

UNIVERSIDADE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Diego Henrique Matilla Soares

**Estresse oxidativo na fisiopatologia da Doença de Alzheimer e perspectivas
futuras na terapia**

São Paulo
2023

UNIVERSIDADE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Diego Henrique Matilla Soares

**Estresse oxidativo na fisiopatologia da Doença de Alzheimer e perspectivas
futuras na terapia**

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

Orientadora: Profa. Dra. Tania
Marcourakis

São Paulo
2023

SUMÁRIO

RESUMO.....	4
LISTA DE ABREVIATURAS.....	5
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	6
1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO.....	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
4.1 Aspectos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer e o estresse oxidativo.....	11
4.1.1 Estresse Oxidativo	11
4.1.2 Hipóteses da cascata amiloide e da proteína tau	12
4.1.3 Hipótese metálica e ferroptose	15
4.1.4 Hipótese inflamatória	19
4.1.5 Hipótese vascular	20
4.1.6 Hipótese do diabetes tipo 3	20
4.2 Perspectivas no tratamento da Doença de Alzheimer.....	21
4.2.1 Tratamentos aprovados	21
4.2.2 Perspectivas no tratamento farmacológico	23
4.2.2.1 A hipótese amiloide como alvo	23
4.2.2.2 A hipótese tau como alvo.....	24
4.2.2.3 O estresse oxidativo como alvo.....	25
4.2.2.4 A mitocôndria como alvo.....	26
4.2.2.5 Íons metálicos como alvo	26
4.2.2.6 A neuroinflamação como alvo.....	27
4.2.2.7 A hipótese da diabetes tipo 3 como alvo	28
4.2.2.8 Outras abordagens farmacológicas.....	29
4.2.3 Alternativas não farmacológicas	30
5. CONCLUSÃO.....	31
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA), descrita pela primeira vez em 1906, é a principal causa de demência em idosos, e sua prevalência aumenta conforme maior for a idade, acometendo cerca de 1 a cada 4 idosos com idade superior a 85 anos. Seus sintomas clínicos envolvem distúrbios cognitivos, desorientação espacial, delírios e comportamento imprevisível. Em achados histopatológicos de cérebros acometidos pela doença, foram observados uma atrofia cerebral e aglomerados proteicos anômalos, denominados de placas senis e emaranhados neurofibrilares, que embasaram duas das principais hipóteses para as bases moleculares da DA, a hipótese da cascata amiloide e a hipótese da proteína tau. A hipótese da cascata amiloide propõe que, a partir da clivagem da proteína precursora do amiloide (APP), uma proteína transmembrana, por determinadas secretases, ocorre a formação do peptídeo β -amiloide (β A), que se acumula em oligômeros e posteriormente em placas senis. Já a hipótese da proteína tau sugere o mecanismo para a formação dos emaranhados neurofibrilares, e que seria por um mecanismo de hiperfosforilação da proteína tau, de forma que essa proteína hiperfosforilada se acumule e resulte no achado histopatológico da doença. Apesar de serem as hipóteses mais bem difundidas, a maioria dos medicamentos atualmente aprovados para a DA, não têm como alvo estas hipóteses, e sim na hipótese colinérgica, que foi a primeira proposta para a doença, se baseando em pesquisas que indicaram um comprometimento dessa função da DA. Esses medicamentos são a donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina, e seu uso não gera uma interrupção no desenvolvimento da doença, tendo como foco apenas os sintomas. Dessa forma, outras hipóteses que justifiquem o desenvolvimento da DA, para atuar como possíveis novas opções terapêuticas, foram estudadas, e dentre elas, foi possível observar que, na DA, são encontradas concentrações alteradas de metais, principalmente ferro, cobre e zinco, um estado neuroinflamatório, que leva à perda neuronal, uma angiogênese anormal, e uma disfunção de insulina e do fator semelhante a insulina tipo 1 (IGF-1). O estresse oxidativo, ocasionado em situações quando a concentração de espécies radiculares está aumentada, se relaciona com as principais hipóteses acerca da DA, culminando efeitos como disfunção mitocondrial, peroxidação lipídica, ferroptose e disfunção sináptica. Visando um tratamento efetivo para a DA, estudos com moléculas com ação nas mais diversas hipóteses vêm sendo executados. Tendo a cascata amiloide como alvo, as abordagens podem ser desde a inibição da formação do β A até o aumento da depuração deste composto, o que se aplica da mesma forma para a hipótese da proteína tau, onde a formação da tau hiperfosforilada pode ser impedida ou ter sua depuração aumentada. Compostos antioxidantes, quelantes de metais, anti-TNF, insulina e até o uso de células-tronco e da nanotecnologia representam alguns dos estudos para o tratamento da DA. Apesar da grande variedade de possíveis alvos para a DA, até o momento poucos estudos tiveram resultados clínicos significativos o suficiente para alcançar uma nova terapia aprovada e eficaz na regressão ou interrupção da progressão da DA, evidenciando que a doença precisa ser mais profundamente estudada e novos critérios precisam ser levados em consideração durante os estudos, como por exemplo, o uso de terapias multialvos, uma terapia mais individualizada, que aja na via danificada de cada paciente, e a busca por um diagnóstico precoce.

