacitante porque afeta a memória, o pensamento, o comportamento e a capacidade da pessoa de executar as atividades do dia a dia e produz impacto nas famílias e cuidadores (SILVA; RIBEIRO; MARTINEZ, 2017).

Tabela 1 – Progressão dos sintomas da DA.

Estágios	Formas	Características
Estágio 1	Inicial	Alterações na memória, na personalidade e nas habilidades visuais e espaciais.

Estágio 2	Moderada	Dificuldade para falar, realizar tarefas simples e coordenar movimentos. Agitação e insônia.
Estágio 3	Grave	Resistência à execução de tarefas diárias. Incontinência urinária e fecal. Dificuldade para comer. Deficiência motora progressiva.
Estágio 4	Terminal	Restrição ao leito. Mutismo. Dor a deglutição. Infecções intercorrentes.

Fonte: (BARBOSA *et al.*, 2020).

Os dois principais indicadores da DA são as placas de agregados da beta-amiloide e os emaranhados neurofibrilares constituídos pela hiperfosforilação da tau, que em condições normais é um componente estrutural do citoesqueleto das células (FRIDMAN *et al.*, 2004).

O tratamento da DA é constituído por dois grupos principais de medicamentos: os inibidores da acetilcolinesterase, que atuam na inibição das enzimas que degradam a acetilcolina, aumentando sua disponibilidade sináptica e melhorando os sintomas cognitivos, indicados para tratar as fases leve a moderada e um antagonista do receptor NMDA, a memantina, para as fases mais graves (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Essa abordagem terapêutica tem como objetivo reduzir os sintomas e não impedem a progressão da doença, visto que a DA não tem cura. Por essa razão, são necessárias novas terapias de tratamento eficazes, onde a imunoterapia direcionada para as proteínas beta-amiloide e tau tem apontado para bons resultados (SANTOS, 2016).

1.3 Vacina e imunoterapia

A vacinação com A β foi o primeiro estudo que confirmou produzir efeito na DA através da estimulação da resposta humoral por meio da ligação de anticorpos as várias formas (solúveis e outras) de A β e aumento da eliminação, ligação aos depósitos de agregados e ativação das microglias para remoção, entrada na fenda sináptica e ligação com A β e seus agregados que interferem na transmissão entre as células (SILVA *et al.*, 2016).

Os métodos para atuação no controle de A β consistem em modulação de enzimas que diminuam a produção, imunização ativa e passiva para aumentar a eliminação e prevenir a agregação inibindo as chaperonas patológicas (PINHO, 2016).

Na imunoterapia A β ativa ocorre a imunização com um antígeno e um adjuvante que ativam o sistema imune e induz a resposta humoral e celular pelos linfócitos B e T. Essa terapia é interessante porque induz a produção de anticorpos através da resposta imunitária natural e possui baixo custo. Por outro lado, ela pode aumentar o risco de uma resposta imunitária nociva se o sistema reconhecer o antígeno como uma proteína sua levando a expansão de células T reguladoras A β específicas. Esse

mecanismo de ação tem como base a resposta imunológica de cada paciente, podendo ser bem variável ou até inexistente por se tratar de idosos cujos sistemas imunitários não são tão eficientes. Em 1999 pesquisadores publicaram resultados favoráveis em modelos animais, surgindo a primeira vacina para tratamento da DA, a AN1792, porém seu uso foi interrompido em 2002 por causar meningoencefalite em 6% dos pacientes. Com o uso dessa vacina verificou-se a diminuição da A β em algumas partes do cérebro, mas com poucos benefícios cognitivos em comparação com o grupo placebo. Não se tem certeza do que levou ao desenvolvimento de meningoencefalite, mas é possível que o adjuvante utilizado tenha induzido a uma forte resposta das células T. Nas áreas em que houve eliminação da A β não foi verificada melhora na patologia relacionada com a tau, os nós neurofibrilares, indicando que esse tipo de abordagem deve ser feito precocemente de forma a prevenir sua formação (SOUSA, 2017).

Devido ao grande potencial de adiar o estabelecimento da doença e restabelecer o declínio cognitivo, foram feitas novas pesquisas com intuito de minimizar reações autoimunes e desenvolver terapêuticas mais seguras e eficazes, como vacinas ativas de segunda geração, imunoterapia passiva, vacinas de DNA e outras (PEREIRA, 2013).

