

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica**

## **Perspectivas sobre abordagens terapêuticas na Doença de Alzheimer**

**Leonardo de Camargo Jange**

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):

Prof.(a). Dr(a) Elisa Mitiko Kawamoto

São Paulo

2020

## AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho à minha avó, Benedita Andrade de Camargo (1937 - 2017), uma pessoa maravilhosa que sempre via o melhor de mim e que faz tanta falta em nossa família. Benedita teve seu destino injustamente alterado de maneira cruel após o diagnóstico desta doença, e ficou sob os cuidados de Assunta Aparecida de Camargo, sua filha e minha mãe, e comigo, até o final. Ao submeter este trabalho, despeço-me da lembrança de seus momentos após o diagnóstico. Permito-me agora lembrar dela apenas como era antes, pois aquela, sim, era minha avó. Realizei este trabalho como um ato de rebeldia à fragilidade humana, e ao mesmo tempo como um tributo à nossa perseverança como seres humanos e cientistas.

Aos meus pais, que sempre me apoiaram, me privilegiaram e estão sempre lá por mim. À minha mãe Cida, por me conhecer como eu realmente sou e por participar de todos os grandes momentos da minha vida. Ao meu pai Americo, pelo orgulho que sente de mim e pela sua amizade além de paterna. Amo vocês.

À todos os meus amigos, que me estimulam à ser uma pessoa melhor. Agradeço especialmente meus amigos de Santo André: Shoiti, George, Milton, Gabriel, Vinicius S., Evair, Pedro, e principalmente ao Luan e Vinicius M., por me permitirem compartilhar qualquer momento da minha vida com vocês, e por deixar a vida mais leve. Aos amigos que fiz na graduação, agradeço por me mostrarem outro lado da vida. Um agradecimento separado ao Renan (Guaru) pela excentricidade, apoio e ambição que me motiva, e toda à equipe de natação Arraia 4 pelo carinho, motivação e propósito que me trouxeram na graduação.

Aos meus mentores, por me guiarem academicamente e pessoalmente. Agradeço à minha orientadora Elisa Mitiko Kawamoto pela oportunidade, paciência e independência, e ao meu orientador de iniciação científica Leoberto Costa Tavares por sua compreensão e orientação. Agradeço também à pesquisadora Dra. Fanny Palace-Berl por me mostrar um padrão de trabalhos científicos que admiro até hoje.

“Do not go gentle into that good night,  
Old age should burn and rave at close of day;  
Rage, rage against the dying of the light. (...)”

- Dylan Thomas

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS .....	4
RESUMO.....	5
1. INTRODUÇÃO .....	6
1.1. DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO .....	6
1.2. IMPACTO SOCIAL E FINANCEIRO .....	7
1.3. FARMACOTERAPIAS APROVADAS PARA O TRATAMENTO DA DA .....	8
2. OBJETIVO(S).....	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	10
4. RESULTADOS .....	11
4.1. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER.....	11
4.1.1. FORMAÇÃO DE PLACAS SENIS VIA $\beta$ -AMILOIDE .....	11
4.1.2. EMARANHADOS NEUROFIBRILARES E A PROTEINA TAU .....	12
4.1.3. OUTRAS ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS ASSOCIADAS À DA .....	15
4.1.3.1. METABOLISMO ENERGÉTICO NO SNC .....	15
4.1.3.2. INFLAMAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL .....	18
4.1.3.3. <i>CLEARANCE</i> E AUTOFAGIA .....	20
4.1.3.4. NEUROTROFINAS E OREXINA .....	21
4.1.3.5. DISFUNÇÕES DO SISTEMA COLINÉRGICO .....	23
4.2. PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER .....	25
4.2.1. $\beta$ -AMILOIDE COMO ALVO TERAPÊUTICO .....	26
4.2.1.1. INIBIDORES DE $\beta$ -SECRETASE (BACE1).....	27
4.2.1.2. IMUNOTERAPIA ANTI- $\beta$ A.....	28
4.2.1.3. OUTRAS TERAPIAS AFETANDO O SISTEMA AMILOIDE.....	31
4.2.2. TAU COMO ALVO TERAPÊUTICO .....	33
4.2.2.1. IMUNOTERAPIAS VOLTADAS À PROTEÍNA TAU .....	34
4.2.2.2. OUTRAS TERAPIAS VOLTADAS À PROTEÍNA TAU .....	36
4.2.3. O SISTEMA COLINÉRGICO COMO ALVO TERAPÊUTICO.....	36
4.2.4. TERAPIAS VOLTADAS À NEUROINFLAMAÇÃO NA DA .....	38
4.2.5. ALTERAÇÕES DO ESTILO DE VIDA COMO ALVO TERAPÊUTICO .....	39
5. DISCUSSÃO .....	41
5.1. A FALTA DE EFICÁCIA NA MELHORA COGNITIVA DE TERAPIAS .....	41
6. CONCLUSÃO(ÕES) .....	42
7. BIBLIOGRAFIA .....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
FDA	Food and Drug Administration
DA	Doença de Alzheimer
$\beta$ A	Beta-amilóide
Tau	Proteína Tau
PPA	Proteína Precursora de Amilóide
BACE1	$\beta$ -site amyloid- $\beta$ protein precursor cleaving enzyme-1
sPPA $\alpha$ / sPPA $\beta$	Fragmentos solúveis de proteína precursora de amilóide
ENF	Emaranhados Neurofibrilares
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
ADAS-Cog	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
OX <sub>a</sub> / OX <sub>b</sub>	Orexina-A e Orexina-B
GPCRs	Receptor acoplado à proteína G
MEEM	Mini Exame de Estado Mental
$\alpha$ 7-nAChR	Receptor nicotínico alfa-7
CDR-SB	Clinical Dementia Rating – Sum of Boxes
GSK	Glicogênio sintase quinase
Trk	Quinase do receptor de tropomiosina
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>

## RESUMO

JANGE, L. C. **Perspectivas sobre abordagens terapêuticas na Doença de Alzheimer.** 2020. no. f. 51. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

Palavras-chave: Alzheimer, tau, beta-amiloide.

**INTRODUÇÃO:** A busca de novas terapias em potencial para a doença de Alzheimer se mantém um dos maiores desafios para a saúde pública mundial. Aproximadamente 120 anos após sua descoberta, as farmacoterapias aprovadas para a manutenção desta doença neurodegenerativa permanecem paliativas e não alteram sua progressão. Mesmo assim, diversos aspectos da fisiopatologia da doença continuam sendo elucidados, e múltiplas terapias em potencial se encontram em diferentes estágios de ensaios clínicos. Assim, busca-se entender a lógica das estratégias terapêuticas da última década, e como se relacionam mecanisticamente com a fisiopatologia da doença.

**OBJETIVO:** Descrever a fisiopatologia da doença de Alzheimer, e relacionar seus mecanismos com tentativas terapêuticas através de ensaios clínicos da última década, para avaliar o progresso no desenvolvimento de novas terapias para esta doença.

**MATERIAIS E MÉTODOS:** Bases de dados contendo artigos científicos como PubMed, SciELO, Google Scholar e sites de periódicos relevantes foram utilizados para a pesquisa da fisiopatologia da doença. Ensaios clínicos de terapias em potencial foram avaliadas nos websites contendo seus registros (ClinicalTrials - <https://www.clinicaltrials.gov>, ANZCTR - <https://www.anzctr.org.au/>, ISRCTN - <http://www.isrctn.com>). Terapias relevantes foram obtidas da base de dados da plataforma Alzforum (<https://www.alzforum.org/therapeutics>).

**RESULTADOS:** Diversos aspectos relacionados à fisiopatologia da doença de Alzheimer foram revisados e divididos em tópicos. No total, sessenta e sete (67) ensaios clínicos foram considerados, juntamente com a descrição do mecanismo de cada respectiva tentativa terapêutica.

**CONCLUSÃO:** Apesar de novas terapias frequentemente atingirem diversos critérios importantes em ensaios clínicos como segurança, tolerabilidade e eficácia na resolução de sintomas fisiopatológicos, as mesmas falham em restaurar a cognição de participantes, e indicam uma necessidade de alteração da abordagem terapêutica atual.

## 1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é atualmente o maior contribuinte para o diagnóstico de demência em idosos. Em 2012, estimava-se que, mundialmente, o número de pessoas vivendo com a DA era de 35,6 milhões, e que esse número chegaria em até 115 milhões até 2050<sup>[1]</sup>. Atualmente, estima-se que o número de pessoas afetadas é de 50 milhões, e a projeção para 2050 se elevou para 152 milhões de casos<sup>[2]</sup>. Cerca de seis milhões de estadunidenses são atualmente afetados pela doença, e a expectativa é de que esse número alcance a faixa dos quatorze milhões até 2050<sup>[3]</sup>. No Brasil, apesar de seus poucos estudos epidemiológicos, dados de 2009 apontam que a prevalência da doença seja de 7,7 por 1000 pessoas-ano para idosos com 60 anos ou mais<sup>[4]</sup>. Além disso, a DA se apresenta indiretamente como a sexta principal causa de morte mundial<sup>[5]</sup>.

### 1.1. DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO

Seu diagnóstico é dificultado pela ausência de indicadores sanguíneos simples da doença, sendo assim realizado a partir de análise sintomática, histórico familiar, exclusão de diagnóstico de outras causas de demência e testes cognitivos<sup>[5]</sup>.

Um dos exames mais utilizados para diagnóstico é o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), desenvolvido por Folstein et. al.<sup>[6]</sup>, que permite uma avaliação rápida do estado cognitivo do paciente via questões simples como a data e local atual, bem como instruções simples. Apesar de amplamente utilizada, o exame original apresenta certas limitações como o impacto de grau de escolaridade do paciente, onde o corte para diagnóstico deve ser alterado conforme a escolaridade<sup>[7]</sup>.

Frequentemente utilizado como parâmetro e fator de exclusão para ensaios clínicos, o teste "*Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale*", ou ADAS-Cog, consiste em uma série de questões e ações breves, buscando avaliar a capacidade do paciente de realizar tarefas simples ou se lembrar de instruções de curto-prazo. Apesar do ADAS-Cog já ter sido validado como critério válido em países de língua portuguesa<sup>[8]</sup>, a mais recente orientação diagnóstica brasileira ainda é a combinação de avaliações observacionais e exames de imagem<sup>[9]</sup>. Outras alternativas diagnósticas incluem a Avaliação Clínica de Demência (CDR)<sup>[10]</sup>, que possui diferentes valores interpretativos através de sua pontuação global e somada (CDR-SB)<sup>[11]</sup>.

No entanto, o entendimento do funcionamento da doença vem permitindo métodos alternativos de diagnóstico precoce da DA. Alguns marcadores relacionados com a fisiopatologia da doença no líquido, como a relação entre quantidade de fragmentos de proteína beta-amiloide ( $\beta A_{40}/\beta A_{42}$ ), proporção de Tau fosforilada/Tau não fosforilada e  $\beta A_{42}$  total são alvos quantitativos promissores para o potencial diagnóstico de DA, porém ainda são marcadores com correlação sintomática insatisfatórios por resultados contraditórios quando comparados entre grupos com DA e controle<sup>[12]</sup> e com custo inviável para exames rotineiros<sup>[13]</sup>. Por isso, alternativas sanguíneas para o diagnóstico da DA são extremamente desejáveis num futuro próximo.

O prognóstico da DA é extremamente desfavorável. A doença resulta numa diminuição progressiva na qualidade de vida do paciente, se apresentando de início como comprometimento cognitivo leve (CCL), onde o paciente apresenta dificuldades cognitivas pouco alarmantes, como números de telefone ou de informações específicas frequentemente não utilizadas. No entanto, a doença eventualmente atinge o estado de demência, onde o dia-a-dia do paciente se torna notavelmente dificultado, necessitando de auxílio para a realização de tarefas básicas. A intensidade dos sintomas se correlaciona com a progressão da doença, qual até o momento aparenta ser irreversível.

## **1.2. IMPACTO SOCIAL E FINANCEIRO**

Além de seus efeitos no paciente, a DA também afeta negativamente a saúde mental de pessoas próximas ao paciente, principalmente quando estas também fazem o papel de cuidador<sup>[14]</sup>. Trinta e quatro por cento dos cuidadores voluntários apresentam depressão, e até 43,7% demonstram algum grau de ansiedade, com cerca de 25% recorrendo ao uso de medicamentos psicotrópicos<sup>[15]</sup>. Apesar dos cuidadores familiares serem estimulados, principalmente, pelo desejo de manter o paciente com DA em sua própria casa e de se manterem próximos do mesmo<sup>[16]</sup>, 72% dos cuidadores sentiram alívio após o falecimento do ente querido afetado pela DA<sup>[17]</sup>, destacando assim a contradição emocional vivida por cuidadores voluntários. A manutenção do bem-estar emocional de cuidadores é complexo. Um estudo envolvendo oitenta e quatro participantes que, mesmo intervenções cuidador-paciente buscando reabilitações cognitivas, mudanças de comunicação, terapia cognitiva e psicoeducação são incapazes de elevar o senso de competência (critério

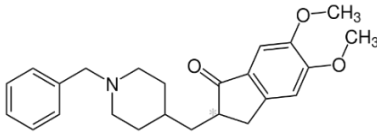
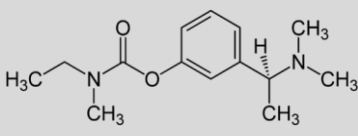
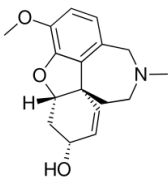
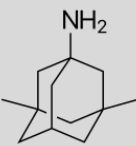
principal determinado pelos autores) e outros aspectos emocionais de cuidadores<sup>[18]</sup>, demonstrando que a severidade emocional da doença inutiliza até mesmo terapias específicas que buscam a melhora emocional de cuidadores.

O impacto financeiro da DA também é notável, onde custos relacionados à doença estão principalmente atrelados ao tempo gasto por cuidadores voluntários no estágio inicial da doença, retirando-os do mercado de trabalho, e por institucionalização nos estágios mais avançados<sup>[19]</sup>, atingindo um custo médio de US\$50.000/ano por paciente<sup>[20]</sup>.

### 1.3. FARMACOTERAPIAS APROVADAS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

A farmacoterapia para a DA é atualmente extremamente limitada. O repertório terapêutico neste momento se consistem da donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina:

**Tabela 1:** Fármacos atualmente aprovados para o tratamento da Doença de Alzheimer.

Estrutura molecular	Nome	Ação / Mecanismo
	Donepezila	Inibição de colinesterase no SNC / aumento de acetilcolina na fenda sináptica
	Rivastigmina	Inibição de colinesterase no SNC / aumento de acetilcolina na fenda sináptica
	Galantamina	Inibição de colinesterase no SNC / aumento de acetilcolina na fenda sináptica
	Memantina	Antagonista de receptor NMDA / diminuição de excitotoxicidade neuronal

Com exceção da memantina, todos apresentam a inibição de colinesterase como mecanismo de ação principal, aumentando a quantidade presente de ACh na

fenda sináptica, produzindo assim um efeito semelhante ao estímulo excessivo dos receptores colinérgicos<sup>[21]</sup>, demonstrando melhoras modestas na cognição de pacientes. Esses agentes resultam em uma melhora clínica de pacientes devido à degeneração progressiva de neurônios colinérgicos cerebrais resultantes da DA, que por consequência resulta numa diminuição de receptores colinérgicos disponíveis. A utilização dessa classe de medicamentos apresenta uma melhora cognitiva significativa durante um período de 12 a 36 meses<sup>[22, 23]</sup>, porém não são suficientes para alterar a progressão degenerativa da doença, sendo apenas paliativos<sup>[22, 23]</sup>.

A memantina atua como antagonista não-competitivo de receptores glutamatérgicos N-Metil-D-Aspartato (NMDA), impedindo o excesso de sua ativação. A lógica por trás de seus benefícios se origina de evidências de que o excesso de ativação glutamatérgica neuronal resulta em excitotoxicidade, causando a eventual morte da célula, e o acúmulo de beta-amilóide ( $\beta$ A) aparenta disponibilizar glutamato em excesso em fendas sinápticas por prejudicar os mecanismos de recaptção e reciclagem deste neurotransmissor<sup>[24,25]</sup>. Sua administração demonstra uma desaceleração de deterioração clínica de pacientes em estágios avançados da doença<sup>[21]</sup>.

No entanto, além destes medicamentos serem apenas paliativos, efeitos adversos são comuns durante sua utilização. A aderência para inibidores de colinesterases é desafiada por elevada taxa de efeitos adversos relacionados a efeitos colinomiméticos. Alimentados por uma via de neurônios colinérgicos, a inibição de degradação de acetilcolinesterase conseqüentemente aumenta o estímulo de neurônios parassimpáticos periféricos, levando à complicações colinomiméticas gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia), cardiovasculares (tontura, bradicardia) e neuromusculares (fraqueza, câimbras)<sup>[23, 26]</sup>.

Outro fator negativo envolve o custo dos medicamentos, como demonstrado num estudo realizado em Indianápolis, Estados Unidos, onde a aderência de uso dos inibidores para tratamento da DA foi entre 40% e 60%<sup>[27]</sup>, onde o custo foi indicado como a maior barreira no uso desses medicamentos. No Brasil, a rivastigmina, donepezila e galantamina são disponíveis gratuitamente pelo SUS.

## **2. OBJETIVO(S)**

Este trabalho tem como propósito listar e entender o mecanismo de novas terapias em desenvolvimento para a Doença de Alzheimer esporádica, uma enfermidade prevalente que ainda não possui tratamentos satisfatórios. Por ser uma doença neurológica extremamente complexa, este trabalho busca também revisar a fisiopatologia da doença, correlacionando-a com novas terapias propostas, assim elucidando os atuais alvos terapêuticos para a DA sendo recentemente abordados pelas ciências da saúde.

Consideram-se “terapias” neste trabalho como qualquer abordagem que busca uma resolução de sintomas neurológicos associados à DA esporádica, como neurodegeneração, perda de conexões sinápticas e memórias a curto-prazo. Portanto, serão descritas farmacoterapias atualmente em fase de ensaios clínicos, como fármacos, vacinas e imunoterapias, bem como alternativas nutricionais e de estilo de vida, revisando também os mecanismos envolvidos nessas alternativas terapêuticas.

### **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Para a coleta de informações a respeito da doença, foram realizadas revisões bibliográficas em artigos científicos relevantes. A busca destes foi efetuada dentro de bases de dados de literatura científica, como PubMed, SciELO, NCBI e Web of Science, bem como pesquisas diretas no sistema de busca Google Scholar e em sites de *Journals* relevantes para o tema. Termos utilizados foram: “Alzheimer”, “Alzheimer’s disease”, “tau protein”, “beta-amyloid”, “neurofibrillary tangles”, “senile plaques”, “neurodegeneration”, “dementia” e combinações destes termos utilizando seletores de busca (ex: “alzheimer AND neurodegeneration”). Foram revisados artigos publicados na língua inglesa e portuguesa. Não foram particularmente considerados artigos detalhando os mecanismos envolvidos na DA hereditária, ou autossômica dominante, tampouco a forma precoce (ocorrendo antes dos 65 anos) da doença.