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Ácido araquidônico
APP	Proteína precursora do amiloide
β A	Peptídeo β -amiloide
BACE1	β -secretase 1
BHE	Barreira hematoencefálica
CDK5	Quinase 5 dependente de ciclina
CoQ10	Coenzima Q10
DA	Doença de Alzheimer
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ERNs	Espécies reativas de nitrogênio
EROs	Espécies reativas de oxigênio
ESCs	Células-tronco embrionárias
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
GLP-1	Peptídeo semelhante ao glucagon do tipo 1
GSK-3 β	Glicogênio sintase quinase 3 β
IDE	Enzima degradadora de insulina
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL-1 α	Interleucina-1 α
IL-1 β	Interleucina-1 β
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MSCs	Células-tronco mesenquimais
pTau	Proteína tau hiperfosforilada
RNA	Ácido ribonucleico
SNC	Sistema Nervoso Central
TGF- β	Fator de crescimento transformador β
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TNFR1	Receptor do fator de necrose tumoral 1
TNFR2	Receptor do fator de necrose tumoral 2
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Esquema das vias não amiloide e amiloide.....	12
Figura 2 - Esquema das reações de Fenton e de Haber-Weiss.....	16
Figura 3 - Diagrama das hipóteses da DA e o estresse oxidativo.....	21

1. INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa, que tem como principal fator de risco a idade e é a principal causa de demência em idosos. Enquanto numa população com idade entre 65 e 69 anos a prevalência da DA é de 1%, em uma população com idade acima de 85 anos a prevalência passa para 25%, ou seja, 1 a cada 4 destes idosos irão desenvolver DA. Com o aumento da expectativa de vida, estima-se que em 2030, a DA irá acometer 74 milhões de pessoas no mundo, valor 3 vezes maior do que os 24 milhões estimados com a doença em 2011.¹⁻³

A DA foi descrita, pela primeira vez, pelo médico psiquiatra e neuropatologista Alois Alzheimer (1864-1915) em 3 de novembro de 1906, durante uma conferência de psiquiatras na cidade de Tübingen, na Alemanha. O caso descrito pelo médico alemão se referia à paciente A.D. de 51 anos de idade, que em 1901 estava internada no Hospital de Frankfurt e o Dr. Alois documentou a progressão de uma degeneração mental, com sintomas que incluíam distúrbios cognitivos graves, desorientação espacial, delírios e comportamentos imprevisíveis. A paciente faleceu após 4 anos e meio, em abril de 1906, meses antes da conferência.^{1,4,5}

Com a autópsia do cérebro da paciente, foram percebidas lesões nunca vistas até então. Era um cérebro bastante atrófico e, a nível microscópico, com aglomerados proteicos anômalos, que depois foram nominados como placas senis e emaranhados neurofibrilares. Em 1910, Kraepelin sugeriu o termo Doença de Alzheimer ("*Alzheimer's disease*") para se referir a esta enfermidade.^{1,4,5}

Atualmente, com melhores informações sobre a doença, sabe-se que a DA possui início gradual e tem o hipocampo (importante na manutenção de memórias e na orientação espacial) como uma das primeiras regiões do cérebro afetadas pela doença. Isso faz com que os sintomas iniciais sejam declínio de memória (principalmente memórias recentes) e a desorientação espacial, que possuem piora lenta e progressiva. Com a evolução do quadro clínico, outras áreas do córtex são atingidas pela neurodegeneração e alterações de linguagem, distúrbios de planejamento e de habilidades visuais e espaciais começam a surgir.³

Clinicamente, a DA é classificada em dois subgrupos, de acordo com a idade do paciente acometido, a de início tardio e a de início precoce. A DA de início tardio surge em paciente com mais de 65 anos de idade, e é responsável por 90% dos casos. Já

a de início precoce é mais rara e ocorre antes dos 65 anos, é caracterizada por um declínio acentuado das funções cognitivas, havendo influências genéticas. Os pacientes diagnosticados com DA costumam falecer entre 6 e 12 anos após iniciado os sintomas, e, normalmente, em decorrência de complicações na imobilidade ou por acometimentos pulmonares, como embolia pulmonar e pneumonia.^{1,3}

Por ser uma doença que, no momento, só possui tratamentos paliativos, ou seja, os medicamentos já aprovados atuam apenas no retardo da progressão dos sintomas, permitindo uma melhora temporária no quadro do paciente, e, com a previsão de aumento da prevalência na população, diversos estudos têm buscado por novas terapias e/ou adjuvantes terapêuticos que visem alterar a evolução natural da doença. Para isso, entender os mecanismos fisiopatológicos que promovem a morte neuronal na Doença de Alzheimer é a base para que novas terapias sejam desenvolvidas.^{2,7}

Dentre as diversas hipóteses acerca das bases moleculares da DA, a hipótese colinérgica é a mais antiga, surgindo no início da década de 1980, e se baseia em conhecimentos prévios sobre a importância do sistema colinérgico na aprendizagem e memória, e em pesquisas que demonstraram haver um comprometimento dessa função na DA. A hipótese mais bem difundida é a da cascata amiloide, que teve sua primeira publicação na década de 1990 e propôs os eventos que poderiam levar à formação das placas senis (por meio da deposição do peptídeo β -amiloide) e dos emaranhados neurofibrilares (por meio da hiperfosforilação da proteína tau). Outras hipóteses formuladas incluem as hipóteses da disfunção glutamatérgica, a oligomérica, a do diabetes tipo 3, e por fim, a hipótese metálica.¹

