



## ***Doença de Alzheimer: Novas Abordagens Terapêuticas.***

*Lucas Neves Coelho Filho <sup>1</sup>, Maria Fernanda Drumond Barbosa<sup>2</sup>*

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

Este artigo tem por objetivo realizar uma varredura da literatura médica vigente sobre as novas perspectivas de tratamento para os pacientes com Doença de Alzheimer. Foram utilizados como motores de busca os indexadores Google Scholar, Scielo, Pubmed e Web of Science para seleção dos artigos, através dos unitermos “doença de Alzheimer; demência; proteína  $\beta$  amilóide; proteína tau fosforilada; neurodegeneração; tratamento; novas terapêuticas. Conclui-se que há diversos estudos importantes em andamento capazes de modificar a evolução da doença. Contudo, ainda são poucas as ferramentas para retorno da capacidade cognitiva dos pacientes, bem como são raros os estudos envolvendo múltiplas terapias associadas.

**Palavras chave:** doença de Alzheimer; demência; proteína  $\beta$  amilóide; proteína tau fosforilada; neurodegeneração; tratamento; novas terapêuticas.

## ***Alzheimer's Disease: New Therapeutic Approaches.***

### **ABSTRACT**

This article aims to conduct a review of the current medical literature on new treatment perspectives for patients with Alzheimer's Disease. The search engines Google Scholar, Scielo, PubMed, and Web of Science were used to select articles using the keywords "Alzheimer's Disease; dementia;  $\beta$ -amyloid protein; phosphorylated tau protein; neurodegeneration; treatment; new therapies." It is concluded that there are several ongoing important studies capable of altering the disease's progression. However, there are still limited tools for restoring the cognitive capacity of patients, and studies involving multiple therapies are rare.

**Keywords:** Alzheimer's Disease; dementia;  $\beta$ -amyloid protein; phosphorylated tau protein; neurodegeneration; treatment; new therapies.

**Instituição afiliada** – <sup>1</sup> Discente da Universidade Federal de São João del Rei - *campus* Dom Bosco

<sup>2</sup> Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 10 de Agosto e publicado em 18 de Setembro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p2270-2278>

**Autor correspondente:** Lucas Neves Coelho Filho [lucasneves04@gmail.com](mailto:lucasneves04@gmail.com)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

## **INTRODUÇÃO**

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que afeta predominantemente os idosos. Ela é a principal causa de demência em todo o mundo, caracterizada por uma deterioração gradual das funções cognitivas, incluindo memória, linguagem, raciocínio e habilidades de resolução de problemas. A doença de Alzheimer tem um impacto significativo nas vidas dos pacientes, suas famílias e na sociedade como um todo.(1)

Embora a causa exata da doença de Alzheimer ainda não seja completamente compreendida, vários fatores estão associados ao seu desenvolvimento. A formação de placas de beta-amilóide e emaranhados de proteína tau no cérebro é uma característica patológica central. Acredita-se que a inflamação crônica do cérebro, estresse oxidativo e até alterações da microbiota intestinal desempenhem papéis importantes no desenvolvimento da doença.(2)

Por esse motivo, é necessário descobrir novas moléculas e novos alvos terapêuticos que sejam efetivos para o tratamento da doença.

## **METODOLOGIA**

Foram utilizados como motores de busca os indexadores Google Scholar, Scielo, Pubmed e Web of Science para seleção dos artigos, através dos unitermos “doença de Alzheimer; demência; proteína  $\beta$  amilóide; proteína tau fosforilada; neurodegeneração; tratamento; novas terapêuticas. Foram excluídos artigos que não se encaixavam dentro do escopo da pesquisa.

## **RESULTADOS**

Até recentemente, as opções terapêuticas para a doença de Alzheimer se concentravam principalmente no alívio dos sintomas. Os inibidores da colinesterase, como o donepezil e a rivastigmina, eram frequentemente prescritos para melhorar a



função cognitiva dos pacientes, mas esses tratamentos não modificavam a progressão da doença.(3)

Nos últimos anos, houve um aumento significativo na pesquisa sobre novas abordagens terapêuticas para a doença de Alzheimer. Essas abordagens buscam não apenas tratar os sintomas, mas também abordar as múltiplas causas subjacentes da doença. (4)

### **1. Terapia com Anticorpos Monoclonais**

Uma das abordagens com maior expectativa envolve o uso de anticorpos monoclonais para direcionar as placas de beta-amilóide no cérebro. O aducanumabe é um exemplo notável dessa classe de medicamentos, e sua aprovação em 2021 pela Food and Drug Administration (FDA) trouxe ainda mais esperança para a redução da acumulação de placas, consideradas o principal mecanismo patológico da DA. Em 2023, também foi aprovado pela FDA o Lecanemab, com mecanismo de ação similar ao aducanumab. (5,7)

### **2. Vacinas contra Alzheimer**

Pesquisadores estão investigando o desenvolvimento de vacinas que estimulam o sistema imunológico a atacar as placas de beta-amilóide. Essa abordagem visa prevenir ou reduzir a progressão da doença. Vale ressaltar também o estudo publicado recentemente pela Journal of Alzheimer's Disease, que observou efeitos indiretos da vacinação contra difteria, tétano e coqueluche, herpes zoster e pneumocócica na redução do número de idosos maiores de 65 anos desenvolvendo DA.(6)

### **3. Terapia com Peptídeos Beta-Amilóides**

Além dos anticorpos, estão sendo testados peptídeos sintéticos, como o A $\beta$ 1-42, que mimetizam a beta-amilóide como uma forma de impedir ou diminuir a formação de placas no cérebro. (7)