O website <https://www.alzforum.org/therapeutics> possui um imenso repertório de terapias atuais e descontinuadas para a Doença de Alzheimer, com filtros úteis prontamente disponíveis, e foi utilizado para a busca inicial das terapias descritas neste trabalho. Por ser um website, as informações nele contidas foram confirmadas

buscando os ensaios clínicos relacionados às terapias descritas, bem como quaisquer publicações associadas.

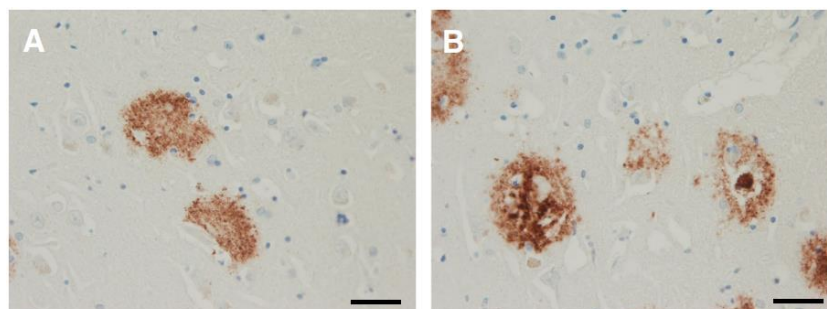
Para a busca dos ensaios clínicos, o repertório público do website *ClinicalTrials.gov* foi o principal mecanismo de busca, bem como publicações associadas no site PubMed, onde filtros de busca foram utilizados para definir os critérios de inclusão. Dentre a pesquisa realizada no website *ClinicalTrials.gov*, os resultados foram filtrados por: *Condition or disease*: “Alzheimer Disease, Late Onset”; *Study Results*: “Studies With Results”, *Status*: “Suspended” OR “Terminated” OR “Completed” OR “Withdrawn”, *Phase*: “Early Phase 1” OR “Phase 1” OR “Phase 2” OR “Phase 3” e *Study Start*: “From 01/01/2010 to 01/01/2020”. Na base de dados PubMed, foram buscadas publicações relacionadas à ensaios clínicos utilizando o seguinte filtro: “*alzheimer disease AND clinicaltrials.gov[si] AND 2010/01:2020/06 [dp]*”, com filtro adicional de idade acima de 65 anos, resultando em todas as publicações envolvendo DA nos últimos 10 anos.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

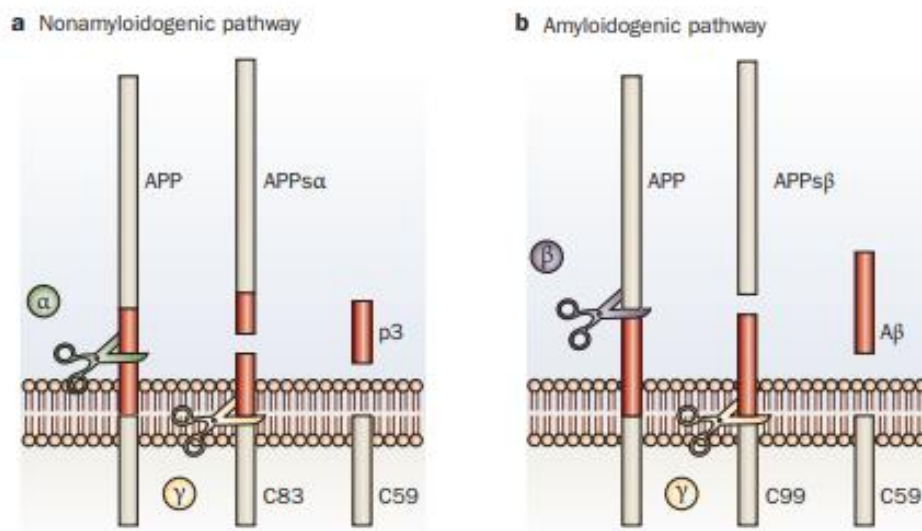
#### 4.1.1. FORMAÇÃO DE PLACAS SENIS VIA $\beta$ -AMILOIDE

A formação de agregados de placas beta-amiloides ( $\beta$ A) extracelulares, ou placas senis (**Imagem 1**), seria o principal gatilho inicial da doença, postulado por Hardy e Higgins em 1992<sup>[28]</sup>. Existem teorias de que esses agregados de  $\beta$ A desencadeariam diversos eventos bioquímicos que resultam na sintomatologia da doença, como hiperfosforilação de proteínas Tau, eventual formação de emaranhados neurofibrilares, perda de conexões sinápticas e morte celular<sup>[29]</sup>.



**Imagem 1:** Acúmulo de placas amiloidogênicas extracelulares de núcleo difuso (A) e denso (B), coloridas via imunohistoquímica anti- $\beta$ A, adquiridas de tecido cerebral afetado com DA. Barra de escala: 40 $\mu$ m. Fonte: DETURE & DICKSON, 2019<sup>[30]</sup>.

A clivagem não-amiloidogênica de PPA realizada pela  $\alpha$ -secretase resulta em um fragmento solúvel extracelular de PPA (sPPA $\alpha$ ) e um pequeno fragmento ligado à membrana, qual é subsequentemente clivado pela  $\gamma$ -secretase, gerando um fragmento solúvel (p3). Já a clivagem amiloidogênica ocorre quando a PPA é clivada pela enzima “ $\beta$ -site amyloid- $\beta$  protein precursor cleaving enzyme-1”, ou  $\beta$ -secretase (BACE1), resultando em um fragmento extracelular solúvel (sPPA $\beta$ ) e deixando um fragmento de 99 aminoácidos ligado à membrana, chamado de C99, contendo 40 aminoácidos extracelulares. A clivagem de C99 pela  $\gamma$ -secretase resulta na formação de um fragmento  $\beta$ A, sujeito à agregação. A  $\gamma$ -secretase pode clivar o fragmento C99 em diversas posições, porém as isoformas mais significativas de  $\beta$ A são uma forma composta de 40 aminoácidos ( $\beta$ A<sub>40</sub>) e de 42 aminoácidos ( $\beta$ A<sub>42</sub>)<sup>[31]</sup>. Os fragmentos monoméricos de  $\beta$ A podem, finalmente, se agregar, formando oligômeros, fibrilas e finalmente placas extracelulares (**Imagem 2**).

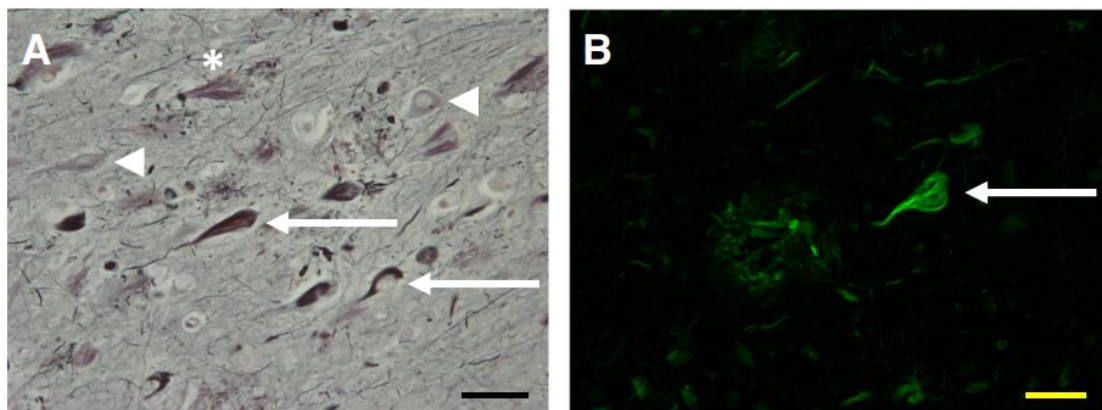


**Imagem 2:** Mecanismos de fragmentação de proteína precursora de amiloide (PPA). Durante o processamento não-amiloidogênico **(a)**, PPA é inicialmente clivado por  $\alpha$ -secretase, gerando um fragmento solúvel (sPPA $\alpha$ ) e um fragmento ligado à membrana (C83), que é em seguida clivado por  $\gamma$ -secretase, resultando em um fragmento final solúvel (p3). Já o caminho amiloidogênico **(b)** ocorre quando PPA é clivada por  $\beta$ -secretase, gerando um fragmento extracelular solúvel (sPPA $\beta$ ), resultando em um fragmento ligado à membrana (C99), que é finalmente clivado por  $\gamma$ -secretase, resultando em um fragmento amiloide ( $\beta$ A) propenso à agregação. Fonte: Strooper et. al., 2009<sup>[31]</sup>.

A isoforma A $\beta$ <sub>42</sub> é significativamente mais sujeita à agregação, e acredita-se que seus oligômeros sejam a espécie mais contribuinte para a neurotoxicidade<sup>[32]</sup>.

#### 4.1.2. EMARANHADOS NEUROFIBRILARES E A PROTEINA TAU

Outra principal característica fisiopatológica na DA é a formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares, originados pela proteína Tau. Homeostaticamente, Tau é predominantemente localizada em neurônios, e sua função mais conhecida é de manter a integridade e estabilidade estrutural aos microtúbulos da região axonal<sup>[33]</sup>. Além disso, são encontradas também nos dendritos e no núcleo<sup>[33]</sup>, onde possuem funções ainda não conhecidas. A disfunção dessa proteína está envolvida em diversas doenças neurodegenerativas, como na paralisia supranuclear progressiva, doença de Pick e na própria Doença de Alzheimer, denominadas taupatias<sup>[33]</sup>. Essas disfunções têm como característica o desenvolvimento de acúmulos irregulares dessa proteína em determinadas regiões neuronais, denominados de emaranhados neurofibrilares (ENFs)<sup>[33-35]</sup> (**Imagem 3**).

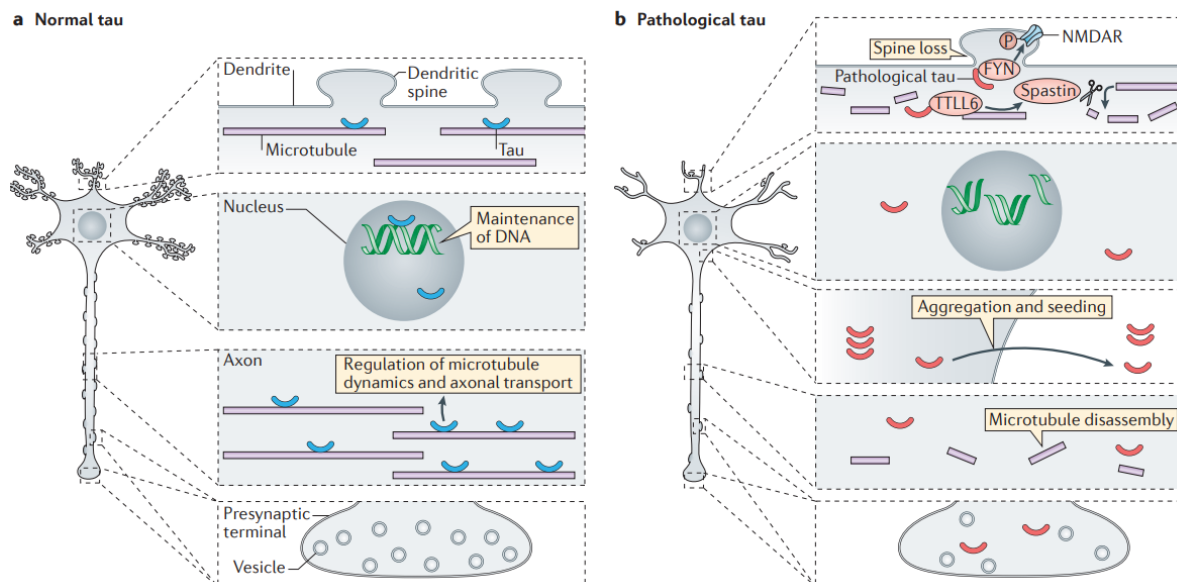


**Imagem 3:** Histologia de emaranhados neurofibrilares coloridos com prata (A) e Tioflavina S (B). Os triângulos (◄) apontam pré-agregados de Tau, enquanto as setas apontam emaranhados maduros. No asterisco (\*), um emaranhado “fantasma” residual após a morte do neurônio contendo um emaranhado maduro. Barra de escala: 40µm. Fonte: DETURE & DICKSON, 2019<sup>[30]</sup>.

Diversos processos bioquímicos pós-translacionais em Tau podem acarretar na perda de sua função original. A situação mais comumente associada à taupatias é a hiperfosforilação de Tau, qual resultaria na eventual desestruturação de microtúbulos e liberação de monômeros Tau. Finalmente, os fragmentos de Tau livres formam oligômeros entre si, eventualmente formando agregados<sup>[33, 36]</sup>. No entanto, essa hiperfosforilação de Tau acontece reversivelmente *in vivo* durante alguns processos biológicos sem resultar na presença de acúmulos, como durante a hibernação de esquilos<sup>[37]</sup> e na hipotermia resultante de anestésias onde a atividade de fosfatases é reduzida<sup>[38]</sup>, mostrando que a fosforilação individualmente não é suficiente para o acúmulo patológico. Uma mutação genética resultando no

truncamento de Tau forma espécies curtas mais propensas à agregação que sua estrutura original<sup>[33]</sup>, podendo também contribuir à formação de ENFs.

No entanto, existem evidências que a presença dos ENFs intracelulares em neurônios não resulta diretamente em neurotoxicidade, ao menos em modelos animais. Ensaios em ratos transgênicos demonstraram que a presença de oligômeros de Tau resultam em disfunções sinápticas e mitocondriais, levando à morte celular via apoptose<sup>[39]</sup>, e que a hiperfosforilação leva à perda sináptica via deslocamento patológico de Tau da região axônica para a região somatodendrítica, comprometendo assim a comunicação entre neurônios<sup>[33, 40]</sup>. Porém, essas consequências ocorrem pela perda da função original de Tau, e não da formação e presença de ENFs.



**Imagem 4:** Contraste entre funcionamento de Tau em neurônios saudáveis e em neurônios afetados com taupatias. Em neurônios saudáveis (a), a proteína Tau é observada estabilizando microtúbulos tanto na região dendrítica quanto no axônio, e promovendo a manutenção do DNA. Em taupatias (b), Tau perde suas funções no microtúbulo e no DNA, desestabilizando-os. Além disso, monômeros livres promovem a agregação de emaranhados, e ocupam a vesícula pré-sináptica do neurônio, promovendo neurotoxicidade sináptica. Fonte: WANG, Y.; MANDELKOW, E., Nature Reviews Neuroscience, 2015<sup>[33]</sup>.

Um estudo envolvendo ratos expressando Tau pró-agregante geneticamente induzível via luciferase demonstrou que o desligamento da indução de expressão resultou em uma melhora de sintomas cognitivos inicialmente originados pela expressão de Tau patológico após um período de quatro meses<sup>[41]</sup>, demonstrando a reversibilidade da patologia originada por Tau. No entanto, a presença de ENFs no cérebro desses ratos se manteve mesmo após o desligamento da indução de Tau agregante, diminuindo portanto apenas a presença das espécies solúveis. Isso reforça a hipótese existente de que oligômeros solúveis não-agregados de Tau são,

de fato, a espécie degenerativa e sinaptotóxicas, e não os emaranhados em si. A presença de oligômeros solúveis são quatro vezes maiores em cérebros de pacientes diagnosticados com DA comparado com controles<sup>[42]</sup>, revelando sua significância na patologia da doença. Algumas alterações bioquímicas como a acetilação em certos resíduos de lisina de Tau, situação elevada no início de taupatias, resultam em prejuízo de *clearance* de espécies solúveis de Tau, inibindo sua degradação<sup>[43]</sup>, potencialmente exemplificando que a presença dessas espécies no SNC contribui para a neurodegeneração característica de taupatias a longo prazo.

Existe discussão referente à propagação de agregação de Tau “saudável” a partir de Tau disfuncionais. Injeções de núcleos de fibrilas de Tau sintéticas ou mesmo isoladas de cérebros de pacientes com DA em diferentes modelos de ratos induzem uma propagação de patologias celulares relacionadas à taupatias para regiões cerebrais com conexões sinápticas ao núcleo inicial<sup>[44, 45]</sup>. Isso significaria que taupatias poderiam ser consideradas doenças priônicas, como a Encefalopatia Espongiforme Bovina, e revelaria a importância do controle de Tau solúvel ou extracelular como meio de impedir o avanço de DA.

Mudanças patológicas na proteína Tau podem ser detectadas no cérebro muitos anos antes do surgimento de sintomas<sup>[34]</sup>, o que leva à esperança de eventuais medidas profiláticas farmacológicas para a prevenção da DA.

#### **4.1.3. OUTRAS ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS ASSOCIADAS À DOENÇA DE ALZHEIMER**

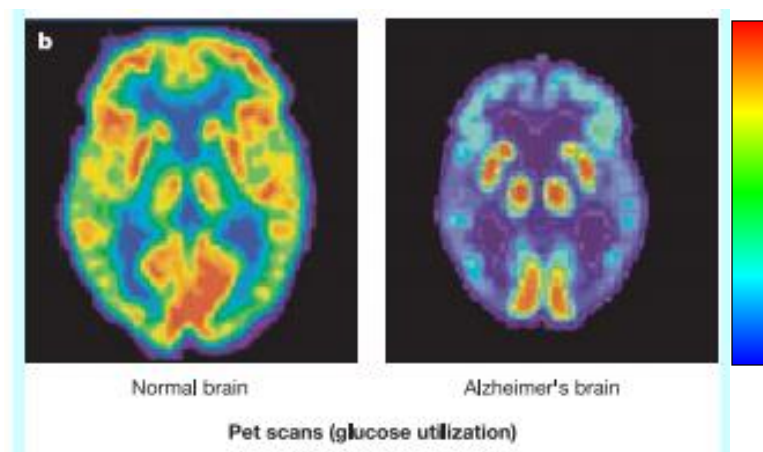
Apesar do acúmulo de placas amiloides e emaranhados neurofibrilares serem considerados as principais características fisiopatológicas associadas à DA, diversos outros processos biológicos se encontram alterados comparados aos controles, aumentando consideravelmente a complexidade da doença. Neste tópico, serão discutidas algumas dessas alterações relevantes.

##### **4.1.3.1. METABOLISMO ENERGÉTICO NO SNC**

Os mecanismos de bioenergética da via glicolítica no cérebro afetado com DA se mostram significativamente alterados, com uma redução de metabolismo de glicose correlacionada com a progressão da doença<sup>[46]</sup> (**Imagem 5**). De maneira similar, existe uma associação convincente de Diabetes Mellitus tipo 2 e redução

cognitiva<sup>[47]</sup>, potencialmente explicado por uma falha de absorção de glicose em neurônios graças à uma resistência à insulina<sup>[48]</sup>, impedindo assim a internalização de glicose via interação de insulina com seu receptor. Diversos mecanismos moleculares são compartilhados entre a resistência à insulina e a DA<sup>[48]</sup>. O cérebro de pacientes afetados pela DA apresentam redução na eficiência de metabolização de glicose até anos antes da apresentação de sintomas clínicos<sup>[49]</sup>, e o diagnóstico de diabetes tipo 2 é um preditor confiável de futuro diagnóstico de DA<sup>[50]</sup>.