A hipótese metálica surgiu após ampla discussão sobre a hipótese da cascata amiloide, por estudos que indicavam que íons metálicos endógenos, principalmente os que possuíam atividade redox, poderiam favorecer a agregação dos peptídeos β A, aumentando a sua neurotoxicidade. Além disso, estes metais geram aumento do estresse oxidativo no tecido cerebral, pela produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs) que podem reagir com RNA, DNA e lipídeos de membrana, promovendo grandes danos celulares. Dessa forma, abordagens mais amplas sugerem que a secreção e deposição de $A\beta$ não sejam unicamente a causa da doença, mas sim como uma consequência do estresse oxidativo.¹

Atualmente, os fármacos de escolha para o tratamento dos sintomas desencadeados pela DA são os anticolinesterásicos, como tacrina, rivastigmina, donepezila e galantamina, que atuam inibindo a acetilcolinesterase (enzima responsável por degradar a acetilcolina) e assim, promovendo maior capacidade da função colinérgica. Apesar de ser o tratamento de escolha, essa terapia ainda não é considerada satisfatória, pois essa classe de fármacos promove melhora em cerca de 30 a 40% dos pacientes diagnosticados com DA leve a moderada.⁶

A tacrina, aprovada em 1993, foi o primeiro fármaco anticolinesterásico introduzido no mercado para tratar a DA, porém por conta da sua hepatotoxicidade e dos seus efeitos colaterais associados à estimulação colinérgica, o medicamento deixou de ser comercializado. Os próximos fármacos que foram aprovados, ainda da mesma classe, são a donepezila, em 1996, a rivastigmina, em 2000, e a galantamina, em 2001. Apesar destes fármacos ainda manterem os eventos adversos relacionados com a função colinérgica, como náusea, diarreia, vômitos, tontura e outros, os três fármacos citados foram mais bem tolerados e ainda são utilizados na prática clínica, sendo o tratamento de escolha.^{1,4}

O primeiro fármaco aprovado para tratar a DA moderada a grave foi a memantina, que pertence à classe dos antagonistas de NMDA, e até o momento é a única representante deste grupo. Por antagonizar o receptor NMDA, a memantina visa controlar a atividade glutamatérgica, já que, na DA, o glutamato é secretado em maiores quantidades pelas células danificadas, como postula a hipótese glutamatérgica, formulada em 1980.¹

Por conta das diversas hipóteses sobre a fisiopatologia da DA que surgiram ao longo dos anos, e a principal terapia de escolha atualmente se basear na hipótese mais antiga, é fundamental compreender as bases moleculares que promovem o surgimento da doença e o desenvolvimento de novas terapias, com alvos específicos e distintos dos envolvidos na hipótese colinérgica e glutamatérgica, como por exemplo, no estresse oxidativo.

2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão narrativa que integre o que já se sabe sobre a fisiopatologia da Doença de Alzheimer, mais especificamente sobre a

relação do estresse oxidativo com o surgimento e agravamento desta enfermidade, com possíveis tratamentos e adjuvantes que poderiam atuar nesse processo oxidativo, mas também incluindo futuras perspectivas para o tratamento farmacoterapêutico da doença.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Por se tratar de uma revisão narrativa, foram definidos descritores, bases de dados, período de publicação e idioma para encontrar os artigos de interesse e que iriam compor o trabalho.

Dois descritores foram utilizados em momentos distintos deste trabalho. Primeiramente, o tema abordado teve como foco a fisiopatologia da Doença de Alzheimer e como ela se relaciona com o processo do estresse oxidativo. Já em um segundo momento, o objetivo foi evidenciar novas propostas terapêuticas para esta doença. Dessa forma, para encontrar os artigos que abordam a primeira temática do trabalho, foi utilizado um descritor, e para encontrar os que abordam a segunda temática, foi utilizado um segundo descritor.

Para definir os descritores, foi utilizada a base de dados do Google Acadêmico para procurar por artigos de tema semelhante ao deste trabalho, para então analisar as palavras chaves e selecionar as de interesse. Com isso, o primeiro descritor foi definido como “(Alzheimer) AND (oxidative stress) AND ((free radical) OR (metal)) NOT (in vitro) NOT (diabetes) NOT (in vivo) NOT (biomarker)”. Já o segundo descriptor foi “(Alzheimer) AND (treatment) AND (perspective) AND ((acetylcholine) OR (oxidative) OR (drug) OR (antioxidant) OR (amyloid)) NOT (biomarker)”.

Ambos os descritores foram aplicados em três bases de dados: PubMed (disponibilizada pela U.S. National Library of Science), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, por meio da Biblioteca Virtual em Saúde) e SciELO (Scientific Electronic Library Online).

Após a busca inicial, o primeiro descritor resultou em 2.642 artigos e o segundo descritor em 1.087. Para os dois descritores foram realizados filtros quanto ao idioma e ano de publicação, sendo selecionados apenas os artigos nas línguas inglesa e portuguesa, e publicados no período de 2017 a Jan/2023. Após essa primeira seleção, houve 829 artigos para o primeiro descritor e 532 para o segundo.

Os artigos encontrados foram submetidos a uma triagem manual por meio do aplicativo de web Rayyan, onde foi possível ler o título e o resumo dos artigos e, ao analisar se o tema do artigo estava condizente com o deste trabalho, selecionar quais seriam incluídos neste trabalho. Após essa etapa, o primeiro descritor resultou em 35 artigos e o segundo, em 92.