#### **4. Modulação da Microbiota Intestinal**

Estudos recentes sugerem uma ligação entre a saúde intestinal e a doença de Alzheimer. Observou-se que pacientes com DA possuem menor concentração intestinal de *Firmicutes* e *Bifidobacterium*, enquanto há aumento de *Bacteroidetes*. Portanto, intervenções na microbiota intestinal podem ter potencial terapêutico, uma vez que a saúde do intestino pode influenciar a inflamação cerebral. (8)

#### **5. Terapia Gênica**

A terapia gênica está sendo explorada para introduzir genes que podem ajudar na remoção de proteínas tóxicas no cérebro de pacientes com Alzheimer. (9,10,11)

#### **6. Abordagens Multimodais**

A complexidade da doença de Alzheimer levou à investigação de terapias multimodais que combinam diferentes tratamentos para abordar várias facetas da doença. Abordagens não farmacológicas, como a psicoterapia, terapia ocupacional, musicoterapia e arteterapia são intervenções que ganham espaço visando a diminuição do declínio cognitivo. Já dentre as abordagens farmacológicas, a associação de drogas, tal qual é realizado no tratamento do câncer, parece ser o futuro. (12,13)

#### **7. Intervenções no Estilo de Vida**

Cada vez mais, a pesquisa está destacando a importância do estilo de vida na prevenção e no manejo da doença de Alzheimer. Exercícios físicos regulares, uma dieta saudável e estimulação cognitiva são considerados fatores chave na redução do risco de desenvolvimento da DA e também no retardo de sua progressão, uma vez já instalada. (14,15,16)

## **8. Modulação Inflamatória**

Dada a evidência de inflamação crônica no cérebro de pacientes com Alzheimer, medicamentos anti-inflamatórios estão sendo estudados com a finalidade de modular a resposta imune, avaliando sua eficácia na redução da progressão da DA. (9,11)

## **9. Terapia com Estrogênio**

O estrogênio, um hormônio feminino, mostrou ter efeitos neuroprotetores, sendo relacionado a modulação de neurotransmissores, ação vasodilatadora, aumento do número de sinapses, além de aumento de ramificações dendríticas.(17)

## **10. Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)**

A EMT surge como uma intervenção promissora na melhora dos sintomas da DA. Através da emissão de ondas de corrente contínua a estimulação focal do cérebro, levando a melhora da sintomatologia em alguns estudos publicados. (18)

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A doença de Alzheimer é uma condição devastadora que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. À medida que a pesquisa avança, há uma crescente esperança de que novas abordagens terapêuticas e estratégias de prevenção possam ser desenvolvidas para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.

Embora os desafios permaneçam, a colaboração global entre cientistas, médicos, cuidadores e a comunidade em geral é fundamental para enfrentar essa doença complexa e debilitante. À medida que a pesquisa continua, é importante lembrar que a compreensão da doença de Alzheimer está evoluindo e que novas descobertas estão sendo feitas regularmente.



## REFERÊNCIAS

- 1-Aisen, P. S., Seubert, P., & Selkoe, D. J. (2015). Amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and challenges. *Nature medicine*, 21(4), 435-444.
- 2-Chechler, F., & Mandelkow, E. M. (2018). Tau protein: The key to Alzheimer's disease?. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(10), 616-629.
- 3-Goedert, M. (2003). Tau protein and Alzheimer's disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 4(11), 819-829..
- 4-Blennow, K., & Zetterberg, H. (2016). Alzheimer's disease biomarkers: Current status and future perspectives. *Nature reviews. Neurology*, 12(1), 46-58.
- 5- Novos tratamentos para o Alzheimer: estamos perto da cura? [Internet]. Instituto da Cultura Científica. 2020
- 6- Christ T. Estudo mostra que três vacinas de rotina reduzem o risco de ter Alzheimer [Internet]. Fiocruz. 2023
- 7- Sant'ana N, Henrique P, Filho G, Rios Mendonça R, Kamada M. Terapia anti-amiloide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer [Internet]. 2017.
- 8- Marizzoni M, Cattaneo A, Mirabelli P, Festari C, Lopizzo N, Nicolosi V, et al. Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease. Solfrizzi V, editor. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020.
- 9- Langenberg C, et al. Emerging diagnostics and therapeutics for Alzheimer disease. *Nat Med*. 2023;29(7):1130-1145.
- 10- Wang L, et al. Gene therapy targeting amyloid-beta production reduces amyloid plaque burden and improves memory in Alzheimer's disease mouse models. *Nature*. 2022;599(7884):603-607.
- 11- Saxena A, et al. Gene therapy reduces amyloid plaques and improves cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*. 2022;14(615):eabl6466.



12- Abordagem multimodal no tratamento da doença de Alzheimer. São Paulo, SP: ABRAz; 2022.

13- Multimodal approaches to Alzheimer's disease. Londres, Reino Unido: IADA; 2022.

14- Oliveira-Santos J, et al. Physical exercise for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis.* 2022;86(2):473-484.

15- Barberger-Gateau P, et al. Nutritional factors and cognitive decline in aging: a review of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(2):395-402.

16- O'Neil R, et al. Stress management interventions for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2022;86(2):509-522.7

17- Renata Matos Amâncio, Tatiana, Raquel T, Vanessa Alves Costa, Franco V, de A, et al. Efeitos da Terapia de Reposição Hormonal em Pacientes Portadoras da Doença de Alzheimer. *Revista Neurociências.* 2019.

18- Kivipelto M, et al. Multimodal approaches for Alzheimer's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2022;21(5):403-413.