Os receptores de insulina estão amplamente distribuídos pelo cérebro humano. Dentre as regiões com maior expressão de receptores de insulina, destacam-se o hipotálamo, hipocampo, amígdala e córtex<sup>[47]</sup>, regiões proximamente relacionadas com cognição e memória. A função destes receptores está principalmente ligada à regulação e proteção de funções neuronais <sup>[47,48]</sup>.



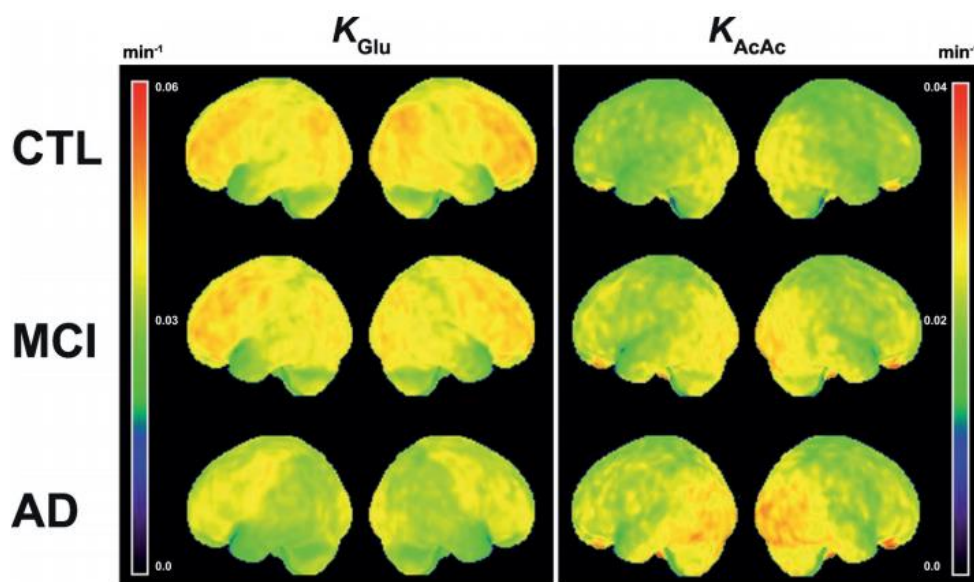
**Imagem 5:** Tomografia mensurando utilização de glicose em um cérebro saudável (na esquerda) e em estágio avançado de DA (na direita) via mapeamento de cores (Vermelho: alto; Azul: baixo). Fonte: MATTSON, M. P. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. Nature, 2004, 10.1038/nature02621.

Evidências *in vitro* sugerem que inibições do metabolismo energético regular via azida de sódio estimulariam a produção de produtos amiloidogênicos na cascata de PPA<sup>[51]</sup>. Essa teoria é reforçada por evidências como uma maior presença de  $\beta$ A em cérebros de paciente com dietas glicêmicas elevadas<sup>[52]</sup>, onde o metabolismo estaria afetado pela resistência à insulina.

A glicogênio sintase quinase (GSK)-3 $\beta$  é uma enzima que auxilia na fosforilação da proteína Tau, e apresenta atividade elevada em condições *in vitro* de resistência à insulina<sup>[47]</sup>. Como discutido, a hiperfosforilação de Tau é um estado

comum na DA, e está claramente associado à taupatias. Acredita-se que o lítio ( $\text{Li}^+$ ) seja um potente inibidor de  $\text{GSK-3}\beta$ , e alguns estudos buscaram explorar essa característica como potencial terapia anti-DA. Hampel et. al.<sup>[53]</sup> não obtiveram resultados favoráveis em nenhum de seus critérios em um estudo controlado com 71 participantes recebendo  $\text{Li}^+$ , incluindo em critérios cognitivos. Porém, Forlenza et. al.<sup>[54]</sup> realizaram um estudo similar com 61 participantes e uma dosagem levemente menor, e obtiveram resultados claramente positivos, onde participantes no grupo de  $\text{Li}^+$  demonstraram preservação de funções cognitivas (critérios ADAS-Cog e CDR-SB) apesar do aumento de  $\text{A}\beta_{42}$  no líquido em um de seus subgrupos, mostrando assim a necessidade de clarificação do potencial terapêutico de  $\text{Li}^+$  em maiores grupos amostrais.

Croteau et. al.<sup>[55]</sup> mensuraram via tomografia a captação de glicose e de cetonas, um combustível energético alternativo do cérebro, com participantes em jejum e em níveis diferentes de progressão da DA ( $n = 63$ ). Os resultados mostraram que a captação de glicose, de fato, diminui conforme a progressão da doença. No entanto, a utilização de cetonas se mostrou maior em diversas regiões cerebrais, principalmente na região temporal do cérebro, um dos locais mais afetados pela progressão da DA (**Imagem 6**).



**Imagem 6:** Projeção em superfície 3D de captação de glicose por minuto ( $K_{\text{glu}}$ ) e cetonas ( $K_{\text{AcAc}}$ ) por região cerebral em participantes em diferentes níveis de progressão da DA, onde os tons das cores representam a captação por minuto ( $\text{min}^{-1}$ ). Observa-se uma diminuição na captação de glicose conforme a progressão da DA, contrastado com um aumento de captação de cetonas na mesma progressão. CTL = Controle; MCI = CCL, AD = Doença de Alzheimer. Fonte: CROTEAU, E. et al. 2018<sup>[55]</sup>.

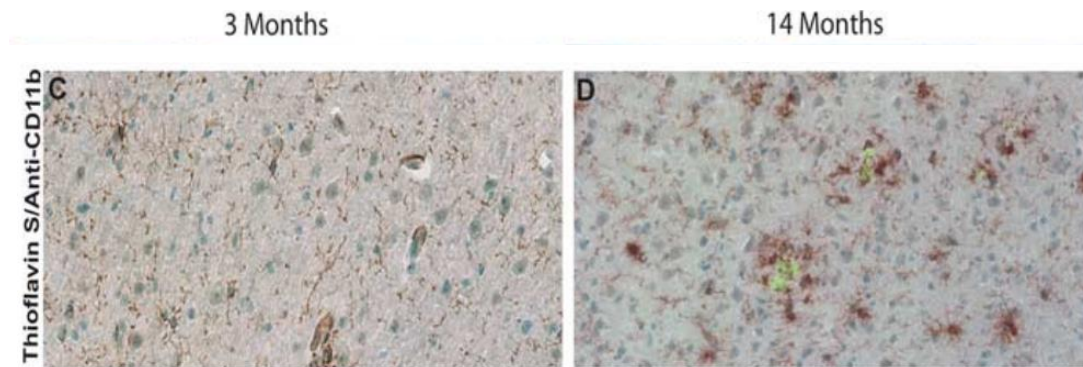
Esse estudo mostra que, apesar de degeneração generalizada conforme a progressão da doença, a utilização de cetonas se mantém estável, ou até compensatoriamente aumentada, se mostrando uma via energética alternativa para pacientes com DA em estágios avançados que aparentemente apresenta benefícios terapêuticos para cognição<sup>[56]</sup>.

Assim, nota-se uma associação entre a resistência à insulina, metabolismo de glicose e as principais características fisiopatológicas da Doença de Alzheimer.

#### **4.1.3.2. INFLAMAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL**

Durante o percurso da DA, os pacientes afetados se encontram em estado crônico de neuroinflamação<sup>[57]</sup>. O estado inflamatório inicialmente busca a resolução de toxinas, lesão ou infecções. Porém, acredita-se que o desequilíbrio entre a sinalização pró-inflamatória e anti-inflamatória neuronal em casos de DA agravam significativamente os sintomas relacionados à doença, reforçado pelas evidências da presença neuroinflamatória em diversas doenças neurodegenerativas<sup>[57]</sup>. Inicialmente buscando efeitos neuroprotetores, a inflamação crônica eventualmente leva a efeitos prejudiciais. Acredita-se que exista uma associação entre o início da formação de placas  $\beta$ A e, por consequência, o acúmulo de NFTs no cérebro do paciente devido à estados inflamatórios constantes<sup>[57]</sup>.

Um dos principais mecanismos relacionados à inflamação crônica seria a ativação constante da micróglia, células imunes residentes do SNC que têm a capacidade de liberar citocinas pró-inflamatórias<sup>[57]</sup>. Inicialmente, as células microgliais responderiam à acúmulos iniciais de  $\beta$ A no cérebro afetado, fagocitando os acúmulos buscando restaurar a homeostasia cerebral. No entanto, com o tempo, modelos animais (**Imagem 7**) mostram que essas células perderiam a habilidade de fagocitar as placas, agregando-se em volta dessas indefinidamente e simultaneamente liberando citocinas inflamatórias<sup>[58]</sup>, que estimulariam o recrutamento de mais células microgliais ao local, resultando em um impasse com inflamação neuronal como consequência.



**Imagem 7:** Histologia de cérebros de ratos com mutação PS1-PPA (promovendo o processamento amiloidogênico de PPA), demonstrando a progressão de recrutamento microglial sob presença de placas  $\beta$ A. Observa-se em **(C)** uma distribuição homogênea microglial após um período de 3 meses (células em marrom). Já em **(D)**, observa-se o acúmulo de células microgliais em volta de placas  $\beta$ A, agregadas após o período de 14 meses, coloridas em verde, mostrando a incapacidade de fagocitação. Células microgliais coloridas de marrom via imunohistoquímica anti-CD11b, e placas  $\beta$ A coloridas de verde via Tioflavina S. Fonte: HICKMAN, S. E. Et. Al, 2008.<sup>[58]</sup>

Diversas citocinas têm seu comportamento agravado durante a progressão da doença. O fator de necrose tumoral (**TNF**)- $\alpha$ , uma das mais importantes citocinas inflamatórias, foi encontrada em estado elevado no cérebro e plasma de pacientes afetados com DA avançada<sup>[59]</sup>. TNF- $\alpha$  também regula positivamente a produção de  $\beta$ -secretase e a atividade de  $\gamma$ -secretase, aumentando o acúmulo amilóide<sup>[60]</sup>. A interleucina (**IL**)-6 similarmente se mostra proximamente associada com  $\beta$ A, aumentando a transcrição de PPA<sup>[57]</sup>. A presença de  $\beta$ A por si só estimula a produção de IL-6<sup>[57]</sup>. Essa citocina também se encontra em níveis elevados na DA<sup>[61]</sup>, e se correlaciona com declínio cognitivo<sup>[62]</sup>. **IL1 $\beta$**  regula a expressão de diversas outras citocinas pró-inflamatórias, mas existem resultados conflitantes a respeito de seus níveis em DA. Forlenza et. al. reportaram convincentemente níveis aumentados dessa citocina comparado com controles<sup>[63]</sup>, porém Tarkowski et. al. não viram diferenças entre os grupos<sup>[59]</sup>. Sua presença é relevante, pois IL1 $\beta$  aparenta regular positivamente a síntese do processamento amiloidogênico de PPA via aumento de atividade de  $\gamma$ -secretase<sup>[60]</sup>.

A utilização de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) se mostraram preventivos para DA durante seu uso para outras doenças inflamatórias crônicas<sup>[17]</sup>, mas uma meta-análise de sete ensaios clínicos utilizando AINEs para DA não mostrou melhoras cognitivas<sup>[64]</sup>.

#### 4.1.3.3. CLEARANCE E AUTOFAGIA

O *clearance* de dejetos proteicos inutilizáveis no SNC é realizado através de diversos mecanismos, como via proteassoma-ubiquitina, autofagia celular, proteases ou utilizando a micróglia<sup>[65]</sup>. Este processo se mostra consideravelmente prejudicado em pacientes com DA, demonstrado pelo aumento da proporção entre produção:*clearance* de  $\beta A_{40/42}$  de aproximadamente 1:1 em controles para 1,36:1 em pacientes afetados com a doença<sup>[66]</sup>, consideravelmente afetando o acúmulo amiloide no cérebro.

Existem sinais de que o processo de autofagia se encontra comprometido durante a progressão da DA, evidenciado por resíduos imaturos de vacúolos autofágicos no cérebro de pacientes diagnosticados com DA<sup>[67]</sup>, revelando o comprometimento de maturação dessas peças importantes para o *clearance* neuronal. A autofagia auxilia no processo de degradação de produtos resultantes de PPA, incluindo  $\beta A_{40}/\beta A_{42}$  e Tau fosforilada<sup>[68]</sup>. Estudos em modelos animais mostram o acúmulo dessas proteínas na deficiência de autofagia geneticamente induzida, seguido do retorno à níveis regulares após sua normalização<sup>[68]</sup>.

A proteína e quinase *mammalian target of rapamycin* (mTOR), relacionada com a regulação de proliferação celular, atua como um regulador negativo no processo de autofagia<sup>[68]</sup>. Estudos mostram que existe uma superativação da via de sinalização de mTOR em cérebros afetados com DA, e a redução genética de sinalização dessa quinase em ratos mostrou uma redução de placas amiloides<sup>[68]</sup>. A utilização de rapamicina, um inibidor da cascata mTOR e conseqüentemente indutor de autofagia, demonstrou resultados positivos em relação à testes cognitivos, quantidade de placas amilóides e tau fosforilada em modelo animal<sup>[68]</sup>. No entanto, a perturbação farmacológica da via de mTOR se mostra inviável pois possui papel fundamental em inúmeros processos biológicos essenciais, e não se mostra uma alternativa viável para tratamento de DA. Alternativamente, alterações nutricionais aparentam surtir efeito inibitório da via de mTOR, demonstrado pelo aumento de autofagia em situações de restrição calórica<sup>[69]</sup>, potencialmente sendo um método não-farmacológico para a inibição desta via de sinalização.

Assim, a ativação farmacológica de caminhos alternativos para a indução de autofagia seriam ideais. Inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>) é um transdutor de sinal pertencente à via de sinalização de inositol, e acredita-se que atua regulando negativamente a

autofagia<sup>[68]</sup>. A inibição da enzima Inositol Monofosfatase via  $\text{Li}^+$  é um mecanismo conhecido que diminuiria a produção de  $\text{IP}_3$ , assim induzindo a autofagia<sup>[68]</sup>. Além disso,  $\text{Li}^+$  já foi utilizado historicamente para o tratamento de transtornos mentais. Ensaio clínico fazendo uso de sais de  $\text{Li}^+$  para a DA obtiveram resultados contraditórios<sup>[53, 54]</sup>, porém esses ensaios não buscavam mensurar o potencial indutor autofágico do  $\text{Li}^+$ .

Portanto, a indução de autofagia e normalização do *clearance* pode ser uma via terapêutica alternativa pouco explorada para o tratamento da DA.

#### 4.1.3.4. NEUROTROFINAS E OREXINA

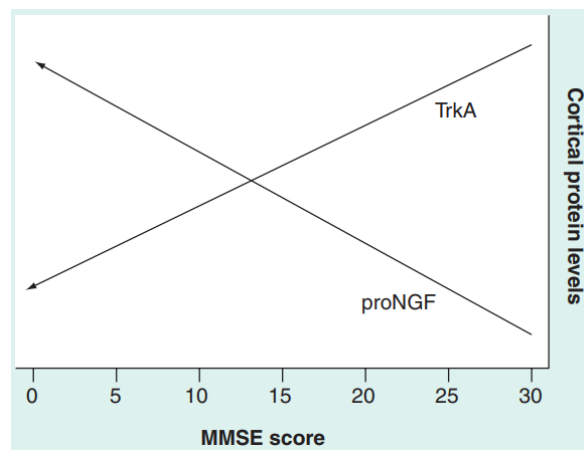
Neurotrofinas são proteínas que promovem o desenvolvimento e manutenção de neurônios, estimulando sua sobrevivência e a neurogênese, diferenciação celular e também apoptose<sup>[70]</sup>. Em geral, destaca-se a importância de quatro fatores neurotróficos distintos em mamíferos, por ordem de descobrimento: o Fator de crescimento nervoso (NGF), o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e as neurotrofinas 3 e 4 (NT-3 / NT-4).

A expressão de diversas neurotrofinas se encontra alterada na doença de Alzheimer. A distribuição de BDNF em cérebros de pacientes com DA é, em geral, reduzida, contraditoriamente aumentada na região hipocampal<sup>[71]</sup>. Em um ensaio imunohistoquímico, neurônios com presença de NFTs não apresentaram BDNF, diferente de suas variantes livres de emaranhados<sup>[71]</sup>. Ao mesmo tempo, a redução de volume hipocampal proveniente do envelhecimento natural aparentemente está correlacionado com a quantidade de BDNF no SNC<sup>[72]</sup>.

NGF aparenta estar diretamente correlacionado com a sobrevivência de neurônios na região do prosencéfalo basal, local de grande abundância colinérgica e de grande importância para a DA<sup>[73]</sup>. Originalmente sintetizado como seu precursor menos ativo proNGF, este acaba sendo clivado para sua forma ativa, que interage com quinase do receptor de tropomiosina (Trk) A e receptor de neurotrofina p75 ( $\text{p75}^{\text{NTR}}$ ) com alta e baixa afinidade, respectivamente<sup>[73]</sup>. Sua forma inativa possui maior afinidade para  $\text{p75}^{\text{NTR}}$  <sup>[74]</sup>. Enquanto TrkA geralmente sinaliza funções relacionadas à sobrevivência neuronal,  $\text{p75}^{\text{NTR}}$  media funções apoptóticas em situações de ausência de TrkA, mostrando que o balanço de ativação entre esses receptores é importante para a manutenção neuronal<sup>[74]</sup>. As quantidades de proNGF

são naturalmente maiores que as de NGF livre, porém pacientes com CCL apresentam níveis de proNGF ainda maiores comparados com controles<sup>[73]</sup>. proNGF também interage com o receptor TrkA, mas com uma afinidade cerca de cinco vezes menor<sup>[73]</sup>. Durante a progressão de DA, se ocorre uma diminuição de receptores TrkA equivalente com o nível de DA<sup>[74]</sup>.

Assim, a DA apresenta uma situação onde TrkA está pouco expresso, e proNGF muito expresso, resultando possivelmente em uma ativação insuficiente de TrkA para a sobrevivência neuronal, e excesso de ativação apoptótica de p75<sup>NTR</sup>. Essa teoria é reforçada pela correlação positiva entre presença de proNGF e baixo escore no teste MMSE, demonstrado por Peng et. al.<sup>[75]</sup> (**Imagem 8**).



**Imagem 8:** Relacionamento entre os níveis de TrkA e proNGF com escore de Mini-Exame de Estado Mental (MEEM). propostos a partir de estudos feitos por Peng et. al.<sup>[73, 75]</sup>. Conforme o aumento da presença de proNGF, menor seria a ativação de receptores TrkA, resultando em um menor escore MEEM (indicando cognição menor) e vice-versa.

Assim, alternativas buscando a manutenção do balanço entre essas neurotrofinas e seus receptores se mostrariam uma área promissora para a manutenção da DA.