Em uma última análise, os artigos foram selecionados a fim de eliminar trabalhos com abordagens muito semelhantes, dando preferência para artigos mais recentes e com maior número de citações. Após todo esse processo, o primeiro descritor foi finalizado com 15 artigos e o segundo descritor com 10 artigos.

Além disso, artigos referenciados nos trabalhos selecionados também foram, eventualmente, consultados, e, para obter dados aplicáveis ao Brasil e informações recentes de medicamentos aprovados após a data da seleção dos artigos, três referências não contempladas pelos descritores foram incluídas.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Aspectos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer e o estresse oxidativo

4.1.1 Estresse Oxidativo

Espécies reativas de oxigênio (EROs), representadas principalmente por O_2 (oxigênio molecular), $OH^\bullet$ (radical hidroxila), H_2O_2 (peróxido de hidrogênio), 1O_2 (oxigênio singlete), e $O_2^{\bullet-}$ (ânion superóxido), são moléculas produzidas diariamente pelo metabolismo celular e são responsáveis por regular diversos processos fisiológicos, como defesa, proliferação e expressão gênica. O cérebro, por consumir altas concentrações de oxigênio, é suscetível a um excesso de EROs, mas possui baixa concentração de antioxidantes, a fim de evitar lesões provocadas por essas moléculas. A situação de estresse oxidativo é quando há um desbalanço entre a quantidade de pró-oxidantes e antioxidantes, levando à um aumento na concentração de EROs, o que resulta, de forma geral, em um ataque a macromoléculas (como proteínas, ácidos nucleicos e membrana fosfolipídica) e em uma estimulação de proteínas pró-apoptóticas.^{8, 9}

O aumento do estresse oxidativo em cérebros de pacientes acometidos pela DA ocorre por principalmente três motivos: desequilíbrio na homeostase de metais e o aumento da complexação com β A; ativação e superexpressão de oxidases (como NADPH e MAO-B); e, disfunção mitocondrial. As principais hipóteses discutidas atualmente acerca da DA possuem alguma relação com o estresse oxidativo.⁸

4.1.2 Hipóteses da cascata amiloide e da proteína tau

Como descrito desde o primeiro caso identificado como DA, por Alois Alzheimer, em 1901, os principais achados anatomopatológicos de um cérebro acometido pela doença é a presença de placas senis (formada por agregados de peptídeos β -amiloide) e de emaranhados neurofibrilares (constituído pela proteína tau hiperfosforilada). Com base nesses *hallmarks*, as hipóteses da cascata amiloide e da proteína tau dominaram as pesquisas acerca da etiologia da Doença de Alzheimer.^{10,}

11

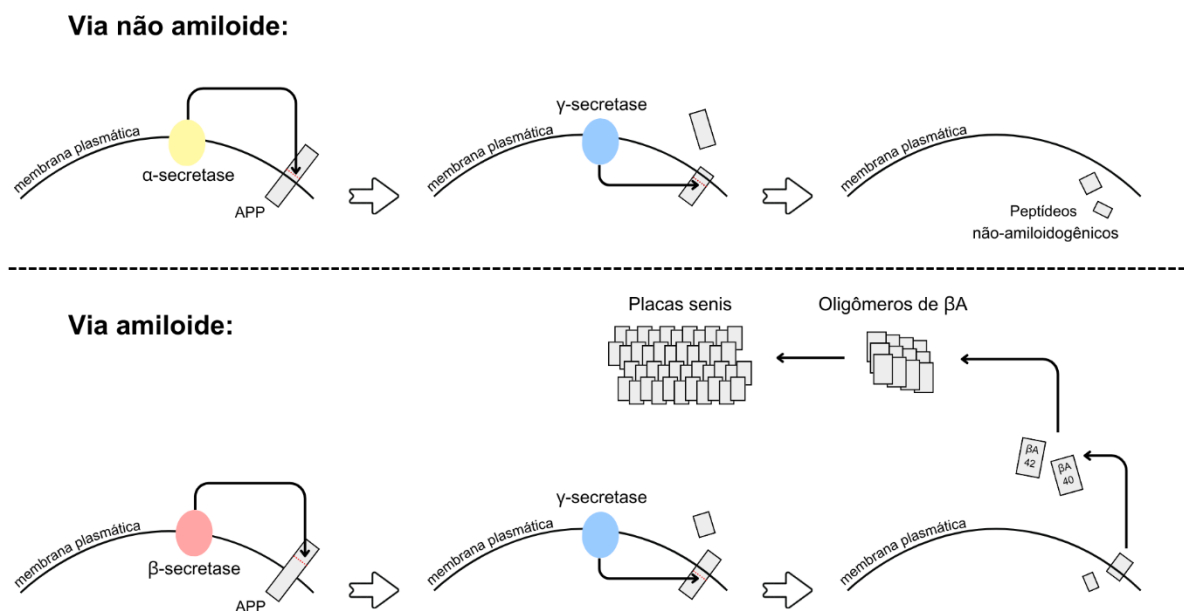
A hipótese da cascata amiloide postula que o acúmulo de β -amiloide se inicia a partir da proteína precursora do amiloide (APP), uma proteína transmembrana, com domínio intracelular e extracelular, que pode ser clivada pelas enzimas transmembranas, α -secretase, β -secretase e γ -secretase, em uma via não-amiloide ou amiloide, conforme esquematizado na **Figura 1**.^{8, 10}