As vacinas ativas de segunda geração foram desenvolvidas para induzir a produção de anticorpos, mas sem ativar uma resposta inflamatória das células T, ficando concentradas nos epítomos das células B. Essa vacina é formada por múltiplas cópias do peptídeo acopladas a um transportador ou uma variante não tóxica da toxina diftérica, tendo se mostrado eficaz no início da deposição amiloide. Em alguns casos observaram-se efeitos adversos como fadiga, nasofaringite, mialgias e náuseas (SILVA NETO, 2014).

A imunização com DNA é um tipo de vacina que é injetada na pele ou músculo, local onde é transcrito e traduzido, as células dendríticas processam o antígeno e apresentam aos linfócitos nos gânglios linfáticos. Essa vacina se mostrou muito eficaz, com redução de 41% nos níveis de A β e de 50% nas placas amiloides em cérebros de modelos animais, apresentando potencial neuroprotetor e neuroregenerativo (PINHO, 2016).

A terapia celular, que também é uma imunoterapia ativa, constitui-se da utilização de células dendríticas derivadas de monócitos do sangue periférico. Em pacientes com DA, essas células têm reduzida capacidade de apresentar antígenos, o que contribui para o dano cerebral por meio de reativação da resposta inflamatória, causando a neurodegeneração. Através de estudos tem-se verificado que elas atuam na regulação da entrada das células T no SNC e em animais tem sido aplicada para reduzir a acumulação de A β e diminuir o déficit cognitivo, tendo ainda a necessidade de verificar em humanos a viabilidade desse tratamento (SOUSA, 2017).

A imunoterapia A β passiva é a terapia que envolve o uso de anticorpos prontos, monoclonais ou policlonais, com injeção direta intravenosa, não ocorrendo a ativação da resposta imunitária do paciente. Esses anticorpos vêm de doadores humanos ou de fonte externa ao paciente. As vantagens verificadas nessa forma de abordagem são várias, como por exemplo, a interrupção do tratamento se surgirem

reações adversas, e a marcação de epítomos específicos ou conformações patogênicas. O objetivo dessa prática é a diminuição da A β no cérebro através da facilitação da fagocitose pela microglia, inibição da agregação, ligação dos anticorpos no sangue provocando um efluxo devido ao gradiente de concentração (SPILLERE, 2015).

Porém, esse tratamento é mais caro, devido à produção e injeções mensais de anticorpos, o que o torna menos vantajoso para tratamentos em longo prazo e para um grande número de pacientes, além de alguns efeitos colaterais, como produção de anti-anticorpos, vasculite, glomerulonefrite, edema vasogênico e micro hemorragias (PINHO, 2016).

Os mecanismos de ação podem ser:

- Anticorpos que reconhecem o epítipo N-terminal nos monômeros, oligômeros e formas agregadas;
- Anticorpos que reconhecem o epítipo central de A β , apenas ligam-se aos monômeros porque nos oligômeros e agregados o epítipo não está “visível”;
- Anticorpos policlonais que reconhecem vários epítomos em todas as formas de A β (SANTOS, 2016).

Em experimentos com ratos, realizou-se injeção de anticorpos monoclonais específicos para o N-terminal, o que resultou na migração deles para o cérebro, ligação às placas e fagocitose microglial. Devido ao bom desempenho dessa molécula, foram desenvolvidas outras, como o Bapineuzumab, o primeiro anticorpo monoclonal humanizado. Apesar de ter se ligado as placas e aos depósitos A β , não comprovou eficácia e benefícios clínicos suficientes, além de alguns casos de edema vasogênico e por isso seu uso foi abandonado (PEREIRA, 2013).

Outra molécula desenvolvida, o Solanezumab da Lilly, é um anticorpo monoclonal humanizado que reconhece o epítipo central A β que ainda encontra-se em estudo, demonstrando bom perfil de segurança, diminuindo o declínio cognitivo através da remoção da A β em excesso no cérebro (SPILLERE, 2015).

O Gantenerumab, Hoffmann-La Roche, é o único anticorpo monoclonal humano que reconhece dois epítomos da A β e ligam-se as formas fibrilares e placas amiloides cerebrais, induzindo a fagocitose pela microglia, causando a diminuição de A β no cérebro (SANTOS, 2016).