Em relação ao sono, a concentração de  $\beta$ A no fluido intersticial cerebral está diretamente correlacionado com o período de vigília<sup>[76]</sup>, onde ocorre mais deposição de placas  $\beta$ A em longos períodos de insônia. Dentre os diversos mecanismos que regulam o estado de vigília, as orexinas, ou hipocretinas, são neuropeptídeos envolvidos na manutenção de diversos processos fisiológicos como a regulamentação do metabolismo energético, ritmo circadiano, apetite e controle do sono. As orexinas se apresentam sob forma de Orexina-A e Orexina-B (OX<sub>a</sub> e OX<sub>b</sub>),

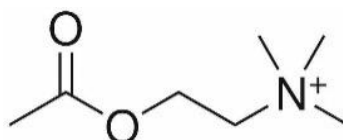
e exercem suas funções através da ligação em dois tipos de receptores acoplados à proteína G:  $OXR_2$  e  $OXR_2$ <sup>[77]</sup>. Altos níveis de  $OX_a$  estão correlacionados com uma qualidade inferior de sono, diminuindo a quantidade de sono REM<sup>[76, 78]</sup>, e a DA está diretamente conectada com distúrbios de sono devido à degeneração no hipotálamo durante o desenvolvimento da doença<sup>[78]</sup>. Isso pode estar relacionado com a perda de neurônios colinérgicos, que são importantes para o controle do sono REM e do ritmo circadiano<sup>[22]</sup>.

Pacientes diagnosticados com CCL e com reclamações da qualidade do sono apresentam níveis de  $OX_a$  elevados quando comparados à grupos controle sem CCL<sup>[76]</sup>. Altos níveis de  $OX_a$  estão associados à propagação elevada de Tau fosforilada<sup>[79]</sup>, e a administração de  $OX_a$  aumenta significativamente a quantidade de  $\beta A$  no fluido intersticial próximo à região hipocampal, contrastada pela administração de um antagonista de OXRs (Almorexant - ACT-078573), que reduz esse nível de  $\beta A$ <sup>[80]</sup>. Semelhantemente, foi demonstrado que pacientes com narcolepsia tipo 1, doença caracterizada por sonolências súbitas durante horários incoerentes, apresentam níveis reduzidos de placas  $\beta A$  comparados à grupos controle<sup>[81]</sup>. A narcolepsia tipo 1, analisada no estudo, é definida patologicamente pela destruição de neurônios receptores de orexina.

Portanto, as orexinas e seus receptores aparentam demonstrar disfunções paralelas com os mecanismos moleculares principais da DA, e o estudo de seus receptores poderiam resultar em novas interpretações fisiopatológicas da doença.

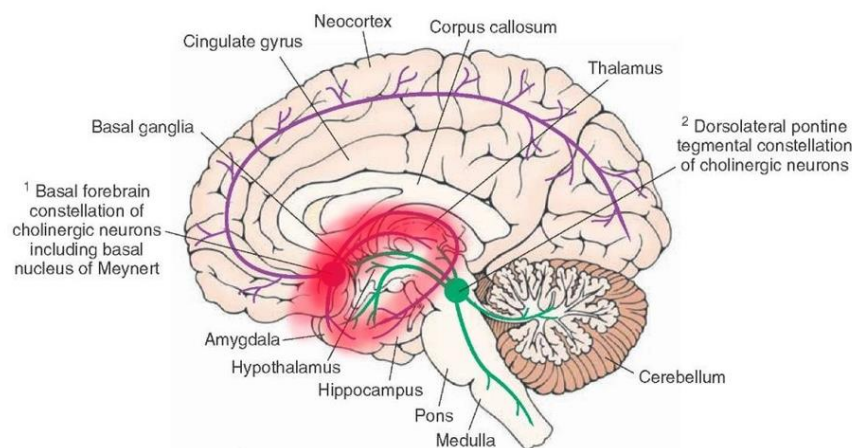
#### 4.1.3.5. DISFUNÇÕES DO SISTEMA COLINÉRGICO

O sistema colinérgico é associado com diversas funções cognitivas, como atenção voluntária, aprendizado, memória e processamento sensorial<sup>[22]</sup>. A transmissão de sinais é realizada através da acetilcolina (ACh, **Imagem 9**), qual interage com dois tipos de receptores que transduzem seus sinais: muscarínicos e nicotínicos.



**Imagem 9:** A estrutura molecular de acetilcolina.

Anatomicamente, o núcleo da região basal do prosencéfalo é uma das regiões cerebrais com maiores projeções colinérgicas<sup>[22,82]</sup>, contendo regiões significativamente importantes para o desenvolvimento de memórias, atenção e emoção, como o hipocampo e a amígdala. Estudos mostram que as funções dessas regiões relacionadas a memória são muito provavelmente provenientes de potenciações neuronais a longo prazo sinalizadas por receptores colinérgicos<sup>[82-2b]</sup>. O cérebro de pacientes afetados com a Doença de Alzheimer apresenta uma propagação de degeneração de neurônios colinérgicos que se inicia no prosencéfalo basal, particularmente no núcleo basal de Meynert, e eventualmente se espalha para o resto do córtex com a progressão da doença<sup>[82-3a]</sup> (**Imagem 10**). A região basal do prosencéfalo também apresenta caracteristicamente uma redução de volume em pacientes com DA<sup>[82-3a]</sup>.



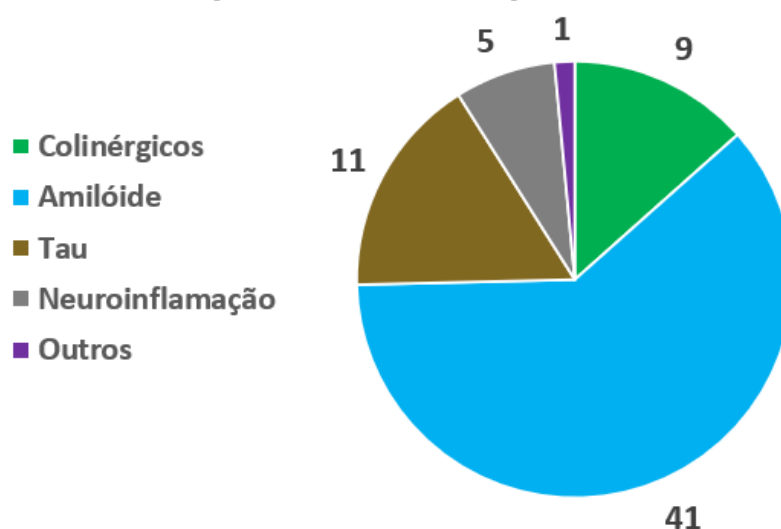
**Imagem 10:** Regiões cerebrais com maior distribuição colinérgica (em vermelho), se constituindo principalmente da região do núcleo basal do prosencéfalo, hipotálamo, amígdala e hipocampo.

A perda destes neurônios colinérgicos se correlacionam satisfatoriamente com os sintomas relacionados à atenção e memória observados conforme a progressão de DA, bem como em outras demências<sup>[83]</sup>. Porém, mecanismo exato que causa o início da morte desses neurônios particulares ainda não foi elucidado. É sugerido que formas solúveis de beta-amiloide são prejudiciais à sinapses colinérgicas, levando à disfunções sinápticas possivelmente prejudiciais aos neurônios<sup>[22]</sup>. Outra alternativa envolveria o metabolismo dessas células colinérgicas, que, diferente de outras células neuronais, utilizam acetil-CoA diretamente proveniente do metabolismo de glicose<sup>[83]</sup>, qual se mostra consideravelmente prejudicado no cérebro afetado com DA<sup>[55]</sup>.

## 4.2. PERSPECTIVAS TERAPÊUTICAS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

Utilizando o repertório terapêutico da base de dados do Alzforum (<https://www.alzforum.org/therapeutics/>), um total de 67 terapias (incluindo as 5 terapias aprovadas) foram separadas para serem discutidas mais detalhadamente, de um total de 241 terapias para a doença de Alzheimer disponíveis na plataforma. As terapias foram filtradas a partir de alguns critérios como: data do último ensaio clínico disponível, falta de referências relevantes, falta de associação direta com a doença de Alzheimer, terapias de outras enfermidades definidas como “Fase IV” (Ex: Ibuprofeno, Insulina, Talidomida) e elucidação do mecanismo para sua discussão.

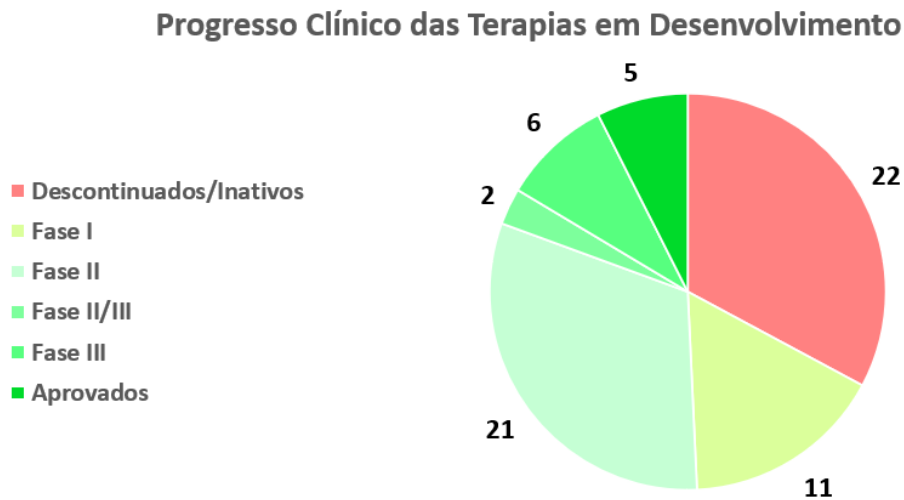
### Alvos Terapêuticos de Terapias em Potencial



**Imagem 11:** Distribuição dos alvos terapêuticos dos ensaios clínicos discutidos neste trabalho. Incluem-se no alvo “colinérgico” deste gráfico os medicamentos já aprovados para a DA, discutidos em 1.3. Observa-se no levantamento realizado um grande foco em terapias relacionadas ao acúmulo amiloide e Tau.

Imediatamente nota-se um grande foco no desenvolvimento de terapias voltadas para o acúmulo amiloide. De fato, sendo a principal associação patológica relacionada à DA traz a coerência para o resultado. Terapias colinérgicas foram frequentemente testadas principalmente no início do século, porém eram bastante negativamente influenciados por efeitos adversos. A emergência de terapias buscando a resolução da neuroinflamação e de tau patológica é proveniente de novas interpretações relacionadas à patologia da DA, tendo o maior número de ensaios clínicos recentes. As terapias discutidas se encontram em diferentes etapas de

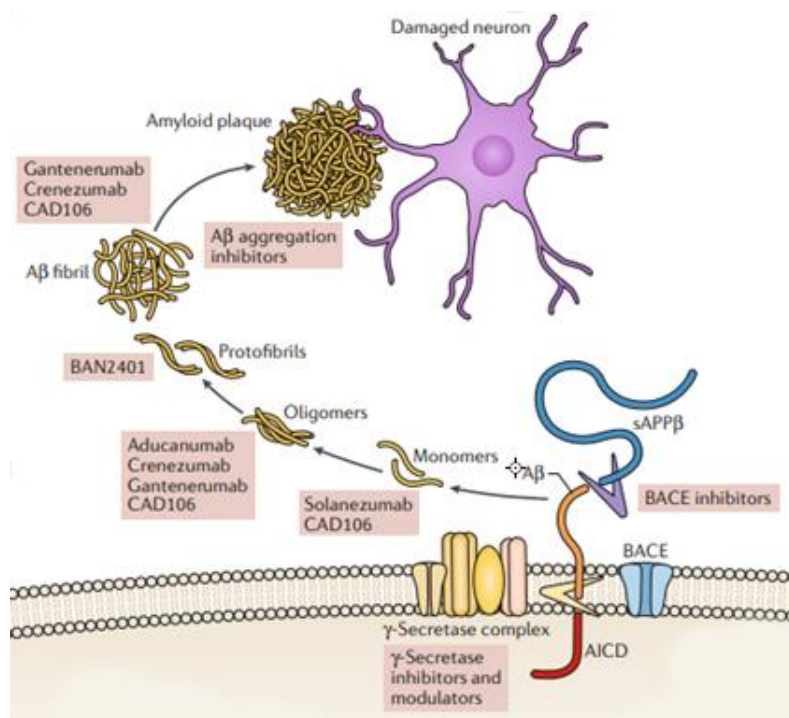
ensaios clínicos. Diversas terapias inativas foram discutidas neste trabalho pela considerada relevância de seu mecanismo para o tratamento da DA (**Imagem 12**):



**Imagem 12:** Etapas clínicas das terapias discutidas neste trabalho. Das terapias levantadas neste trabalho, observa-se uma grande quantidade de terapias em fase I e II, onde se englobam a maioria das terapias mais recentemente testadas. As terapias descontinuadas discutidas estavam relacionadas aos alvos terapêuticos, e foram consideradas interessantes e/ou relevantes para o trabalho, portanto foram incluídas.

#### 4.2.1. $\beta$ -AMILOIDE COMO ALVO TERAPÊUTICO

Como resumido na seção 4.1.1, a formação de placas amiloide é considerado o principal evento fisiopatológico associado à DA, em conjunto com ENF causados por Tau desde sua elucidação. Assim, diversas tentativas terapêuticas vêm sendo desenvolvidas (**Imagem 13**). Panza et al. oferecem um resumo muito eficiente das tentativas dessa abordagem<sup>[29]</sup>. Em sua grande maioria, pequenas moléculas são os medicamentos mais testados contra o acúmulo  $\beta$ A, seguido de imunoterapias, que serão discutidas a seguir.



**Imagem 13:** Alvos específicos de diversos medicamentos anti- $\beta$ A em fase de desenvolvimento. Dentre as diversas etapas de processamento amiloidogênico, são descritos possíveis alvos específicos para reduzir o acúmulo amiloide, e exemplos de terapias atualmente em desenvolvimento que atuam nesses alvos. Moduladores de  $\gamma$ -secretase poderiam estimular o processamento não-amiloidogênico. Inibidores de BACE1 podem impedir diretamente a produção de  $\beta$ A.  $\beta$ A em si após produzida pode por si só servir de alvo durante todo o processo de agregação (monômero  $\rightarrow$  oligômero  $\rightarrow$  protofibrila  $\rightarrow$  fibrila  $\rightarrow$  placa) via terapias imunológicas específicas, com exemplos listados na imagem. Os exemplos serão discutidos em 4.2.1.2. Fonte: PANZA, F. et al., Nature Reviews Neurology, 2019<sup>[29]</sup>.

#### 4.2.1.1. INIBIDORES DE $\beta$ -SECRETASE (BACE1)

Os inibidores da enzima  $\beta$ -secretase (BACE1) se apresentaram como moléculas promissoras. A inibição de BACE1 impediria a formação de fragmentos  $\beta$ A<sub>40</sub>/ $\beta$ A<sub>42</sub> via interrupção da clivagem de PPA para C99. Diversos inibidores foram testados em ensaios clínicos para confirmar sua eficácia:

**Tabela 2:** Ensaios Clínicos envolvendo inibidores de BACE1. Destaca-se o Elenbecestat por se encontrar em fase III atualmente ativa, porém tentativas anteriores dessa classe terapêutica não atingiram os critérios cognitivos esperados, apesar de obterem sucesso em diminuir a produção de  $\beta$ A agregante, não se demonstrando uma terapia promissora.

Inibidor de BACE1	Fase	Ensaio(s) Clínico(s)	Crítérios	Status	Publicações
Verubecestat	II / III III	<a href="#">NCT01739348</a> <a href="#">NCT01953601</a>	ADAS-Cog / ADCS-ADL CDR-SB	Encerrado Encerrado	[84] [85]
Lanabecestat	II / III III	<a href="#">NCT02245737</a> <a href="#">NCT02783573</a>	ADAS-Cog ADAS-Cog	Encerrado Encerrado	[86]
Atabecestat	II / III	<a href="#">NCT02569398</a>	Pontuação PACC	Encerrado	[87]
Elenbecestat	III III	<a href="#">NCT02956486</a> <a href="#">NCT03036280</a>	CDR-SB CDR-SB	Ativo Ativo	-
Umibecestat (CNP520)	II / III II / III	<a href="#">NCT02565511</a> <a href="#">NCT03131453</a>	Prevenção: Tempo até diagnóstico de DA	Encerrado*	[88]
Avagacestat	II	<a href="#">NCT00890890</a>	Segurança & Tolerabilidade	Encerrado	[89]
LY3202626	II II	<a href="#">NCT02791191</a> <a href="#">NCT03367403</a>	Captção de <sup>18</sup> F-AV-1451 iADRS	Encerrado Ativo	[90]
PF-06751979	I I I	<a href="#">NCT03126721</a> <a href="#">NCT02509117</a> <a href="#">NCT02793232</a>	Farmacodinâmica Efeitos Adversos Efeitos Adversos	Completo Completo Completo	[91]

\*Os ensaios clínicos envolvendo CNP520 são em conjunto com uma vacina preventiva – CAD106. O ensaio procede para os grupos recebendo a vacina preventiva, porém os subgrupos recebendo CNP520 foram encerrados por complicações envolvendo efeitos adversos.

A administração da maioria dos inibidores aqui listados resulta numa redução significativa dos níveis de  $\beta$ A de participantes. No entanto, poucos inibidores de BACE1 procedem em estado de ensaio clínico, atualmente. Apesar de estimular a formação de precursores de fragmentos  $\beta$ -amiloide patológicos, a  $\beta$ -secretase se mostra importante para funções homeostáticas neuronais, como plasticidade e transmissão sináptica, resultando em complicações após sua inibição<sup>[92]</sup>.

Essas complicações foram observadas nos ensaios de Verubecestat<sup>[84-85]</sup>, Atabecestat<sup>[87]</sup> e Umibecestat<sup>[88]</sup>, onde os participantes demonstraram piora cognitiva após suas respectivas administrações, resultando no encerramento de seus ensaios clínicos. Os inibidores Lanabecestat e Elenbecestat não apresentaram pioras cognitivas<sup>[86]</sup>, porém também não demonstraram melhora cognitiva nos critérios estabelecidos. No entanto, o ensaio clínico fase III de Elenbecestat ainda está em andamento, e pode mostrar resultados diferentes com um grupo amostral mais robusto.

Satir et. al.<sup>[93]</sup> sugerem que uma administração de uma concentração menor de inibidores de BACE1 possa resultar em um nível de neuroproteção suficiente para atingir um estado preventivo da doença, assim também potencialmente diminuindo os efeitos colaterais de sua administração.

Assim, essa potencial classe terapêutica, no momento, se apresenta apenas como uma possível ação preventiva para grupos de risco, se mostrando até agora incapaz de restaurar a melhora cognitiva em pacientes já no decorrer da doença, apesar de frequentemente obter sucesso na inibição da enzima BACE1 e diminuir os níveis de  $\beta$ A.

#### **4.2.1.2. IMUNOTERAPIA ANTI- $\beta$ A**

A utilização do sistema imunológico se mostra um caminho promissor para combater o acúmulo das placas amiloides no cérebro afetado com Alzheimer. Diversos mecanismos são propostos para o funcionamento da imunoterapia sob o acúmulo amiloide, entre eles a possível diminuição de produção de  $\beta$ A em si, a degradação de placas já agregadas, o aumento de seu *clearance* ou através do bloqueio de sua agregação<sup>[94]</sup>.