Na via não-amiloide, o domínio extracelular da APP é clivado pela α -secretase, gerando um fragmento extracelular e um fragmento ligado à membrana plasmática. O fragmento ligado a membrana plasmática, por sua vez, é clivado pela γ -secretase em fragmentos pequenos que são completamente degradados. Dessa forma, gerando peptídeos não-amiloidogênicos.^{8, 10, 12}

Já na via amiloide, a β -secretase cliva o início do domínio extracelular da APP, enquanto a γ -secretase cliva o início do domínio intracelular. A porção transmembrana da APP, livre após as clivagens, possui 40 ou 42 aminoácidos, é chamada de peptídeo β -amiloide (β A_{40/42}) e é transportada para o extracelular, por meio de receptores, onde irão se agregar para formar os oligômeros de β A e posteriormente as placas senis, sendo os oligômeros de β A a forma mais citotóxica do β A e o peptídeo com 42 aminoácidos o mais prevalente nas placas senis. Em baixas concentrações, monômeros do β A desempenham um papel fisiológico na função cerebral, por conta

da sua capacidade de interação com membranas lipídicas, vesículas e receptores transmembrana, a homeostase dessa molécula é crucial na modulação da função sináptica, em contrapartida, os oligômeros de β A trazem prejuízo à função pré-sináptica.^{8, 10, 12-14}

Figura 1 – Esquema das vias não amiloide e amiloide



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

As presenilinas, PS1 e PS2, do grupo das γ -secretases, são responsáveis pela regulação da proteólise da APP e por isso, mutações nos genes dessas proteínas são fortemente relacionados com a DA de surgimento precoce, por promoverem aumento da produção de β A, bem como mutações no gene da APP.^{10, 12-14}

Apesar de a hipótese da cascata amiloide ser considerada nas últimas duas décadas como a hipótese principal para o desenvolvimento da DA, estudos recentes não sustentam completamente a hipótese como a chave central na patologia da DA, pois foi demonstrada a presença de placas contendo β A em pacientes com funções cognitivas normais e que o acúmulo deste peptídeo nem sempre se correlaciona com o declínio cognitivo. Além disso, terapias anti-amiloides não mostraram resultados consistentes e positivos, durante ensaios clínicos, em prevenir o desenvolvimento de demência associada à DA. Essas informações recentes, relacionadas à cascata amiloide, sugerem que a hipótese seja reavaliada e ampliada para que haja, principalmente, uma busca mais concreta em opções de tratamento.¹⁴⁻¹⁶

Por outro lado, diversos estudos apontam uma estreita correlação entre os emaranhados neurofibrilares, decorrentes da hiperfosforilação da proteína tau, com déficit de memória e diminuição de funções cognitivas, observado por exemplo, pela presença de um processo neurodegenerativo em taupatias onde não são observadas placas amiloides.¹⁵

A proteína tau, presente principalmente nos axônios dos neurônios, é uma fosfoproteína associada aos microtúbulos e responsável por estabilizar essa estrutura e promover um transporte intracelular adequado através dos axônios. Na DA, um dos primeiros eventos na patogênese é a hiperfosforilação da tau, causada pela ativação da proteína tau quinase e inibição da fosfatase e havendo um acúmulo de tau hiperfosforilada (pTau) antes mesmo do início da doença. Quando hiperfosforilada, a tau se desloca dos microtúbulos, fazendo com que a estrutura se desestabilize e a maquinaria do tráfego neuronal seja interrompida, e se acumula, levando à formação dos emaranhados neurofibrilares, que são compostos insolúveis. O acúmulo intracelular de pTau induz estresse de retículo endoplasmático, déficits nos processos de mitofagia, autofagia, transmissão sináptica e outros eventos, levando à uma neurodegeneração crônica.^{8, 10, 12, 13, 17}

Em um processo inicial, a formação dos peptídeos β A e da pTau ocorrem por diferentes vias e diferentes locais de propagação, porém conforme a DA é desenvolvida, ambas as moléculas passam a ser formadas em regiões neocorticais, podendo levar a interações tanto extracelulares, já que a presença de pTau já foi detectada, quanto intracelulares, uma vez que o peptídeo β A pode ser internalizado por endocitose. Uma correlação entre o peptídeo β A e da pTau é uma hipótese apoiada por diversos estudos, que postulam que, além de uma molécula influenciar na toxicidade da outra, a forma agregada de β A (seja em oligômeros ou placas) promove a formação de um microambiente favorável para a hiperfosforilação e agregação da tau, levando à progressão da DA.¹⁴

Os emaranhados neurofibrilares e a pTau são capazes de promover a formação e acúmulo de EROs, sendo os oligômeros de pTau essenciais na neurotoxicidade e capazes de bloquear o transporte de proteassoma, levando ao estresse oxidativo. As EROs, por sua vez, em uma condição patológica, interagem com proteínas quinases, como a CDK5 (quinase 5 dependente de ciclina) e GSK-3 β (glicogênio sintase quinase 3 β) e favorecem a hiperfosforilação da tau. Uma vez instaurado, o estresse oxidativo

parece favorecer o aumento da expressão da proteína APP, das presenilinas e de BACE1 (β -secretase 1), e reduzir a expressão de α -secretase, dessa forma, promovendo a via amiloide do processamento da APP e levando ao aumento da formação de peptídeos β A.⁸