O Crenezumab da Genentech é um anticorpo monoclonal humanizado que passou por modificações e transporta o isótopo IgG4, o que lhe confere baixa afinidade com leucócitos e portanto, baixa possibilidade de ativar a resposta imune inflamatória. Ele se liga aos monômeros e oligômeros, prevenindo a agregação e possibilitando sua desagregação, apresentando resultados satisfatórios até o momento (SANT'ANA *et al.*, 2018).

Outro anticorpo monoclonal humano, o Aducanumab (BIIB037), demonstrou em estudos com ratos, que reage com os oligômeros solúveis e com as fibrilas

insolúveis, atravessando a barreira hematoencefálica e eliminando os compostos A β . Em ensaios clínicos, foi verificada a diminuição das placas A β nos pacientes com início de DA enquanto no grupo placebo elas se mantiveram estáveis. Também se observou que a maior diminuição das placas foi diretamente proporcional a maior dose de anticorpo, assim também como maior ocorrência de efeitos adversos, tais como dor de cabeça, infecções dos tratos urinário e respiratório superior e edema vasogênico. Os benefícios desse tratamento foram constatados após seis meses, redução do conteúdo amiloide, e após um ano, efeitos clínicos benéficos, mostrando a necessidade de mais estudos conclusivos (ABRILE, 2019).

A molécula Gammagard da Internacional Baxter, é um exemplo de imunoglobulinas intravenosas que tem como objetivo os agregados solúveis de A β e são anticorpos policlonais provenientes de doadores saudáveis. Esses anticorpos naturais se ligam pouco aos monômeros, porém reconhecem neoepítomos conformacionais presentes nos agregados A β . Essa molécula tem demonstrado diminuição dos níveis de A β no soro, mas não ajudou na diminuição do declínio cognitivo e funcional dos pacientes (SANT'ANA *et al.*, 2018).

O Octagam da Octafarma utiliza a mesma linha de pesquisa de imunoglobulinas intravenosas com níveis de segurança aceitáveis e continuidade nos estudos para melhores conclusões (ABRILE, 2019). Uma das maiores dificuldades observadas é o diagnóstico tardio, uma vez que as concentrações elevadas de A β no LCR e seu acúmulo no cérebro se iniciam muitos anos antes dos sintomas clínicos da doença, ponto este crucial para obtenção de resultados positivos nos ensaios clínicos de imunoterapia (SILVA NETO, 2014).

1.4 Desafios

Assim, de acordo com Santos (2016, p. 18):

Em 2013, surgiram três grandes estudos preventivos com o objetivo de obter mais informação sobre a DA:

DIAN: Estudo conduzido pelas empresas Lilly, Roche e pela Associação de Alzheimer, em doentes com elevada probabilidade de desenvolver precocemente DA, sendo portadores de mutações genéticas que causam a FAD. Neste estudo é testada a molécula Gantenerumab.

API: Estudo conduzido pela Genentech, o Instituto Banner e o Instituto Nacional de Saúde em 300 indivíduos de uma grande família colombiana com o gene mutante (PS1 E280A), portadores de FAD, e que desenvolvem precocemente a DA. Esta mutação conduz à deposição de placas A β numa idade relativamente jovem, que é seguida dentro de 10 a 15 anos por um progressivo declínio na função cognitiva e clínica⁶⁵. As pessoas acabam por desenvolver demência por volta dos 50 anos, décadas mais cedo que os casos esporádicos de DA. Neste estudo é testada a molécula Crenezumab.

A4: Estudo que testa Solanezumab em 1000 indivíduos de 70 anos ou mais, isentos de predisposição genética para a DA, mas que possuem scans PET positivos para a deposição A β no cérebro, não demonstrando, ainda, sintomas clínicos.

Quanto à imunoterapia direcionada para a proteína tau, assim como as terapias descritas anteriormente, também existem estudos para desenvolvimento de vacinas

que atuam na hiperfosforilação da proteína tau. Em ratos imunizados observaram-se redução na formação dos nós fibrilares e benefícios no comportamento deles, sendo relatado apenas um efeito adverso: o desenvolvimento de encefalite autoimune induzida. Os anticorpos voltados para a tau podem atravessar a barreira hematoencefálica, entrar nos neurônios, modular a fosforilação ou degradar diretamente a tau. Podem ainda eliminar as formas prejudiciais da tau, causadoras do espalhamento intracelular, prevenir sua agregação e facilitar a eliminação (ABRILE, 2019).