A imunização anti-amiloide pode ser adquirida via imunização ativa ou passiva. A imunização passiva envolve a administração externa de anticorpos já modulados para se ligarem a epítomos específicos de  $\beta$ A<sup>[94]</sup>. Já na imunização ativa, o próprio sistema imune do hospedeiro desenvolve uma resposta após apresentação de um

antígeno representante de amiloide, geralmente acompanhado de um adjuvante imunológico, resultando em uma imunização a longo prazo<sup>[94]</sup>.

A classe mais prevalente nos ensaios clínicos anti- $\beta$ A da última década se mostrou a das imunoglobulinas, via imunização passiva. Desenvolvidos em variantes mono ou policlonais, em geral se apresentam como subtipos de IgG. Os anticorpos se ligam em porções específicas de  $\beta$ A, em sua forma agregada, oligomérica ou solúvel, dependendo do anticorpo.

**Tabela 3:** Ensaios clínicos envolvendo imunização passiva anti- $\beta$ A. Essa terapia se mostrou a mais comum dentre as novas tentativas terapêuticas para a DA, e atualmente possui três candidatos ativos em fase III (Aducanumab, Gantenerumab, BAN2401). No entanto, algumas dessas terapias já encerraram seus ensaios clínicos de fase III sem atingir os critérios cognitivos esperados ou demonstrando efeitos adversos significativos (Solanezumab, Bapineuzumab, Crenezumab).

Nome	Tipo de Ig	Fase	Ensaio(s) Clínico(s)	Status	Crítérios Principais	Ref.
Aducanumab	IgG1 humana	IIIb	<a href="#">NCT04241068</a>	Ativo	Efeitos Adversos (EA)	[95]
Bapineuzumab	IgG1 murino	III	<a href="#">NCT00998764</a>	Encerrado	Efeitos Adversos (EA)	[96]
Crenezumab	IgG4 humanizado	II III	<a href="#">NCT01998841</a> <a href="#">NCT02670083</a>	Completo Completo	API-ADAD CDR-SB	-
Donanemab	IgG1 humanizada	II	<a href="#">NCT03367403</a>	Ativo	iADRS	-
Ganterenumab	IgG1 humana	III	<a href="#">NCT01224106</a>	Ativo	CDR-SOB / EA	[97] [98]
		III	<a href="#">NCT02051608</a>	Ativo	ADAS-Cog / ADCS-ADL	
		III	<a href="#">NCT03443973</a>	Recrutando	CDR-SOB	
		III	<a href="#">NCT03444870</a>	Recrutando	CDR-SOB	
Ponezumab	IgG2 $\delta$ A humanizada	II	<a href="#">NCT00945672</a>	Encerrado	Segurança e Tolerabilidade	[99]
		II	<a href="#">NCT00722046</a>	Encerrado	Segurança e Tolerabilidade	
Solanezumab	IgG1 humanizada	III	<a href="#">NCT01900665</a>	Encerrado	ADAS-Cog14	[100]
BAN2401	IgG1 humanizada	III	<a href="#">NCT03887455</a>	Recrutando	CDR-SB / EA	[101]
AAB-003	IgG1 murino	I	<a href="#">NCT01193608</a>	Encerrado	Efeitos Adversos (EA)	[102]
GSK933776	IgG1 humanizada	I	<a href="#">NCT00459550</a>	Encerrado	Efeitos Adversos (EA)	[103]
LY2599666	Anticorpo PEGilado	I	<a href="#">NCT02614131</a>	Encerrado	Efeitos Adversos (EA)	[104]
MEDI1814	IgG1 $\lambda$ humano	I	<a href="#">NCT02036645</a>	Concluído	Tolerabilidade via EA	-
Gammagard	IGIV humano	III	<a href="#">NCT00818662</a>	Concluído	ADAS-Cog / ADSC-ADL	[105]
SAR228810	IgG4 humanizado	I	<a href="#">NCT01485302</a>	Concluído	Efeitos Adversos	-

Como discutido em 4.1.1., o acúmulo amiloide pode se apresentar não só em forma de placas, mas em diferentes formas solúveis. As imunoglobulinas aqui listadas podem ter como alvo diferentes formas de amiloide (ver **Imagem 11**). Aducanumab, por exemplo, reconhece apenas formas agregadas de  $\beta$ A, diferente de solanezumab, que reconhece apenas formas solúveis monoméricas de  $\beta$ A<sup>[100]</sup>.

Dentre os compostos listados, a grande maioria se mostra incapaz de atingir os critérios cognitivos determinados, ou apresenta efeitos adversos intensos demais para ser utilizado, justificando a frequência de ensaios suspensos.

Em vários casos, o acúmulo amiloide foi reduzido com sucesso em participantes, porém não correlacionaram com uma melhora cognitiva. No ensaio

clínico PRIME, onde a empresa Biogen testou o Aducanumab em 165 pacientes, o acúmulo amilóide foi reduzido significativamente, notado por escore SUVR obtido por tomografia, porém a pontuação em testes cognitivos demonstrou pouquíssima variação entre os grupos testados x placebo<sup>[95]</sup>. Resultados parecidos podem ser observados em outros tratamentos como Gantenerumab<sup>[97, 98]</sup> e Solanezumab<sup>[100]</sup>.

Um efeito adverso comum e significativo dentre as imunoterapias são as Anormalidades de Imagem Relacionadas à Amiloide com Efusão ou Edema (abreviado como AIRA-E), onde os participantes são afetados por microhemorragias ou acúmulo de fluidos em regiões cerebrais<sup>[106]</sup>. Um estudo realizado com 2.452 participantes revelou que a incidência de AIRA-E em participantes recebendo bapineuzumab em diferentes doses varia entre 5,6% e 19,9%, onde o aumento da proporção se correlaciona com o aumento da dosagem, comparado com 0,8%-1,1% no grupo placebo<sup>[106]</sup>. O artigo menciona que os sintomas estariam correlacionados com o *clearance* amilóide, que é aumentado consideravelmente conforme uso de grande parte das imunoterapias mencionadas na **Tabela 3**. Os fatores de risco envolvidos aparentam ser a dosagem e a presença de alelos APOE4. AAB-003, uma versão derivada de bapineuzumab, foi desenvolvida e testada buscando resolver complicações envolvendo AIRA-Es associadas à utilização de bapineuzumab. Porém, também não atingiu os critérios de segurança estabelecidos e nunca deixou a fase I dos ensaios clínicos<sup>[102]</sup>.

Uma consequência de imunização passiva, no entanto, seria a necessidade de administração frequente do tratamento. Ou seja, necessitaria de uso contínuo para a prevenção ou tratamento da DA, trazendo complicações como aderência e custo elevado para pacientes. A imunização ativa, todavia, se mostra uma opção atraente para a DA, pois se apresentaria em forma de vacina, potencialmente imunizando contra a doença por grandes períodos, necessitando apenas de administrações ocasionais, ou até únicas. Observamos na **Tabela 4** as atuais perspectivas de imunização ativa para a DA:

**Tabela 4:** Ensaios clínicos envolvendo imunização ativa anti-βA. Essa abordagem relativamente recente ainda não apresenta candidatos em fase III, e concluíram critérios apenas relacionados à segurança e tolerabilidade, sem mensurar resultados cognitivos ou redução amiloide.

Nome	Fase	Ensaio(s) Clínico(s)	Status	Crítérios Principais	Ref.
ABvac40	I II	<a href="#">NCT03113812</a> <a href="#">NCT03461276</a>	<b>Concluído</b> <b>Recrutando</b>	Efeitos Adversos em participantes EA / Imunogenicidade	[32]

AD02	II II	<a href="#">NCT01117818</a> <a href="#">NCT02008513</a>	<b>Concluído</b> <b>Suspenso</b>	ADAS-Cog / ADCS-ADL Estudo de Follow-Up	-
CAD106	II	<a href="#">NCT01097096</a> <a href="#">NCT02565511</a>	<b>Concluído</b> <b>Ativo</b>	Segurança & Tolerabilidade Tempo até diagnóstico, APCC	[107] [108]
Lu AF20513	I I	<a href="#">NCT03668405</a> <a href="#">NCT03819699</a>	<b>Suspenso</b> <b>Suspenso</b>	Segurança & Tolerabilidade Concentração de Anticorpos	[109]
UB 311	II II	<a href="#">NCT02551809</a> <a href="#">NCT03531710</a>	<b>Concluído</b> <b>Suspenso</b>	Segurança & Tolerabilidade EA / Imunogenicidade	[110]
ACC-001	II II	<a href="#">NCT01238991</a> <a href="#">NCT01284387</a>	<b>Suspenso</b> <b>Completo</b>	Efeitos Adversos em participantes Quantidade amiloide via tomografia	[111]

As imunizações ativas têm sua resposta mensurada através da produção imunogênica específica gerada após exposição aos antígenos de  $\beta$ A presentes na vacina administrada aos participantes. Da mesma maneira que a imunização passiva tem como alvo fragmentos específicos de  $\beta$ A dependendo de seu epítipo, o fragmento utilizado como antígeno na imunização ativa determina o alvo amiloide, e varia entre os tratamentos testados<sup>[94]</sup>.

Atualmente, nenhum dos ensaios clínicos para imunização ativa anti- $\beta$ A se encontra em fase III. Os tratamentos mais recentes concluíram apenas ensaios em fase de segurança e tolerabilidade, e medidas de resposta imune, sem resultados diretos de melhora cognitiva ou redução amiloide<sup>[32,107-111]</sup>.

Além dos AIRA-Es já discutidos na imunização passiva, a resposta imune mediada por células T pró-inflamatórias é uma consequência indesejada na resposta imune de tratamentos anti- $\beta$ A, levando à diversos efeitos colaterais indesejáveis. Assim, as opções de imunização ativa buscam ativar o sistema imune via caminhos antiinflamatórios, como no caso de Lu-AF20513<sup>[109]</sup>, UB311<sup>[110]</sup> e ACC-001<sup>[111]</sup>.

A primeira tentativa da utilização desse mecanismo veio na forma de AN-1792, uma vacina contendo peptídeos  $\beta$ A sintéticos inteiros, em conjunto com um adjuvante imunológico. Apesar de reduzir ensaio clínico de fase IIa foi suspenso em 2002 devido à casos de encefalite ocorrendo em participantes. Um estudo de *follow-up* revelou que participantes que responderam imunologicamente à vacina AN-1792 demonstraram mais independência e competência em atividades diárias comparado ao grupo placebo após um período de quatro anos e meio, porém não foram encontradas diferenças cognitivas via testes ADAS-Cog/MMSE<sup>[112]</sup>. Isso mostra que poderiam existir alguns benefícios a longo prazo após uma imunização ativa.

#### 4.2.1.3. OUTRAS TERAPIAS AFETANDO O SISTEMA AMILOIDE

Além dos alvos já mencionados, existem outras alternativas sendo exploradas para endereçar o acúmulo amiloide que não se encaixam em grupos definidos, descritos na **Tabela 5**:

**Tabela 5:** Outros medicamentos afetando o sistema amiloide em fases de ensaios clínicos. São descritos aqui quaisquer abordagens influenciando a produção amiloidogênica ou de suas consequências, que não se encaixam nos outros grupos anti- $\beta$ A discutidos. Dentre as diversas abordagens promissoras, destacam-se as terapias em fase III: GV-971, uma mistura de oligossacarídeos aprovada para o tratamento de DA na China, e Azeliragon, um inibidor de receptor de produtos finais de glicação avançada que recebe  $\beta$ A como ligante e possui grande associação com a diabetes tipo 2, qual já teve a relevância com DA discutida neste trabalho.

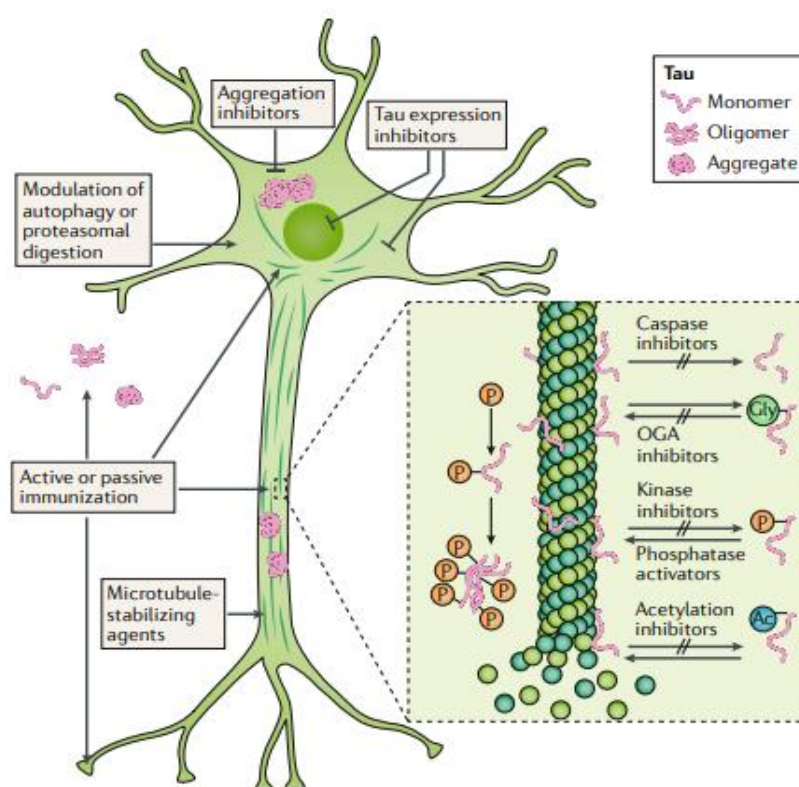
Nome	Fase	Ensaio(s) Clínico(s)	Crítérios Principais	Status	Mecanismo	Ref.
CT1812	II	<a href="#">NCT03507790</a>	Efeitos Adversos	Ativo	Antagonista alostérico de receptor $\sigma$ -2, que impediria a ligação de oligômeros $\beta$ A em sinapses neuronais via deslocamento, aliviando seus efeitos neurotóxicos	[113]
ELND005	II II	<a href="#">NCT00568776</a> <a href="#">NCT00934050</a>	NTB / ADCS-ADL Efeitos Adversos	Completo Completo	Inositol oral que neutralizaria a agregação de oligômeros $\beta$ A.	[114]
ALZ-801	I	<a href="#">NCT04157712</a>	EA / Farmacocinética	Completo	Pré-farmaco de homotaurina, um inibidor de agregação que impediria a formação de oligômeros $\beta$ A.	[115]
Acitretina	I	<a href="#">NCT01078168</a>	Concentração de sPPA $\alpha$ (ver 4.1.1.)	Completo	Agonista de receptor de ácido retinóico, que aumenta a expressão de $\alpha$ -secretase, aumentando consequentemente o processamento não-amiloidogênico de $\beta$ A.	[116]
PTI-125	II IIb	<a href="#">NCT04079803</a> <a href="#">NCT04388254</a>	Marcadores no líquido Marcadores no líquido	Completo Recrutando	Redução de sinalização patológica de receptor nicotínico $\alpha$ 7 proveniente de A $\beta$ 42 solúvel via estabilização de filamento A, proteína necessária para que a interação tóxica de A $\beta$ 42- $\alpha$ 7nAChR aconteça.	[117]
PQ912	II II	<a href="#">NCT02389413</a> <a href="#">NCT03919162</a>	Efeitos Adversos EA / PF / CDR-SB	Completo Programado	Inibidor de glutaminil ciclase, enzima superexpressa em DA que cicla glutamato com $\beta$ A, gerando um complexo altamente agregante (pGlu- $\beta$ A).	[118]
Bexaroteno	I II	<a href="#">NCT02061878</a> <a href="#">NCT01782742</a>	Clearance de $\beta$ A Redução amilóide	Completo Completo	Agonista de receptor retinoide X, aumentaria a expressão de apoE, assim aumentando a produção de HDL no SNC que estimula o clearance de A $\beta$ .	[119]
PBT-2	II	<a href="#">ACTRN12611001008910</a>	Redução amilóide	Completo	Uma quinolina que estabilizaria oligômeros de A $\beta$ , assim impedindo sua agregação.	[120]
Azeliragon	II/III	<a href="#">NCT03980730</a>	ADAS-Cog / CDR-SB	Recrutando	Um inibidor de receptor de produtos finais de glicação avançada, que recebe $\beta$ A como ligantes e se acredita estar associado com a neuroinflamação condizente com DA em pacientes diabetes tipo 2.	[121]
EVP-0962	II	<a href="#">NCT01661673</a>	Efeitos Adversos	Completo	Modulador de $\gamma$ -secretase, estimularia a produção de A $\beta$ 38 (não-amiloidogênica) e reduziria a produção de A $\beta$ 42.	[122]
GV-971	II III	<a href="#">NCT01453569</a> Anunciado	ADAS-Cog -----	Completo Anunciado	Oligo-mannurato de sódio, uma mistura de oligossacarídeos ácidos, originados de algas marrons. O mecanismo exato ainda não foi elucidado, mas está relacionado com o condicionamento da microbiota. Aprovado na China para o tratamento de DA.	[123]

Fenserina (Posiphen)	I/II	<a href="#">NCT02925650</a>	Segurança & Tolerabilidade / PK / Aβ40	Recrutando	Um inibidor de acetilcolinesterase que também reduz a expressão de PPA em modelos murinos.	[124]
BPN14770	II	<a href="#">NCT03817684</a>	RBANS-DMI	Ativo	Um inibidor alostérico de PDE4D, aumentando a produção de cAMP, que aumentaria cognição e surtiria efeitos neuroprotetores.	[125]

Nota-se que muitas terapias aqui descritas obtiveram sucesso em critérios de efeitos adversos, porém estão a grandes intervalos sem notícias de planos para ensaios clínicos de fase III. Da mesma maneira, poucos possuíam critérios cognitivos e disponibilizaram resultados para auxiliar numa análise de eficácia.

#### 4.2.2. TAU COMO ALVO TERAPÊUTICO

Como descrito em 4.1.2., o acúmulo de ENFs está proximamente relacionado com a DA, e diversas estratégias estão sendo empregadas para a resolução da formação desses emaranhados. Congdon e Sigurdsson descrevem um resumo de diferentes abordagens voltadas para este fim (**Imagem 14**)<sup>[34]</sup>.



**Imagem 14:** Diferentes alvos terapêuticos possíveis para impedir o processo de formação de ENFs. A presença de agregados poderia ser controlada via imunização específica, inibição de agregação e de expressão de Tau, ou via estabilização de microtúbulos, impedindo assim a liberação de monômeros potencialmente agregáveis. Reguladores de alterações bioquímicas em Tau como prevenção de acetilação/fosforilação/glicação de monômeros poderiam reduzir o acúmulo inicial (quadro pontilhado). Fonte: CONGDON, E. E.; SIGURDSSON, E. M. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 2018<sup>[34]</sup>.

A busca de terapias anti-Tau é relativamente mais recente comparado à procura de alternativas para o acúmulo amilóide. Assim, existe uma quantidade significativamente menor de perspectivas terapêuticas em fase de ensaios clínicos. A estratégia majoritária anti-Tau é a imunoterapia.