A pTau diminui a atividade do complexo I da fosforilação oxidativa, na mitocôndria, o que diminui a geração de ATP e contribui para a disfunção mitocondrial e aumento da produção de EROs. O estresse oxidativo pode afetar a mitocôndria por induzir a mitofagia, um processo de degradação mitocondrial, diminuindo o potencial de membrana mitocondrial, ou por prejudicar a mitofagia, interagindo com reguladores desse processo e impedindo a remoção de mitocôndrias danificadas pelas EROs, que afetam principalmente o DNA mitocondrial.^{9, 10, 18}

Estudos mostraram que, de forma independente e sinérgica, as EROs, o β A e a pTau podem influenciar em uma disfunção sináptica. Os receptores do tipo NMDA, quando ativados, permitem o influxo de Ca^{2+} nas células pós-sinápticas, que é responsável por iniciar eventos subsequentes que se relacionam com o estabelecimento da potencialização de longo prazo, essencial no processo de aprendizado e memória. Na DA, além da diminuição esperada da função dos receptores NMDA em decorrência do aumento da idade, a depender do paciente, o β A foi demonstrado como capaz de reduzir a quantidade desses receptores nos neurônios e no tecido cerebral. A excitotoxicidade induzida pelo β A pode gerar um influxo excessivo de cálcio nos neurônios pós-sinápticos, levando à uma cascata de eventos que geram aumento na produção de ROS, fosforilação da tau, peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial, e por fim, disfunção sináptica. Dessa forma, há *feedback* cíclico entre o estresse oxidativo e o acúmulo de β A no tecido cerebral.^{8, 13,}

19

4.1.3 Hipótese metálica e ferroptose

Biometais endógenos, como cobre, ferro e zinco, são essenciais na manutenção de funções fisiológicas e da homeostase do corpo humano. Entretanto, alterações nas concentrações desses metais são associadas a um processo neurodegenerativo e podem desempenhar um papel importante na patogênese da DA.^{8, 14, 15}

Os principais mecanismos pelo qual um acúmulo de metais pode desencadear uma neurodegeneração são pelo estresse oxidativo, ativação da microglia e processo inflamatório, além de, especificamente na DA, esses íons estarem direta e indiretamente envolvidos no acúmulo de β A e pTau.^{8, 14, 15}

O ferro é o metal mais abundante no cérebro e aumentos anormais deste íon (Fe^{2+} e/ou Fe^{3+}) são frequentemente detectados em pacientes com DA, estando diretamente relacionado, em modelos com camundongos, à indução de estresse oxidativo, de vias neuroinflamatórias e apoptóticas. Em concentrações adequadas, o ferro tem importante papel em diversos processos fisiológicos, como respiração mitocondrial, síntese de DNA, transporte de oxigênio e metabolismo celular. Já em concentração elevada, e em um contexto da DA, o Fe^{3+} se liga à mRNA da APP, induzindo a sua tradução, e é capaz de inibir a α -secretase e induzir a β -secretase, promovendo maior processamento da APP pela via amiloide e gerando mais peptídeos β A. Adicionalmente, íons de ferro podem se ligar ao β A e gerar modificações que produzem EROs, resultando em estresse oxidativo. O Fe^{2+} ainda induz a hiperfosforilação da proteína tau, por ativar as enzimas CDK-5 e GSK-3 β . Apesar desses mecanismos, a relação do ferro com a DA ainda é assunto de debates. Uma meta-análise de 2011, com mais de 20 estudos incluídos, verificou que pacientes com sinais patológicos da DA, mas ainda sem sinais clínicos, não apresentavam acúmulo de ferro, sugerindo que o desbalanço na concentração deste metal ocorre simultaneamente com o declínio cognitivo.^{11, 12, 16, 20}

Conforme estudos mais recentes, um dos mecanismos que associam o acúmulo de ferro com o desenvolvimento da DA é a ferroptose, que, descoberta em 2012, consiste em um tipo de morte celular programada dependente de ferro e de peroxidação lipídica.¹¹

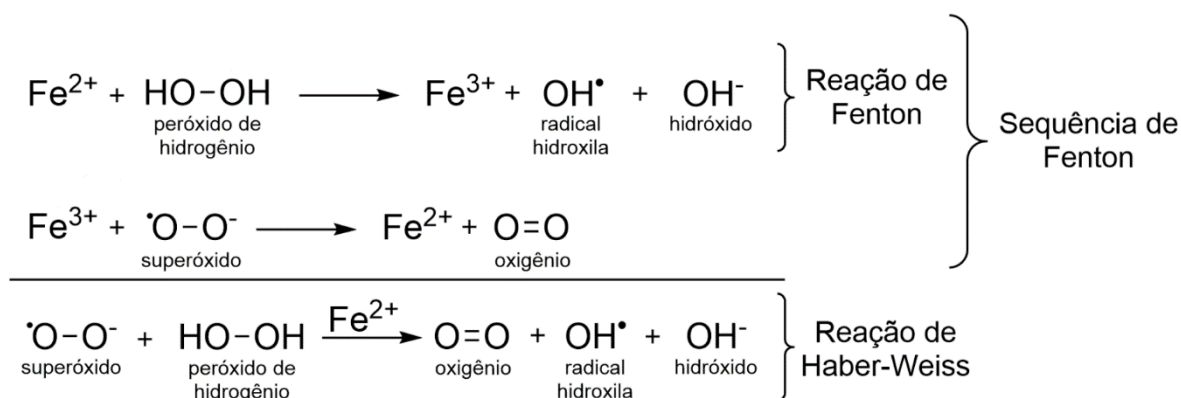
Na ferroptose, as principais alterações na morfologia celular incluem diminuição do volume mitocondrial e da densidade da membrana desta organela, condensação da cromatina, aumento do volume citoplasmático e ruptura da membrana mitocondrial externa. Esse processo é regulado por diversos processos e sinais metabólicos, como o estado redox e os metabolismos lipídico, energético e do ferro.²⁰