Existem ainda muitos desafios a serem superados no campo da investigação da imunoterapia na DA para que se possam obter resultados seguros e eficazes:

- Melhorar a penetração de anticorpos no cérebro;
- Abrir temporariamente a barreira hematoencefálica com o uso de proteínas chaperonas, métodos químicos ou radiológicos, ou infusão direta deles no SNC;
- Iniciar precocemente os tratamentos, antes da ocorrência de perda neuronal;
- Mais estudos tendo como alvo simultâneo A β e tau, visto que os oligomeros A β induzem a fosforilação da tau e tau inibe a disfunção neuronal produzida pela A β ;
- Vacinas que tenham como alvo múltiplos epítomos da mesma molécula, podendo estimular uma resposta imune mais completa;
- Vacinas com células dendríticas que possam provocar uma resposta adaptativa anti-tau ou anti-A β ;
- Melhorar as formas de diagnóstico para que possam detectar o mais cedo possível as mudanças ocorridas no início da doença;
- Estabelecer a dose mais eficaz e segura de determinado composto (SANTOS, 2016).

CONCLUSÃO

A Doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência no mundo e não possui cura nem prevenção. Muitos anos antes dos primeiros sintomas aparecerem começam a ocorrer alterações a nível molecular no cérebro dos pacientes: acúmulo e agregação dos peptídeos A β , hiperfosforilação da proteína tau em nós neurofibrilares, inflamação e stress oxidativo. Os poucos medicamentos utilizados no tratamento são apenas paliativos, não demonstrando melhora significativa nos sintomas clínicos, sendo, portanto, de extrema importância a pesquisa em abordagens imunoterapêuticas especialmente quando iniciadas o mais precocemente possível. Considerando que o conteúdo amiloide é responsável pelo início dessa patologia, a imunoterapia contra A β , seja ela ativa ou passiva, tem potencial de retirada desses peptídeos do cérebro. Assim também acontece com a

Alves, D. E., Damião, B., & Simioni, P. U. (2023) DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA ATUALIZAÇÃO SOBRE TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS. *Cadernos Acadêmicos*. n. 9, v.1, p.87-100. Recuperado de <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/18855>

imunoterapia voltada contra a tau, que pode ser eficaz na diminuição do declínio cognitivo. Destacam-se os estudos direcionados a A β e a tau, que agem em conjunto, podendo representar a esperança de tratamentos seguros e eficazes no futuro.

REFERENCIAS

ABRILE, G. G.; SANTOS, M. T.; FERREIRA, R. C. V. **Análise dos biomarcadores para diagnóstico e tratamento precoce da doença de Alzheimer**. 2019. 14 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Unitoledo, Araçatuba, 2019. Disponível em: <http://www.unitoledo.br/repositorio/handle/7574/2364>. Acesso em: 21 abr. 2023.

ALMEIDA, O. P. Tratamento da doença de Alzheimer: avaliação crítica sobre o uso de anticolinesterásicos. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 56, n. 3B, p. 688-696, set. 1998. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1998000400029&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 29 nov. 2022.

ALMEIDA-BRASIL, C. C. *et al.* Acesso aos medicamentos para tratamento da doença de Alzheimer fornecidos pelo Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 7, e00060615, 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2016000705003&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 29 nov. 2022.

BAPTISTA, J. S. **Novas abordagens de tratamento para a doença de Alzheimer**. 2019. 80 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade do Algarve, Algarve, 2019. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/13912/1/DissertOANABAPTISTA2034.pdf>. Acesso em: 29 nov. 2022.

BARBOSA, M. G. A. *et al.* The use of Canabidiol compound in the treatment of Alzheimer's disease (literature review). **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 8, p. e442986073, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i8.6073. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6073>. Acesso em: 29 nov. 2022.

CAYTON, H.; WARNER, Dr. J.; GRAHAM, Dr. N. **Tudo Sobre Doença de Alzheimer: respostas às suas dúvidas**. São Paulo: Andrei, 2000. 161 p. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=Wyf_tHGUFYsC&printsec=frontcover&dq=tudo+sobre+doen%C3%A7a+de+alzheimer&hl=pt-BR&sa=X&ved=2ahUKEwixsMTKmZ7tAhVGH7kGHAGvCm8Q6AEwAHoECAAQAQ#v=onepage&q&f=false. Acesso em: 26 abr. 2022.