#### 4.2.2.1. IMUNOTERAPIAS VOLTADAS À PROTEÍNA TAU

Todas as imunoterapias tendo Tau como alvo terapêutico estão atualmente em algum estágio de ensaio clínico, sendo duas estratégias direcionadas à imunização ativa (**Tabela 6**):

**Tabela 6:** Estratégias de imunização contra acúmulos patológicos de Tau. As abordagens imunológicas principalmente envolvem a identificação de Tau patogênica via imunoglobulinas que reconhecem sítios específicos de Tau, impedindo sua agregação ou estimulando seu *clearance*, ou através de antígenos sintéticos acompanhados de adjuvantes imunológicos. Apesar do anúncio de um ensaio fase III para a vacina anti-Tau AADvac1, todas as estratégias de imunização ainda se encontram em fase I ou II.

Nome	Fase	Ensaio(s) Clínico(s)	Critérios Principais	Status	Mecanismo	Ref.
AADvac1	II III	<a href="#">NCT02579252</a> Anunciado <sup>[126]</sup>	Segurança & Tolerabilidade	Completo Anunciado <sup>[126]</sup>	Uma imunização ativa contendo um antígeno contra a proteína Tau, contendo Al(OH) <sub>3</sub> como adjuvante imunológico.	[127]
ACI-35	I Ib/IIa	<a href="#">ISRCTN13033912</a> Anunciado <sup>[126]</sup>	EA / Imunogenicidade	Completo Anunciado <sup>[126]</sup>	Uma vacina lipossômica que conferiria uma resposta imune à conformeros patológicos de p-Tau mas inofensiva contra Tau homeostática.	[128]
BIIB076	I	<a href="#">NCT03056729</a>	Efeitos Adversos	Completo	Um anticorpo monoclonal com alta afinidade para tau recombinante. Informações sobre o mecanismo específico ou ensaios pré-clínicos não foram divulgados.	[129]
C2N-8E12	II II	<a href="#">NCT02880956</a> <a href="#">NCT03712787</a>	EA / CDR-SB Efeitos Adversos	Ativo Recrutando	Anticorpo humanizado IgG4 que reconhece formas patológicas extracelulares de tau.	[-]
JNJ-63733657	I	<a href="#">NCT03375697</a>	Efeitos Adversos	Completo	Um anticorpo monoclonal que eliminaria núcleos de agregação de Tau patogênica.	[130]
BIIB092	II	<a href="#">NCT03352557</a>	Efeitos Adversos	Ativo	Anticorpo monoclonal IgG4 humanizado que reconhece fragmentos extracelulares de Tau N-terminais que estariam envolvidos na patologia relacionada a taupatas.	[-]
Semorinemab	II II	<a href="#">NCT03289143</a> <a href="#">NCT03828747</a>	CDR-SB / EA ADAS-CoG / ADCS-ADL	Ativo Recrutando	Um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga ao N-terminal de todas as isoformas de tau humana extracelular.	[-]

A vacina AADvac1 é atualmente a imunização ativa com mais tempo de desenvolvimento. Resultados do ensaio clínico ADAMANT de fase II reportados pela companhia desenvolvendo a vacina destacam boa tolerabilidade e imunogenicidade, conquistando assim seus critérios principais, mas resultados preliminares não demonstraram melhoras cognitivas estatisticamente significativas<sup>[126]</sup>. O próximo ensaio clínico, com um espaço amostral mais amplo, definirá se a vacina terá a capacidade de reverter definitivamente o declínio cognitivo.

A outra aposta de imunização ativa anti-Tau, ACI-35, recentemente completou seu primeiro ensaio clínico. Apesar de implementar reforços após a vacina original, ACI-35 mostrou uma imunogenicidade fraca<sup>[126]</sup>. Assim, as empresas responsáveis decidiram reformular a vacina em uma nova versão, ACI-35.030, qual já foi alegadamente testada em macacos resultando em imunogenicidade maior e seletividade 100x maior para p-Tau comparada à Tau. ACO-35.030 será levada à ensaios de fase Ib/IIa em 2020<sup>[126]</sup>.

Dentre as imunizações passivas anti-Tau, poucas informações a respeito de ensaios pré-clínicos foram divulgadas. Uma teoria seria que seu aspecto promissor como terapia potencial anti-DA a longo prazo estimula uma competitividade científica entre as empresas, buscando um retorno financeiro por uma terapia de sucesso.

O anticorpo BIIB092 demonstrou uma redução maior que 90% de tau patológica em pacientes num estudo para Paralisia supranuclear progressiva<sup>[132]</sup>. Essa terapia também foi testada em outras taupatias, mas não obteve a eficácia suficiente ([NCT03068468](#)). Mesmo assim, o ensaio clínico voltado para a doença de Alzheimer continua.

#### 4.2.2.2. OUTRAS TERAPIAS VOLTADAS À PROTEÍNA TAU

Tabela 7: Outras terapias tendo tau como alvo terapêutico.

Nome	Fase	Ensaio(s) Clínico(s)	Crítérios Principais	Status	Mecanismo	Ref.
BIIB080	I/II	<a href="#">NCT03186989</a>	Efeitos Adversos	Ativo	Um oligonucleotídeo antisentido, se ligaria à mRNA tradutores de Tau, diminuindo a expressão de Tau total.	[133]
LMTM	III III III	<a href="#">NCT01689233</a> <a href="#">NCT01689246</a> <a href="#">NCT03446001</a>	ADAS-Cog / ADCS-ADL ADAS-Cog / ADCS-ADL ADAS-Cog / ADCS-ADL	Completo Completo Recrutando	O metiltionínio (ou azul de metileno) atua como inibidor de agregação de tau.	[134] [135]
TPI 287	I	<a href="#">NCT01966666</a>	Tolerabilidade	Completo	Um estabilizador de microtúbulos que age se ligando à tubulina.	[136]

O oligonucleotídeo BIIB080 se apresenta como uma aposta genética inédita desenvolvida pela empresa IONIS. A diminuição direta da expressão de Tau via inibição da tradução de seu mRNA se mostrou promissora em modelo murino expressando tau humana, revertendo as inclusões patológicas de tau e surtindo efeitos neuroprotetores via prevenção de redução de volume hipocampal e perda neuronal<sup>[133]</sup>. BIIB080 está sendo atualmente testado para efeitos adversos em um ensaio clínico de fase I, controlado com placebo (n=46).

O azul de metileno como terapia já passou por dois ensaios clínicos de fase III sem atingir os critérios cognitivos designados. Porém, um terceiro ensaio clínico está em andamento, com a lógica de estender o período de dosagem para nove meses, buscando observar melhoras cognitivas após um período maior, estimulado por resultados anteriores mostrando uma menor deterioração de atrofia cerebral em pacientes recebendo LMTM comparado com controles<sup>[135]</sup>.

TPI-287 se demonstrou tóxico em doses elevadas, porém a dose máxima tolerada foi determinada (6.3mg/m<sup>2</sup><sup>[136]</sup>), estabelecendo assim seu critério primário de fase I. Apesar do grupo tratado demonstrar um declínio menor no escore de MMSE comparado com controles, os pesquisadores atribuem essa informação ao declínio muito mais acelerado que o previsto no grupo controle<sup>[136]</sup>.

#### 4.2.3. O SISTEMA COLINÉRGICO COMO ALVO TERAPÊUTICO

Dada a disfunção dos neurônios colinérgicos relacionada à DA, diversas estratégias foram buscadas para aliviar a cognição resultante da neurodegeneração.

Essas estratégias são definidas por pequenas moléculas buscando a modulação de receptores muscarínicos, histamínicos ou nicotínicos (**Tabela 8**):

**Tabela 8:** Ensaios Clínicos envolvendo terapias colinérgicas voltadas à doença de Alzheimer.

Nome	Fase	Ensaio(s) Clínico(s)	Status	Crítérios	Mecanismo	Ref.
GSK-239512	II	<a href="#">NCT01009255</a>	Completo	CogState Battery	Um exemplo das diversas tentativas de antagonistas de receptores histamínicos do tipo H3.	[137]
Neloniclina (ABT-126)	II	<a href="#">NCT01527916</a> <a href="#">NCT01676935</a>	Completo Completo	ADAS-Cog Efeitos Adversos	Modulador alostérico de $\alpha 7$ -nAChR.	[138]
Enceniclina (EVP-6124)	III	<a href="#">NCT01969123</a> <a href="#">NCT01969136</a>	Suspensão Suspensão	ADAS-Cog / CDR-SB ADAS-Cog / CDR-SB	Um agonista parcial seletivo de $\alpha 7$ -nAChR .	[139]
AZD3480	II	<a href="#">NCT01466088</a>	Completo	ADAS-Cog	Agonista parcial de receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2 / \alpha 2\beta 2$ .	[140]
Ladostigil	II	<a href="#">NCT01429623</a>	Completo	Progressão de CCL → DA via CDR.	Um inibidor de AChE, Butirilcolinesterase e monoamina oxidase A e B.	[141]

$\alpha 7$ -nAChR = Receptor nicotínico alfa-7. PDE4D = Fosfodiesterase 4D. cAMP = monofosfato de adenosina cíclico.

RBANS-DMI: Bateria repetível de avaliação de estado neurológico – índice de memória tardia. AChE = Acetilcolinesterase.

O antagonismo de receptores histamínicos H3 está associado com um aumento na sinalização colinérgica<sup>[137]</sup>, portanto foi um alvo terapêutico comum entre diversas empresas, lançando protótipos como MK-0249 (Merck), ABT-288 (Abbot), JNJ-17216498 (Johnson & Johnson), S-38093 (Servier) e o próprio GSK-239512<sup>[142]</sup>. Porém, essa abordagem resultava em diversos efeitos adversos e farmacocinética inadequada, além de serem determinados como ineficientes no tratamento cognitivo<sup>[142]</sup>, resultando na desistência da busca dessa abordagem no desenvolvimento de novas terapias até o momento.

A idéia de utilizar o agonismo de  $\alpha 7$ -nAChR se originou da teoria de que a toxicidade proveniente do uso de inibidores de acetilcolinesterases se originava da ativação indiscriminada de receptores colinérgicos<sup>[138]</sup>. No entanto, os agonistas específicos Neloniclina (ABT-126) e Enceniclina (EVP-6124) se mostraram, também, incapazes de trazerem melhoras cognitivas, encerrando seu desenvolvimento.

A estratégia por trás do desenvolvimento de AZD3480 se originou pelo fato da expressão de  $\alpha 4\beta 2$  ser exclusiva ao SNC e estar proximamente envolvido na cognição<sup>[140]</sup>. Mesmo assim, em um ensaio randomizado com variação de dosagem (n=567) falhou em demonstrar melhora cognitiva comparado ao grupo placebo<sup>[140]</sup>.

O fármaco Ladostigil foi utilizado como um inibidor de esterases e oxidases, porém também apresenta efeitos anti-apoptóticos provenientes de estresse oxidativo,

bem como a inibição de liberação de citocinas pró-inflamatórias<sup>[141]</sup>. Mesmo assim, ladostigil falhou em demonstrar benefícios de proteção cognitiva em um ensaio (n=202) controlado com placebo<sup>[141]</sup>.

#### 4.2.4. TERAPIAS VOLTADAS À NEUROINFLAMAÇÃO NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Como descrito neste trabalho, o estado inflamatório agravado no SNC é uma característica comum na DA. Desta maneira, existe grande interesse em gerenciar estes sintomas para potencialmente prevenir os danos nos cérebros de pacientes. Aqui serão descritos algumas abordagens anti-inflamatórias recentes atualmente em ensaios clínicos. As estratégias terapêuticas atualmente são principalmente imunológicas (**Tabela 9**):

**Tabela 9:** Ensaios Clínicos envolvendo terapias antiinflamatórias voltadas à DA. Nesta tabela, são descritas terapias recentes buscando o alívio da neuroinflamação presente na DA com ensaios clínicos atualmente ativos ou recrutando.

Nome	Fase	Ensaio(s) Clínico(s)	Status	Crítérios	Mecanismo	Ref.
JNJ-527	I	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04121208">NCT04121208</a>	Programado	Níveis de ligantes de CSF-1R comparado com placebo.	Um inibidor seletivo de CSF-1R tirosina kinase, assim inibindo a proliferação microglial, limitando a liberação de citocinas pró-inflamatórias como IL1 $\beta$ e TNF $\alpha$ .	[143]
MW151	I	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04120233">NCT04120233</a>	Recrutando	Efeitos Adversos	Um supressor de astrócitos e de ativação microglial, com alvo exato não revelado.	[144]
XPro1595	I	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03943264">NCT03943264</a>	Recrutando	Efeitos Adversos	Uma proteína que neutraliza TNF $\alpha$ no SNC formando complexos que impedem sua interação com o receptor de TNF $\alpha$ .	[145]
Montelukast	II	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03991988">NCT03991988</a>	Recrutando	Efeitos Adversos Q-INP	Um antagonista de receptor de cisteinil-leucotrieno 1, que é associado à neuroinflamação.	[146]
VX-475	II	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03435861">NCT03435861</a>	Recrutando	Ativação microglial mensurada via radioligante	Um inibidor de p38 MAPK, uma quinase associada com a liberação de citocinas pró-inflamatórias por micróglia.	[147]

CSF-1R: Receptor de fator estimulante de colônias. Q-INP = Questionário do Inventário Neuropsiquiátrico. MAPK = Proteína quinase ativada por mitógeno.

A molécula JNJ-527 teve o potencial demonstrado por Mancuso et. al.<sup>[143]</sup> em modelo murino expressando taupatia humana (P301L), onde se mostrou capaz de diminuir a fosforilação em tau e a neurodegeneração nos ratos através da inibição de proliferação microglial. O mesmo estudo descobriu uma dosagem mínima necessária

de 100mg/kg, qual permitiu o planejamento de seu ensaio clínico de fase I que será realizado em 2020 com 54 participantes, onde será controlado via grupo placebo.

Webster et. al. utilizaram um estudo conjunto para DA e traumatismo craniano para MW151, utilizando um modelo murino para doença de Alzheimer que possui fisiopatologia cerebral semelhante<sup>[144]</sup>. O estudo revelou uma atenuação de inflamação cerebral associada às duas patologias após administração de MW151, resultando em preservação cognitiva no grupo tratado. Seu ensaio clínico de fase I iniciou no final de 2019, onde MW151 foi administrado em 40 participantes em diferentes concentrações, controlado via placebo.

A inibição de TNF $\alpha$  por Xpro1595 resultou em menor patologia sináptica relacionada à  $\beta$ A em modelos de ratos transgênicos que superexpressam PPA<sup>[145]</sup>, restaurando sua plasticidade sináptica. Sua influência em marcadores inflamatórios será mensurado como critério secundário em seu ensaio clínico de fase I controlado por placebo, onde será administrado em 18 participantes em doses até 3.0mg/kg.

Demonstrando um mecanismo de ação relativamente incomum, a molécula Montelukast inibe receptores leucotriênicos expressos em neurônios e, principalmente, na micróglia, onde sua ativação estaria relacionada com neuroinflamação e com a expressão amilóide patogênica via regulação positiva de PPA<sup>[148]</sup>. Seus efeitos conferiram uma redução neuroinflamatória em modelo murino, associado à redução de ativação microglial<sup>[146]</sup>. Um ensaio clínico de fase II com duração planejada de um ano administrará Montelukast via pílulas em até 40mg em 150 participantes controlado por placebo, e resultados cognitivos serão mensurados como critérios secundários.

A atividade antiinflamatória de VX-745 foi comprovada em ensaios pré-clínicos em modelo de ratos que superexpressam PPA, diminuindo a presença de IL1 $\beta$  na região hipocampal e melhorando performance em testes cognitivos<sup>[147]</sup>. VX-745 será testado em 40 participantes com administração de até 40mg em um ensaio clínico de fase II controlado por placebo.

#### **4.2.5. ALTERAÇÕES DO ESTILO DE VIDA COMO ALVO TERAPÊUTICO**

Dentre todas as terapias discutidas, nenhuma até o momento demonstra melhoras cognitivas inequívocas com os padrões atuais de medidas cognitivas.

No entanto, a prevenção da doença de Alzheimer também é extensivamente estudada, e se mostra um processo muito mais otimista quando comparado ao tratamento profilático. Existe uma abundância de relatos demonstrando a eficiência de exercícios físicos na prevenção da DA. Uma possível associação benéfica da atividade física seja proveniente de um maior fluxo sanguíneo para regiões cerebrais importantes afetadas na DA<sup>[149]</sup>, além de promover a expressão de fator neurotrófico derivado do cérebro BDNF<sup>[150]</sup>, alimentando o cérebro com seus efeitos promotores de neuroplasticidade e neuroprotetores contra efeitos tóxicos de oligômeros  $\beta$ A<sup>[151]</sup>.

Bredesen et. al reporta em seu estudo a implementação de um protocolo de alteração de estilo de vida em pacientes (n=10) com resultados positivos, mostrando uma melhora significativa no escore MMSE em alguns dos pacientes e aumento de volume hipocampal, alegando controversalmente uma reversão do declínio cognitivo na doença de Alzheimer<sup>[152]</sup>. Seu protocolo implementa alterações individualizadas de estilo de vida como ajuste de quantidade de sono, exercícios físicos regulares, reposição vitamínica e a implementação de jejuns estratégicos. Bredesen argumenta que essas alterações buscam endereçar problemas individuais que levam à DA, e assim podem reverter a neurodegeneração. No entanto, o estudo possui um espaço amostral muito pequeno, e utiliza principalmente volume hipocampal e experiências pessoais dos pacientes como critérios cognitivos, sendo que apenas três dos dez pacientes foram submetidos à testes formais (MMSE e Avaliação Cognitiva de Montreal).

Esses resultados contrastam com um dos maiores ensaios clínicos intervencionais de estilo de vida, o estudo FINGER, que reuniu 1260 participantes com riscos cardiovasculares, idade e demência como critérios de inclusão ([NCT01041989](#)). Os participantes foram igualmente divididos em grupos de intervenção e controle, para serem submetidos a uma intervenção multidomínio, consistindo de alterações nutricionais, exercícios, treinamentos cognitivos e monitoramento durante dois anos. Benefícios em funções cognitivas, executivas e proteção contra declínio cognitivo foram encontradas, mas não foram observados benefícios relacionados à memória<sup>[153]</sup>.

Esses resultados positivos, porém, são raros entre intervenções, apesar das evidências positivas. Kivipelto et. al. resumem que, entre o estudo FINGER foi um dos únicos associados à benefícios cognitivos entre diversos estudos de intervenção<sup>[154]</sup>. Mesmo assim, outros benefícios como redução de ferimentos,

redução de declínio cognitivo e aumento de bem-estar são reportados, justificando assim a sua importância.

## **5. DISCUSSÃO**

### **5.1. A FALTA DE EFICÁCIA NA MELHORA COGNITIVA DE TERAPIAS**

Dr. Alzheimer em pessoa escreveu em seu estudo: “as placas não são a causa de demência senil, mas apenas uma característica que acompanha a involução senil do sistema nervoso central” (Alzheimer, 1911)<sup>[155]</sup>. O resultado negativo de inúmeros ensaios clínicos e a falha de empresas farmacêuticas multinacionais na luta contra a doença de Alzheimer vêm levando a uma alteração de interpretação da doença.