Na patogênese da ferroptose há dois principais fatores envolvidos, aumento de ferro livre e acúmulo de peróxidos lipídicos, compostos esses que, dentre outros

mecanismos, podem ser produzidos por uma oxidação e esterificação de ácido graxos poli-insaturados, mediadas por EROs.²⁰

O ferro pode ser considerado um agente pró-oxidante por catalisar reações que resultam na formação de ROS, como a reação de Fenton e a reação de Haber-Weiss, esquematizadas na **Figura 2**.²⁰

Figura 2 – Esquema das reações de Fenton e de Haber-Weiss



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

A Reação de Fenton consiste na conversão de H₂O₂ em uma molécula de radical OH[•] e uma OH⁻, por meio da oxidação de Fe²⁺ em Fe³⁺. O Fe³⁺, na presença do ânion O₂⁻, pode ser reduzido à Fe²⁺, resultando em oxigênio molecular. A soma destas duas reações resulta na Reação de Haber-Weiss, que ilustra que, em quantidades catalíticas de ferro, o H₂O₂ pode atuar como uma fonte imediata de radical OH[•], se houver a presença de redutores, como o ânion O₂⁻, que regenera o Fe²⁺. Espécies moleculares redutoras, presentes nas células (como ascorbato e a glutatona), que são tipicamente antioxidantes, podem reduzir o Fe³⁺ em Fe²⁺, assim como o ânion O₂⁻, e agir nessas situações como substâncias pró-oxidantes. Adicionalmente, uma interação entre o βA e íons de Fe³⁺ resulta na redução do íon para Fe²⁺, favorecendo a geração de OH[•].^{9, 20}

Na DA e em outras doenças que afetam o SNC e são associadas a concentrações elevadas de ferro, a Reação de Haber-Weiss, induzida por ferro, sustenta grande parte da patologia oxidativa. As espécies H₂O₂ e OH[•] são os dois tipos de EROs relatados como responsáveis pelo dano oxidativo precoce que ocorre na DA. O βA favorece a geração de H₂O₂, a partir de O₂, por meio de interações com Cu²⁺ e Fe³⁺, o que consequentemente, gera um aumento na produção do radical OH[•],

uma vez que as concentrações intracelulares de ferro se elevam de forma proporcional ao aumento do estresse oxidativo.^{9, 20}

Na peroxidação lipídica, os principais alvos são os ácidos graxos poli-insaturados, como os ácidos linoleico, araquidônico (AA) e docosahexaenoico. Neste processo, as EROs podem levar à formação de radicais alcóxila lipídicos ($LO^{\bullet}$) e peróxila ($LOO^{\bullet}$), ou um hidroperóxido lipídico ($LOOH$). As alterações ocasionadas na estrutura e fluidez da membrana plasmática afeta a organização e função dos dendrímeros, prejudicando sinalizações e receptores. Em relação ao AA, por exemplo, ácido graxo presente na membrana plasmática, o hidroperóxido araquidônico parece ter papel na iniciação dos processos de ferroptose e inflamação. Além da membrana plasmática, a peroxidação lipídica também pode ocorrer nas membranas mitocondriais, o que faz com que a função da organela seja alterada e o suporte energético nos locais de sinapse seja reduzido.^{13, 20, 21}

Concentração elevada de produtos da peroxidação lipídica foi encontrada em pacientes acometidos pela DA, o que sugere que esses compostos sejam adequados para se tornarem um potencial biomarcador para o diagnóstico, prognóstico e tratamento da doença. Entretanto, devido às controvérsias quanto a alguns métodos para detecção desses metabólitos, utilizá-los como biomarcadores ainda é distante da prática clínica.²¹

Íons de zinco (Zn^{2+}) são capazes de induzir uma mudança conformacional no βA , que diminui sua solubilidade e gera uma rápida aglomeração do peptídeo, formando agregados resistentes a proteases capazes de degradar esse composto, como a enzima degradadora de insulina (IDE), por exemplo. Além disso, o zinco pode atuar como um inibidor da ação da α -secretase em clivar o APP, resultando em um maior processamento da APP pelas β - e γ -secretase e maior acúmulo de βA no cérebro. O zinco também parece induzir a GSK-3 β e inibir fosfatases, promovendo maior hiperfosforilação da tau, de forma que o zinco pode se ligar ao monômero de pTau e promover alterações conformacionais que propiciam maior agregação, resultando nos oligômeros de pTau.^{12, 14-16}

Um aumento no depósito de íons de cobre (Cu^{2+}) foi detectado em pacientes com DA e, da mesma forma que o zinco, o cobre pode interagir com βA e pTau para promover a agregação destes compostos. A APP possui um sítio de ligação para o cobre e quando essa interação ocorre, o cobre é capaz de aumentar a densidade de

APP na membrana celular. Além disso, o complexo estável cobre-A β é capaz de interagir com a membrana celular e aumentar a sua permeabilidade. Concentrações elevadas de cobre também foram relacionados com a hiperfosforilação da tau e estudos com agentes quelantes de cobre em células de neuroblastoma humano diminuíram a fosforilação da tau.^{12, 16}