CAZARIM, M. S. *et al.* Perspectivas para o tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sobre substâncias farmacológicas promissoras. **São Paulo Med. J.**, São Paulo, v. 134, n. 4, pág. 342-354, agosto de 2016. Disponível em:

Alves, D. E., Damião, B., & Simioni, P. U. (2023) DOENÇA DE ALZHEIMER: UMA ATUALIZAÇÃO SOBRE TRATAMENTOS E PERSPECTIVAS. *Cadernos Acadêmicos*. n. 9, v.1, p.87-100. Recuperado de <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CA/article/view/18855>

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802016000400342&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 29 nov. 2022.

ENGELHARDT, E. *et al.* Tratamento da doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v. 63, n. 4, p. 1104-1112, dez. 2005. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000600035&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 29 nov. 2021.

FRIDMAN, C. *et al.* Alterações genéticas na doença de Alzheimer. **Rev. psiquiatr. clín.**, São Paulo, v. 31, n. 1, p. 19-25, 2004. Disponível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832004000100004&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 27 abr. 2022.

NESI, G. A.; FRANCO, M. R.; CAPEL, L. M. M. A disbiose da microbiota intestinal, sua associação no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos. **Braz. J. Of Develop.** Curitiba, p. 63306-63326. ago. 2020. Disponível em:

<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/15856/13009>. Acesso em: 29 nov. 2022.

OLIVEIRA, I. A. G. *et al.* Revisão sistemática de avaliações econômicas acerca do uso da memantina isolada ou combinada com o donepezil para a doença de Alzheimer moderada a grave. **Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 4, e190002, 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/rbgg/v22n4/pt_1809-9823-rbgg-22-04-e190002.pdf. Acesso em: 29 abr. 2023.

PEREIRA, P. M. C. M. **Doença de Alzheimer: Perspetivas de tratamento.** 2013. 63 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Médicas, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2013. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/1484>. Acesso em: 23 abr. 2020.

PINHO, T. S. A. **Alzheimer e Vacinas Terapêuticas.** 2016. 40 f. Monografia (Especialização) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/43062>. Acesso em: 25 abr. 2023.

PRIULLI, E.; PIRES, C. R. F.; CEZAR, T. C. M. Food as a protective factor against Alzheimer's disease. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. e4259108895, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i10.8895. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/8895>. Acesso em: 29 nov. 2022.

SANT'ANA, N. J. *et al.* Terapia anti-amiloide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. **Rev. Soc. Bras. Clin. Med.**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 127-131, ago. 2018. Disponível em:

<http://www.sbcm.org.br/ojs3/index.php/rsbcm/article/view/347/315>. Acesso em: 21 abr. 2022.

SANTOS, J. M. S. C. **Imunomodulação no tratamento na doença de Alzheimer.** 2016. 35 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016. Disponível em: https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/48455/1/M_Joana%20Santos.pdf. Acesso em: 28 abr. 2022.

SILVA, G. R. M. *et al.* Nursing: a study of the physiopathology of Alzheimer's and its alternative treatments with stem cells and cannabis. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 11, p. e39891110094, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i11.10094. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10094>. Acesso em: 29 nov. 2021.

SILVA, T. O.; RIBEIRO, P. M.; MARTINEZ, M. R. Doença de Alzheimer: a vivência da doença na perspectiva dos cuidadores familiares. **Psicologia em Estudo**, Maringá, v. 22, n. 2, p. 131-139, 02 jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.4025/psicoestud.v22i2.31863>. Acesso em: 27 abr. 2022.

SILVA NETO, M. **Doença de Alzheimer Imunoterapia contra Amiloide Beta.** 2014. 52 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.6/5023>. Acesso em: 22 abr. 2020.

SMITH, M. A. C. Doença de Alzheimer. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo, v. 21, supl. 2, p. 03-07, Out. 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/rbp/v21s2/v21s2a03.pdf>. Acesso em: 26 abr. 2022.

SOUSA, B. M. **Abordagem Terapêutica na Doença de Alzheimer.** 2017. 62 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Algarve, Faro, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.1/10408>. Acesso em: 24 abr. 2023.

SPILLERE, L. **DOENÇA DE ALZHEIMER: FISIOPATOLOGIA E NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS.** 2015. 47 f. Monografia (Especialização) - Curso de Especialização de Farmacologia, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2015. Disponível em: <http://repositorio.unesc.net/handle/1/3606>. Acesso em: 20 abr. 2023.