Uma fração da população idosa apresenta depósitos de  $\beta$ A sem apresentar déficit cognitivo<sup>[156]</sup>. Estudos de imagem via escaneamento PET demonstram que deposições de placas  $\beta$ A podem ocorrer em pacientes cognitivamente normais<sup>[157]</sup>. Existem evidências de que monômeros de beta-amiloide<sup>[158]</sup> seriam, de fato, neuroprotetores. Como a formação de ENFs ocorrem precedidos de acúmulo beta-amiloide, essas fisiopatologias possivelmente poderiam ser uma tentativa falha na manutenção de homeostasia; mecanismos de defesa intrínsecos do SNC que são incapazes de realizarem sua função e acabam resultando na patologia. Algo parecido é observado em doenças inflamatórias crônicas, situação também presente na DA. Além disso, como já mencionado neste trabalho, evidências a respeito da toxicidade de monômeros solúveis serem a espécie tóxica, e não os agregados em si, vêm sendo cada vez mais frequentes.

A falha de melhora cognitiva a longo prazo em fármacos atuando no sistema colinérgico pode ser uma consequência da perda definitiva destes neurônios. Sem a proteção das regiões cerebrais associadas com cognição e memória, não existiriam mais receptores colinérgicos para serem ativados, assim limitando a atuação de fármacos com essa abordagem terapêutica.

Ainda assim, novas descobertas à respeito da DA ainda estão frequentemente sendo elucidadas. A associação entre a glicoproteína YKL-40 e a doença de Alzheimer foi inequivocadamente definida<sup>[159]</sup>. YKL-40 ainda não têm uma função definida, mas está fortemente associada com neuroinflamação<sup>[159]</sup>. Descobertas

como essa mantém viva a busca por novos ângulos terapêuticos possíveis, bem como traz novos entendimentos à respeito da doença.

## 6. CONCLUSÃO(ÕES)

Existem diversas possíveis terapias em desenvolvimento buscando mecanismos alternativos e clássicos para combater a doença de Alzheimer. No entanto, a incapacidade de atingir critérios cognitivos em ensaios clínicos mostra uma possível deficiência na abordagem de terapias. Dada a quantidade de informação disponível sobre diferentes aspectos fisiopatológicos da DA, existe uma necessidade de atacar a perda cognitiva de maneiras menos isoladas. O sucesso em derrotar o acúmulo de placas ou emaranhados provavelmente não é vencer a guerra, e sim apenas uma batalha. A elucidação de mecanismos envolvidos na razão da formação desses acúmulos, bem como o mecanismo exato do início da neurodegeneração devem ser encarados como um dos principais critérios, e não a limpeza de acúmulos que ocorrem de maneira tardia na progressão da doença. O fato da ausência de avanços significativos mesmo com diversas entidades públicas e privadas buscarem com cada vez mais urgência demonstra a complexidade da doença, demonstrando a importância crescente da cooperação internacional na busca de novos progressos para o tratamento e melhor compreensão da fisiopatologia da doença de Alzheimer.

## 7. BIBLIOGRAFIA

[1] World Health Organization (WHO). Dementia: a public health priority. World Health Organization, 2012.

[2] PATTERSON, C. World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers. London: Alzheimer's Disease International, 2018. Disponível em: [www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf](http://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf). Acesso em 21/02/2020.

[3] HEBERT, L. E. et al. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census. *Neurology*, v. 80, n. 19, p. 1778–1783, 6 fev. 2013. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5.

[4] LORENA CHAVES, M. et al. Incidence of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease in Southern Brazil. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, v. 22, n. 3, p. 181–187, 23 mar. 2009. DOI: 10.1177/0891988709332942.

[5] 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*, v. 15, n. 3, p. 321–387, mar. 2019. DOI: 10.1016/j.jalz.2019.01.010.

[6] FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, v. 12, n. 3, p. 189–198, nov. 1975. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

- [7] LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. *Revista de Saúde Pública*, v. 40, n. 4, p. 712–719, ago. 2006. DOI: 10.1590/S0034-89102006000500023.
- [8] NOGUEIRA, J. et al. Validation study of the Alzheimer's disease assessment scale–cognitive subscale (ADAS-Cog) for the Portuguese patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist*, v. 32, n. sup1, p. 46–59, 23 mar. 2018.
- [9] FROTA, N. A. F. et al. Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. *Dementia & Neuropsychologia*, v. 5, n. 3, p. 146–152, set. 2011.
- [10] HUGHES, C. P. et al. A New Clinical Scale for the Staging of Dementia. *British Journal of Psychiatry*, v. 140, n. 6, p. 566–572, jun. 1982. DOI: 10.1192/bjp.140.6.566.
- [11] LYNCH, C. A. et al. The Clinical Dementia Rating Sum of Box Score in Mild Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 21, n. 1, p. 40–43, 15 dez. 2005. DOI: 10.1159/000089218.
- [12] BLENNOW, K.; ZETTERBERG, H. Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future. *Journal of Internal Medicine*, v. 284, n. 6, p. 643–663, 19 ago. 2018. DOI: [10.1111/joim.12816](https://doi.org/10.1111/joim.12816).
- [13] HAMPEL, H. et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 11, p. 639–652, 8 out. 2018. DOI: 10.1038/s41582-018-0079-7.
- [14] BAUMGARTEN, M. et al. The psychological and physical health of family members caring for an elderly person with dementia. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 45, n. 1, p. 61–70, jan. 1992. DOI: 10.1016/0895-4356(92)90189-T.
- [15] SALLIM, A. B. et al. Prevalence of Mental Health Disorders Among Caregivers of Patients With Alzheimer Disease. *Journal of the American Medical Directors Association*, v. 16, n. 12, p. 1034–1041, dez. 2015. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.09.007.
- [16] 2014 Alzheimer's disease facts and figures - The Alzheimer's Association Women and Alzheimer's Poll. *Alzheimer's & Dementia*, v. 10, n. 2, p. e47–e92, mar. 2014. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.02.001.
- [17] SCHULZ, R. et al. End-of-Life Care and the Effects of Bereavement on Family Caregivers of Persons with Dementia. *New England Journal of Medicine*, v. 349, n. 20, p. 1936–1942, 13 nov. 2003. DOI: 10.1056/NEJMsa035373.
- [18] BANNINGH, L. W. A. J.-W. et al. Learning to Live With a Loved One With Mild Cognitive Impairment. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, v. 28, n. 3, p. 228–238, 25 mar. 2013. DOI: 10.1177/1533317513481093.
- [19] GUTIERREZ, B. A. O. et al. Impacto econômico da doença de Alzheimer no Brasil: é possível melhorar a assistência e reduzir custos? *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 19, n. 11, p. 4479–4486, nov. 2014. DOI: 10.1590/1413-812320141911.03562013.
- [20] HURD, M. D. et al. Monetary Costs of Dementia in the United States. *New England Journal of Medicine*, v. 368, n. 14, p. 1326–1334, 4 abr. 2013. DOI: 10.1056/NEJMsa1204629.
- [21] GOODMAN, L. et al. Goodman & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill Medical, 12th edition, 2011.
- [22] FERREIRA-VIEIRA, T. et al. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Current Neuropharmacology*, v. 14, n. 1, p. 101–115, 22 jan. 2016. DOI: 10.2174/1570159x13666150716165726.
- [23] COLOVIC, M. B. et al. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharmacology*, v. 11, n. 3, p. 315–335, 1 abr. 2013. DOI: 10.2174/1570159X11311030006.
- [24] LIU, J. et al. The Role of NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, v. 13, 8 fev. 2019. DOI: 10.3389/fnins.2019.00043.
- [25] RUI WANG; P. HEMACHANDRA REDDY. Role of Glutamate and NMDA Receptors in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 57, n. 4, p. 1041–1048, 19 abr. 2017. DOI: 10.3233/JAD-160763.

- [26] GAUTHIER, S. Cholinergic Adverse Effects of Cholinesterase Inhibitors in Alzheimer's Disease. *Drugs & Aging*, v. 18, n. 11, p. 853–862, 2001. DOI: 10.2165/00002512-200118110-00006.
- [27] CAMPBELL, N. L. et al. Adherence and Tolerability of Alzheimer's Disease Medications: A Pragmatic Randomized Trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 65, n. 7, p. 1497–1504, 14 mar. 2017. DOI: [10.1111/jgs.14827](https://doi.org/10.1111/jgs.14827).
- [28] HARDY, J.; HIGGINS, G. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*, v. 256, n. 5054, p. 184–185, 10 abr. 1992. DOI: 10.1126/science.1566067.
- [29] PANZA, F. et al. A critical appraisal of amyloid- $\beta$ -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 15, n. 2, p. 73–88, 4 jan. 2019. DOI: 10.1038/s41582-018-0116-6.
- [30] DETURE, M. A.; DICKSON, D. W. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, v. 14, n. 1, 2 ago. 2019. DOI: 10.1186/s13024-019-0333-5.
- [31] DE STROOPER, B.; VASSAR, R.; GOLDE, T. The secretases: enzymes with therapeutic potential in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 6, n. 2, p. 99–107, fev. 2010. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.218.
- [32] LACOSTA, A.-M. et al. Safety, tolerability and immunogenicity of an active anti-A $\beta$ 40 vaccine (ABvac40) in patients with Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 10, n. 1, 29 jan. 2018. DOI: 10.1186/s13195-018-0340-8.
- [33] WANG, Y.; MANDELKOW, E. Tau in physiology and pathology. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 17, n. 1, p. 22–35, 3 dez. 2015. DOI: 10.1038/nrn.2015.1.
- [34] CONGDON, E. E.; SIGURDSSON, E. M. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 7, p. 399–415, 12 jun. 2018. DOI: 10.1038/s41582-018-0013-z.
- [35] BALLATORE, C.; LEE, V. M.-Y.; TROJANOWSKI, J. Q. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 8, n. 9, p. 663–672, set. 2007. DOI: 10.1038/nrn2194
- [36] AKIHIKO TAKASHIMA. Tauopathies and Tau Oligomers. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 37, n. 3, p. 565–568, 24 set. 2013. DOI: 10.3233/JAD-130653.
- [37] ARENDT, T. et al. Reversible Paired Helical Filament-Like Phosphorylation of Tau Is an Adaptive Process Associated with Neuronal Plasticity in Hibernating Animals. *The Journal of Neuroscience*, v. 23, n. 18, p. 6972–6981, 6 ago. 2003. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.23-18-06972.2003.
- [38] PLANEL, E. et al. Anesthesia Leads to Tau Hyperphosphorylation through Inhibition of Phosphatase Activity by Hypothermia. *Journal of Neuroscience*, v. 27, n. 12, p. 3090–3097, 21 mar. 2007. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4854-06.2007.
- [39] LASAGNA-REEVES, C. A. et al. Tau oligomers impair memory and induce synaptic and mitochondrial dysfunction in wild-type mice. *Molecular Neurodegeneration*, v. 6, n. 1, p. 39, 2011. DOI: 10.1186/1750-1326-6-39.
- [40] ZEMPEL, H.; MANDELKOW, E.-M. Tau missorting and spastin-induced microtubule disruption in neurodegeneration: Alzheimer Disease and Hereditary Spastic Paraplegia. *Molecular Neurodegeneration*, v. 10, n. 1, dez. 2015. DOI: 10.1186/s13024-015-0064-1.
- [41] VAN DER JEUGD, A. et al. Cognitive defects are reversible in inducible mice expressing pro-aggregant full-length human Tau. *Acta Neuropathologica*, v. 123, n. 6, p. 787–805, 25 abr. 2012. DOI: 10.1007/s00401-012-0987-3.
- [42] LASAGNA-REEVES, C. A. et al. Identification of oligomers at early stages of tau aggregation in Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, v. 26, n. 5, p. 1946–1959, 17 jan. 2012. DOI: 10.1096/fj.11-199851.
- [43] MIN, S.-W. et al. Acetylation of Tau Inhibits Its Degradation and Contributes to Tauopathy. *Neuron*, v. 67, n. 6, p. 953–966, set. 2010. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.08.044.
- [44] HOLMES, B. B.; DIAMOND, M. I. Prion-like Properties of Tau Protein: The Importance of Extracellular Tau as a Therapeutic Target. *Journal of Biological Chemistry*, v. 289, n. 29, p. 19855–19861, maio 2014. DOI: 10.1074/jbc.R114.549295.

- [45] CLAVAGUERA, F. et al. Transmission and spreading of tauopathy in transgenic mouse brain. *Nature Cell Biology*, v. 11, n. 7, p. 909–913, 7 jun. 2009. DOI: 10.1038/ncb1901.
- [46] MOSCONI, L. Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: methodological and physiological considerations for PET studies. *Clinical and Translational Imaging*, v. 1, n. 4, p. 217–233, 10 jul. 2013. DOI: 10.1007/s40336-013-0026-y.
- [47] TUMMINIA, A. et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 19, n. 11, p. 3306, 24 out. 2018. DOI: 10.3390/ijms19113306.
- [48] KANDIMALLA, R.; THIRUMALA, V.; REDDY, P. H. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, v. 1863, n. 5, p. 1078–1089, maio 2017. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.08.018.
- [49] CUNNANE, S. et al. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition*, v. 27, n. 1, p. 3–20, jan. 2011. DOI: 10.1016/j.nut.2010.07.021.
- [50] CHENG, D. et al. Type 2 Diabetes and Late-Onset Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 31, n. 6, p. 424–430, 2011. DOI: 10.1159/000324134.
- [51] GABUZDA, D. et al. Inhibition of Energy Metabolism Alters the Processing of Amyloid Precursor Protein and Induces a Potentially Amyloidogenic Derivative. *Journal of Biological Chemistry*, v. 269, n. 18, p.13623-13628, 1994.
- [52] TAYLOR, M. K. et al. A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v. 106, n. 6, p. 1463–1470, 25 out. 2017.
- [53] HAMPEL, H. et al. Lithium Trial in Alzheimer's Disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 70, n. 6, p. 922–931, 15 jun. 2009. DOI: 10.4088/JCP.08m04606.
- [54] FORLENZA, O. V. et al. Clinical and biological effects of long-term lithium treatment in older adults with amnesic mild cognitive impairment: randomised clinical trial. *British Journal of Psychiatry*, v. 215, n. 5, p. 668–674, 5 abr. 2019. DOI: 10.1192/bjp.2019.76.
- [55] CROTEAU, E. et al. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, v. 107, p. 18–26, jul. 2018. DOI: 10.1016/j.exger.2017.07.004.
- [56] CUNNANE, S. C. et al. Can Ketones Help Rescue Brain Fuel Supply in Later Life? Implications for Cognitive Health during Aging and the Treatment of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 9, 8 jul. 2016. DOI: 10.3389/fnmol.2016.00053.
- [57] KINNEY, J. W. et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 4, p. 575–590, 2018. DOI: 10.1016/j.trci.2018.06.014.
- [58] HICKMAN, S. E.; ALLISON, E. K.; EL KHOURY, J. Microglial Dysfunction and Defective Amyloid Clearance Pathways in Aging Alzheimer's Disease Mice. *Journal of Neuroscience*, v. 28, n. 33, p. 8354–8360, 13 ago. 2008. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0616-08.2008.
- [59] TARKOWSKI, E. et al. Cerebral pattern of pro- and anti-inflammatory cytokines in dementias. *Brain Research Bulletin*, v. 61, n. 3, p. 255–260, ago. 2003. DOI: 10.1016/s0361-9230(03)00088-1.
- [60] LIAO, Y.-F. et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$ , and Interferon- $\gamma$  Stimulate  $\gamma$ -Secretase-mediated Cleavage of Amyloid Precursor Protein through a JNK-dependent MAPK Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, v. 279, n. 47, p. 49523–49532, 3 set. 2004. DOI: 10.1074/jbc.M402034200.
- [61] DURSUN, E. et al. The interleukin 1 alpha, interleukin 1 beta, interleukin 6 and alpha-2-macroglobulin serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease, mild cognitive impairment or Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmunology*, v. 283, p. 50–57, jun. 2015. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.04.014.
- [62] SINGH-MANOUX, A. et al. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife. *Neurology*, v. 83, n. 6, p. 486–493, 2 jul. 2014. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000665.

- [63] FORLENZA, O. V. et al. Increased Serum IL-1 $\beta$  Level in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, v. 28, n. 6, p. 507–512, 2009. DOI: 10.1159/000255051.
- [64] MIGUEL-ÁLVAREZ, M. et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs as a Treatment for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Treatment Effect. *Drugs & Aging*, v. 32, n. 2, p. 139–147, fev. 2015. DOI: 10.1007/s40266-015-0239-z.
- [65] XIN, S.-H. et al. Clearance of Amyloid Beta and Tau in Alzheimer's Disease: from Mechanisms to Therapy. *Neurotoxicity Research*, v. 34, n. 3, p. 733–748, 7 abr. 2018. DOI: 10.1007/s12640-018-9895-1.
- [66] MAWUENYEGA, K. G. et al. Decreased Clearance of CNS-Amyloid in Alzheimer's Disease. *Science*, v. 330, n. 6012, p. 1774–1774, 9 dez. 2010. DOI: 10.1126/science.1197623.
- [67] NIXON, R. A. et al. Extensive Involvement of Autophagy in Alzheimer Disease: An Immuno-Electron Microscopy Study. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 64, n. 2, p. 113–122, fev. 2005.
- [68] LI, Q.; LIU, Y.; SUN, M. Autophagy and Alzheimer's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology*, v. 37, n. 3, p. 377–388, 3 jun. 2016. DOI: 10.1007/s10571-016-0386-8.
- [69] DE MELLO, N. P. et al. Insulin and Autophagy in Neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience*, v. 13, 22 maio 2019. DOI: 10.3389/fnins.2019.00491.
- [70] SKAPER, S. D. Neurotrophic Factors: An Overview. In: *Neurotrophic Factors*. [s.l.] Springer New York, 2017. p. 1–17. DOI: 10.1007/978-1-4939-7571-6\_1.
- [71] ZUCCATO, C.; CATTANEO, E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nature Reviews Neurology*, v. 5, n. 6, p. 311–322, jun. 2009. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.54.
- [72] ERICKSON, K. I. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor Is Associated with Age-Related Decline in Hippocampal Volume. *Journal of Neuroscience*, v. 30, n. 15, p. 5368–5375, 14 abr. 2010. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6251-09.2010.
- [73] MUFSON, E. J. et al. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Expert Review of Neurotherapeutics*, v. 8, n. 11, p. 1703–1718, nov. 2008. DOI: 10.1586/14737175.8.11.1703.
- [74] FAHNESTOCK, M.; SHEKARI, A. ProNGF and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, v. 13, 22 fev. 2019. DOI: 10.3389/fnins.2019.00129.
- [75] PENG, S. et al. Increased proNGF Levels in Subjects with Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, v. 63, n. 6, p. 641–649, jun. 2004. DOI: 10.1093/jnen/63.6.641.
- [76] LIGUORI, C. et al. Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, v. 40, p. 120–126, abr. 2016.
- [77] WANG, C. et al. The Orexin/Receptor System: Molecular Mechanism and Therapeutic Potential for Neurological Diseases. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, v. 11, 28 jun. 2018.
- [78] LIGUORI, C. et al. Hypothalamic dysfunction is related to sleep impairment and CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*, v. 264, n. 11, p. 2215–2223, 12 set. 2017.
- [79] OSORIO, R. S. et al. Orexin-A is Associated with Increases in Cerebrospinal Fluid Phosphorylated-Tau in Cognitively Normal Elderly Subjects. *Sleep*, v. 39, n. 6, p. 1253–1260, 1 jun. 2016.
- [80] KANG, J.-E. et al. Amyloid dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*, v. 326, n. 5955, p. 1005–1007, 24 set. 2009.
- [81] GABELLE, A. et al. Reduced brain amyloid burden in elderly patients with narcolepsy type 1. *Annals of Neurology*, v. 85, n. 1, p. 74–83, 19 dez. 2018.
- [82] BALLINGER, E. C. et al. Basal Forebrain Cholinergic Circuits and Signaling in Cognition and Cognitive Decline. *Neuron*, v. 91, n. 6, p. 1199–1218, set. 2016. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.09.006.

- [83] SCHLIEBS, R.; ARENDT, T. The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, v. 113, n. 11, p. 1625–1644, 13 out. 2006. DOI: 10.1007/s00702-006-0579-2.
- [84] EGAN, M. F. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 18, p. 1691–1703, 3 maio 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1706441.
- [85] EGAN, M. F. et al. Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 15, p. 1408–1420, 11 abr. 2019. DOI: 10.1056/NEJMoa1812840.
- [86] WESSELS, A. M. et al. Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, v. 77, n. 2, p. 199, 1 fev. 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.3988.
- [87] HENLEY, D. et al. Preliminary Results of a Trial of Atabecestat in Preclinical Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, v. 380, n. 15, p. 1483–1485, 11 abr. 2019. DOI: 10.1056/NEJMc1813435.
- [88] LOPEZ LOPEZ, C. et al. The Alzheimer's Prevention Initiative Generation Program: Study design of two randomized controlled trials for individuals at risk for clinical onset of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 5, n. 1, p. 216–227, jan. 2019.
- [89] CORIC, V. et al. Targeting Prodromal Alzheimer Disease With Avagacestat. *JAMA Neurology*, v. 72, n. 11, p. 1324, 1 nov. 2015.
- [90] WILLIS, B. A. et al. P1-044: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of LY3202626, a Novel Bace1 Inhibitor, in Healthy Subjects and Patients with Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 12, p. P418–P418, jul. 2016.
- [91] QIU, R. et al. Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Effects of PF-06751979, a Potent and Selective Oral BACE1 Inhibitor: Results from Phase I Studies in Healthy Adults and Healthy Older Subjects. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 71, n. 2, p. 581–595, 17 set. 2019. DOI: 10.3233/JAD-190228.
- [92] FILSER, S. et al. Pharmacological Inhibition of BACE1 Impairs Synaptic Plasticity and Cognitive Functions. *Biological Psychiatry*, v. 77, n. 8, p. 729–739, abr. 2015. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.013.
- [93] SATIR, T. M. et al. Partial reduction of amyloid  $\beta$  production by  $\beta$ -secretase inhibitors does not decrease synaptic transmission. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 12, n. 1, 26 maio 2020. DOI: 10.1186/s13195-020-00635-0.
- [94] CREHAN, H.; LEMERE, C. A. Anti-Amyloid- $\beta$  Immunotherapy for Alzheimer's Disease. In: *Developing Therapeutics for Alzheimer's Disease*. [s.l.] Elsevier, 2016. p. 193–226. DOI: 10.1016/B978-0-12-802173-6.00007-1.
- [95] SEVIGNY, J. et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, v. 537, n. 7618, p. 50–56, 31 ago. 2016. DOI: 10.1038/nature19323.
- [96] IVANOIU, A. et al. Long-term safety and tolerability of bapineuzumab in patients with Alzheimer's disease in two phase 3 extension studies. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 8, n. 1, 23 jun. 2016. DOI: 10.1186/s13195-016-0193-y.
- [97] OSTROWITZKI, S. et al. A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 9, n. 1, dez. 2017. DOI: 10.1186/s13195-017-0318-y.
- [98] KLEIN, G. et al. Gantenerumab reduces amyloid- $\beta$  plaques in patients with prodromal to moderate Alzheimer's disease: a PET substudy interim analysis. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 11, n. 1, dez. 2019. DOI: 10.1186/s13195-019-0559-z.
- [99] LANDEN, J. W. et al. Multiple-dose ponezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease: Safety and efficacy. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 3, n. 3, p. 339–347, 10 maio 2017. DOI: 10.1016/j.trci.2017.04.003.
- [100] HONIG, L. S. et al. Trial of Solanezumab for Mild Dementia Due to Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, v. 378, n. 4, p. 321–330, 25 jan. 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1705971.

- [101] LOGOVINSKY, V. et al. Safety and tolerability of BAN2401 - a clinical study in Alzheimer's disease with a protofibril selective A $\beta$  antibody. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 8, n. 1, 6 abr. 2016. DOI: 10.1186/s13195-016-0181-2.
- [102] DELNOMDEDIEU, M. et al. First-In-Human safety and long-term exposure data for AAB-003 (PF-05236812) and biomarkers after intravenous infusions of escalating doses in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 8, n. 1, 1 mar. 2016. DOI: 10.1186/s13195-016-0177-y.
- [103] ANDREASEN, N. et al. First Administration of the Fc-Attenuated Anti- $\beta$  Amyloid Antibody GSK933776 to Patients with Mild Alzheimer's Disease: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *PLOS ONE*, v. 10, n. 3, p. e0098153, 19 mar. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0098153.
- [104] HAKE, A. M. et al. [P1-041]: TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS IN HEALTHY SUBJECTS OF SINGLE DOSES OF LY2599666, AN ANTIGEN BINDING FRAGMENT (FAB) OF A MONOCLONAL ANTIBODY THAT TARGETS SOLUBLE MONOMER A $\beta$  LINKED TO A POLY(ETHYLENE GLYCOL) MOLECULE. *Alzheimer's & Dementia*, v. 13, n. 7S\_Part\_5, p. P250–P250, jul. 2017. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.06.108.
- [105] RELKIN, N. R. et al. A phase 3 trial of IV immunoglobulin for Alzheimer disease. *Neurology*, v. 88, n. 18, p. 1768–1775, 5 abr. 2017. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003904.
- [106] BRASHEAR, H. R. et al. Clinical Evaluation of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Bapineuzumab Phase III Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 66, n. 4, p. 1409–1424, 12 dez. 2018. DOI: 10.3233/JAD-180675.
- [107] FARLOW, M. R. et al. Long-term treatment with active A $\beta$  immunotherapy with CAD106 in mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 7, n. 1, 27 abr. 2015. DOI: 10.1186/s13195-015-0108-3.
- [108] VANDENBERGHE, R. et al. Active A $\beta$  immunotherapy CAD106 in Alzheimer's disease: A phase 2b study. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 3, n. 1, p. 10–22, 23 dez. 2016. DOI: 10.1016/j.trci.2016.12.003.
- [109] DAVTYAN, H. et al. Immunogenicity, Efficacy, Safety, and Mechanism of Action of Epitope Vaccine (Lu AF20513) for Alzheimer's Disease: Prelude to a Clinical Trial. *Journal of Neuroscience*, v. 33, n. 11, p. 4923–4934, 13 mar. 2013. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4672-12.2013.
- [110] WANG, C. Y. et al. UB-311, a novel UBith $\beta$  amyloid  $\beta$  peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 3, n. 2, p. 262–272, 14 abr. 2017. DOI: 10.1016/j.trci.2017.03.005.
- [111] N. KETTER et al. A Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of the Effects of the Vaccine Vanutide Crifidicar with QS-21 Adjuvant on Immunogenicity, Safety and Amyloid Imaging in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. 2016. DOI: 10.14283/jpad.2016.118.
- [112] VELLAS, B. et al. Long-Term Follow-Up of Patients Immunized with AN1792: Reduced Functional Decline in Antibody Responders. *Current Alzheimer Research*, v. 6, n. 2, p. 144–151, 1 abr. 2009. DOI: 10.2174/156720509787602852.
- [113] GRUNDMAN, M. et al. A phase 1 clinical trial of the sigma-2 receptor complex allosteric antagonist CT1812, a novel therapeutic candidate for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 5, n. 1, p. 20–26, 18 dez. 2018. DOI: 10.1016/j.trci.2018.11.001.
- [114] LIANG, E. et al. Pharmacokinetic Profile of Orally Administered Scyllo-Inositol (EInd005) in Plasma, Cerebrospinal Fluid and Brain, and Corresponding Effect on Amyloid-Beta in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, v. 2, n. 2, p. 186–194, 16 mar. 2013. DOI: 10.1002/cpdd.14.
- [115] HEY, J. A. et al. Clinical Pharmacokinetics and Safety of ALZ-801, a Novel Prodrug of Tramiprosate in Development for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 57, n. 3, p. 315–333, 23 out. 2017. DOI: 10.1007/s40262-017-0608-3.
- [116] ENDRES, K. et al. Increased CSF APPs-levels in patients with Alzheimer disease treated with acitretin. *Neurology*, v. 83, n. 21, p. 1930–1935, 24 out. 2014. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001017.

- [117] WANG, H.-Y. et al. PTI-125 binds and reverses an altered conformation of filamin A to reduce Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of Aging*, v. 55, p. 99–114, jul. 2017. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.03.016.
- [118] LUES, I. et al. A phase 1 study to evaluate the safety and pharmacokinetics of PQ912, a glutaminy cyclase inhibitor, in healthy subjects. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 1, n. 3, p. 182–195, 2 out. 2015. DOI: 10.1016/j.trci.2015.08.002.
- [119] GHOSAL, K. et al. A randomized controlled study to evaluate the effect of bexarotene on amyloid- $\beta$  and apolipoprotein E metabolism in healthy subjects. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 2, n. 2, p. 110–120, jun. 2016. DOI: 10.1016/j.trci.2016.06.001.
- [120] VILLEMAGNE, V. L. et al. A randomized, exploratory molecular imaging study targeting amyloid  $\beta$  with a novel 8-OH quinoline in Alzheimer's disease: The PBT2-204 IMAGINE study. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 3, n. 4, p. 622–635, nov. 2017. DOI: 10.1016/j.trci.2017.10.001.
- [121] A.H. BURSTEIN et al. Development of Azeliragon, an Oral Small Molecule Antagonist of the Receptor for Advanced Glycation Endproducts, for the Potential Slowing of Loss of Cognition in Mild Alzheimer's Disease. 2018. DOI: 10.14283/jpad.2018.18.
- [122] ROGERS, K. et al. Modulation of  $\gamma$ -secretase by EVP-0015962 reduces amyloid deposition and behavioral deficits in Tg2576 mice. *Molecular Neurodegeneration*, v. 7, n. 1, p. 61, 2012. DOI: 10.1186/1750-1326-7-61.
- [123] WANG, X. et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression. *Cell Research*, v. 29, n. 10, p. 787–803, 6 set. 2019. DOI: 10.1038/s41422-019-0216-x.
- [124] TEICH, A. F. et al. Translational inhibition of APP by Posiphen: Efficacy, pharmacodynamics, and pharmacokinetics in the APP/PS1 mouse. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, v. 4, n. 1, p. 37–45, jan. 2018. DOI: 10.1016/j.trci.2017.12.001.
- [125] CUI, S.-Y. et al. Protection from Amyloid  $\beta$  Peptide-Induced Memory, Biochemical, and Morphological Deficits by a Phosphodiesterase-4D Allosteric Inhibitor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 371, n. 2, p. 250–259, 5 set. 2019. DOI: 10.1124/jpet.119.259986.
- [126] Active Tau Vaccine: Hints of Slowing Neurodegeneration. AAT-AD/PD™ 2020 Conference: Advances in Alzheimer's and Parkinson's Therapies. Alzforum, 2020. Disponível em: <<https://bit.ly/3e8Exjm>>. Acesso em: 12/06/2020.
- [127] P. NOVAK et al. AADvac1, an Active Immunotherapy for Alzheimer's Disease and Non Alzheimer Tauopathies: An Overview of Preclinical and Clinical Development. 2018. DOI: 10.14283/jpad.2018.45.
- [128] THEUNIS, C. et al. Efficacy and Safety of A Liposome-Based Vaccine against Protein Tau, Assessed in Tau.P301L Mice That Model Tauopathy. *PLoS ONE*, v. 8, n. 8, p. e72301, 19 ago. 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0072301.
- [129] CZERKOWICZ, J. et al.: PAN-TAU ANTIBODY BIIB076 EXHIBITS PROMISING SAFETY AND BIOMARKER PROFILE IN CYNOMOLGUS MONKEY TOXICITY STUDY. *Alzheimer's & Dementia*, v. 13, n. 7S\_26, p. 1271, jul. 2017. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.06.1903.
- [130] To Block Tau's Proteopathic Spread, Antibody Must Attack its Mid-Region. AAT-AD/PD Focus Meeting 2018 - Advances in Alzheimer's and Parkinson's Therapies. Alzforum, 2020. Disponível em: <<https://bit.ly/3fAtXlz>>. Acesso em: 14/06/2020.
- [131] ALAM, R. et al. PRECLINICAL CHARACTERIZATION OF AN ANTIBODY [LY3303560] TARGETING AGGREGATED TAU. *Alzheimer's & Dementia*, v. 13, n. 7, p. P592–P593, jul. 2017. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.07.227.
- [132] BOXER, A. L. et al. Safety of the tau-directed monoclonal antibody BIIB092 in progressive supranuclear palsy: a randomised, placebo-controlled, multiple ascending dose phase 1b trial. *The Lancet Neurology*, v. 18, n. 6, p. 549–558, jun. 2019. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30139-5.

- [133] DEVOS, S. L. et al. Tau reduction prevents neuronal loss and reverses pathological tau deposition and seeding in mice with tauopathy. *Science Translational Medicine*, v. 9, n. 374, p. eaag0481, 25 jan. 2017. DOI: 10.1126/scitranslmed.aag0481.
- [134] GAUTHIER, S. et al. Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 388, n. 10062, p. 2873–2884, dez. 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31275-2.
- [135] WILCOCK, G. K. et al. Potential of Low Dose Leuco-Methylthioninium-Bis(Hydromethanesulphonate) (LMTM) Monotherapy for Treatment of Mild Alzheimer's Disease: Cohort Analysis as Modified Primary Outcome in a Phase III Clinical Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 61, n. 1, p. 435–457, 28 nov. 2017. DOI: 10.3233/JAD-170560.
- [136] TSAI, R. M. et al. Reactions to Multiple Ascending Doses of the Microtubule Stabilizer TPI-287 in Patients With Alzheimer Disease, Progressive Supranuclear Palsy, and Corticobasal Syndrome. *JAMA Neurology*, v. 77, n. 2, p. 215, 1 fev. 2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.3812.
- [137] GROVE, R. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 16-Week Study of the H3 Receptor Antagonist, GSK239512 as a Monotherapy in Subjects with Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, v. 11, n. 1, p. 47–58, 31 jan. 2014. DOI: 10.2174/1567205010666131212110148.
- [138] GAULT, L. M. et al. ABT-126 monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's dementia: randomized double-blind, placebo and active controlled adaptive trial and open-label extension. *Alzheimer's Research & Therapy*, v. 8, n. 1, 18 out. 2016. DOI: 10.1186/s13195-016-0210-1.
- [139] PRICKAERTS, J. et al. EVP-6124, a novel and selective  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, improves memory performance by potentiating the acetylcholine response of  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, v. 62, n. 2, p. 1099–1110, fev. 2012. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.10.024.
- [140] FRÖLICH, L. et al. 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*, v. 24, n. 2, p. 363–374, 11 abr. 2011. DOI: 10.3233/JAD-2011-101554.
- [141] SCHNEIDER, L. S. et al. Low-dose ladostigil for mild cognitive impairment. *Neurology*, v. 93, n. 15, p. 1474–1484, 6 set. 2019. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008239.
- [142] KUBO, M. et al. Histamine H3 Receptor Antagonists for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 48, n. 3, p. 667–671, 1 out. 2015. DOI: 10.3233/JAD-150393.
- [143] MANCUSO, R. et al. CSF1R inhibitor JNJ-40346527 attenuates microglial proliferation and neurodegeneration in P301S mice. *Brain*, v. 142, n. 10, p. 3243–3264, 26 ago. 2019. DOI: 10.1093/brain/awz241.
- [144] WEBSTER, S. J. et al. Closed Head Injury in an Age-Related Alzheimer Mouse Model Leads to an Altered Neuroinflammatory Response and Persistent Cognitive Impairment. *Journal of Neuroscience*, v. 35, n. 16, p. 6554–6569, 22 abr. 2015. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0291-15.2015.
- [145] CAVANAGH, C. et al. Inhibiting tumor necrosis factor- $\alpha$  before amyloidosis prevents synaptic deficits in an Alzheimer's disease model. *Neurobiology of Aging*, v. 47, p. 41–49, nov. 2016. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.009.
- [146] MANSOUR, R. M. et al. Montelukast attenuates rotenone-induced microglial activation/p38 MAPK expression in rats: Possible role of its antioxidant, anti-inflammatory and antiapoptotic effects. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v. 358, p. 76–85, nov. 2018. DOI: 10.1016/j.taap.2018.09.012.
- [147] VX-475
- [148] GHOSH, A. et al. Cysteinyl Leukotrienes and Their Receptors: Emerging Therapeutic Targets in Central Nervous System Disorders. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, v. 22, n. 12, p. 943–951, 19 ago. 2016. DOI: 10.1111/cns.12596.
- [149] CASS, S. P. Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Current Sports Medicine Reports*, v. 16, n. 1, p. 19–22, 2017. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000332.

- [150] SLEIMAN, S. F. et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body  $\beta$ -hydroxybutyrate. *eLife*, v. 5, 2 jun. 2016. DOI: 10.7554/eLife.15092.
- [151] TAPIA-ARANCIBIA, L. et al. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Research Reviews*, v. 59, n. 1, p. 201–220, nov. 2008. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.07.007.
- [152] BREDESEN, D. et al. Reversal of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Aging*, v. 8, n. 6, p. 1250–1258, 12 jun. 2016. DOI: 10.18632/aging.100981.
- [153] NGANDU, T. et al. A 2-year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomized controlled trial. *The Lancet*, v. 385, n. 9984, p. 2255–2263, jun. 2015. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
- [154] KIVIPELTO, M.; MANGIALASCHE, F.; NGANDU, T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, v. 14, n. 11, p. 653–666, 5 out. 2018. DOI: 10.1038/s41582-018-0070-3.
- [155] ALZHEIMER, A. über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, v. 4, n. 1, p. 356–385, dez. 1911. DOI: 10.1007/BF02866241.
- [156] BENNETT, D. A. et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, v. 66, n. 12, p. 1837–1844, 26 jun. 2006. DOI: 10.1212/01.wnl.0000219668.47116.e6.
- [157] GROTHE, M. J. et al. In vivo staging of regional amyloid deposition. *Neurology*, v. 89, n. 20, p. 2031–2038, 18 out. 2017. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004643.
- [158] GIUFFRIDA, M. L. et al. Amyloid Monomers Are Neuroprotective. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 34, p. 10582–10587, 26 ago. 2009. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1736-09.2009.
- [159] LLORENS, F. et al. YKL-40 in the brain and cerebrospinal fluid of neurodegenerative dementias. *Molecular Neurodegeneration*, v. 12, n. 1, 10 nov. 2017. DOI: 10.1186/s13024-017-0226-4.



---

Data e assinatura do aluno(a)



---

26/06/2020

Data e assinatura do orientador(a)