O papel do alumínio, um metal exógeno, no processo da DA ainda é controverso e não completamente evidenciado. Estudos em animais demonstraram que injeções de alumínio e ingestão crônica geraram efeitos neurodegenerativos que coincidem com as da DA. Além disso, existem evidências de que o íon aumenta as placas amiloides e os emaranhados neurofibrilares, resultando em insuficiência na neurotransmissão colinérgica e destruição da rede neural. Diversos mecanismos neurotóxicos induzidos pelo alumínio são conhecidos, como estresse oxidativo, desnaturação proteica, desregulação de ferro e apoptose, e, apesar desses mecanismos e de modelos sugerirem que uma neurotoxicidade por alumínio pode ser uma hipótese para o desenvolvimento da DA, não existem modelos animais que abranjam todas as características da doença.^{15, 16}

4.1.4 Hipótese inflamatória

Evidências recentes indicam que a neuroinflamação tem papel fundamental na patogênese da DA e que a perda de neurônios cerebrais em pacientes acometidos é também uma das características da doença. As principais células envolvidas no processo inflamatório, e fonte de moléculas pró-inflamatórias, são em um primeiro momento, a microglia, e posteriormente, os astrócitos. Em condições fisiológicas normais, a microglia mantém o cérebro em um estado saudável, porém com o acúmulo de β A, a ativação da microglia passa a ser potencializada e ocorre a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, como IL-1 α (interleucina-1 α), IL-1 β (interleucina-1 β), TNF- α (fator de necrose tumoral- α) e EROs. Com a ativação da microglia ocorre a ativação de células neuroimunes, como os astrócitos, e por fim há o desencadeamento de uma resposta imune inata que promove os efeitos pró-inflamatórios, responsável por aumento significativo no acúmulo de pTau e β A, e apoptose em células neuronais.^{8, 15}

4.1.5 Hipótese vascular

A hipótese vascular, proposta em 1993, propõe que uma angiogênese anormal possui implicações na patogênese da DA. Em cérebro de pacientes acometidos, como consequências da hipoperfusão cerebral e danos nos vasos sanguíneos, causados principalmente pela inflamação, é sugerido que haja um processo de neovascularização. Essa informação é apoiada por dados que evidenciam um aumento de densidade capilar na região cerebral e expressão de fatores angiogênicos, como VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), TGF- β (fator de crescimento transformador β) e TNF- α (fator de necrose tumoral α).^{15, 22}

Com o desenvolvimento das paredes dos vasos sanguíneos, ocorre um acúmulo intravascular de trombina, que ativa as células endoteliais que secretam APP, por meio de uma quinase, levando ao acúmulo de β A, que irá induzir mais dano endotelial. Dependendo do endotélio, este ciclo de eventos leva à uma perda neuronal.¹⁵

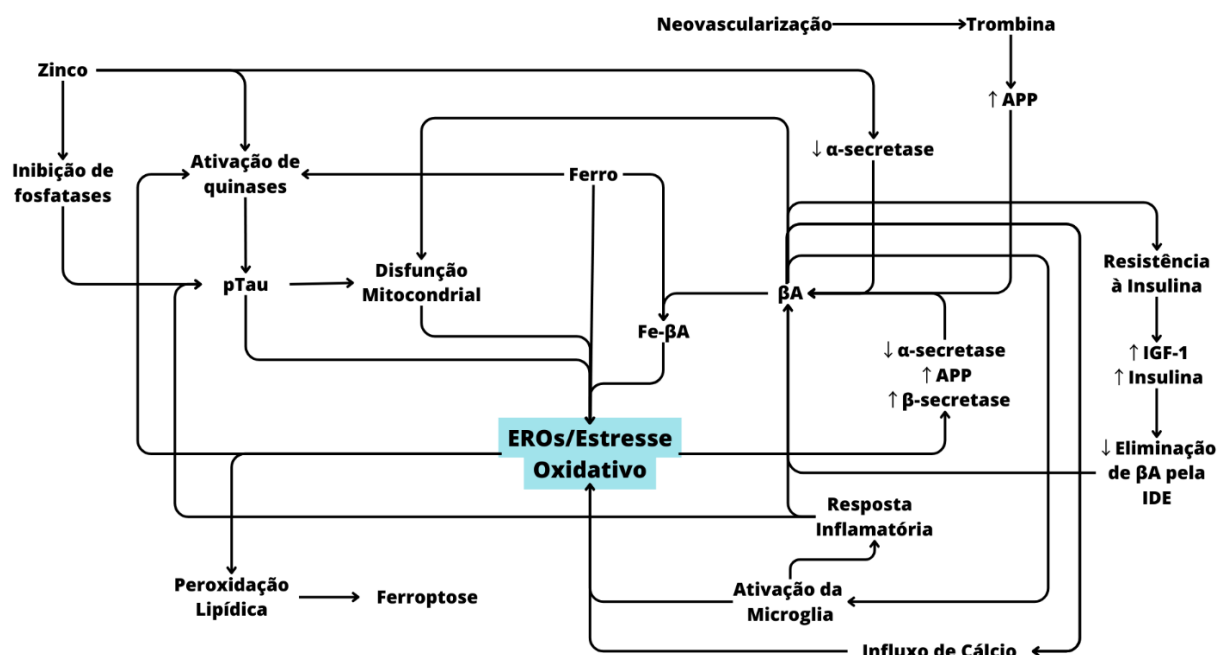
4.1.6 Hipótese do diabetes tipo 3

A insulina e IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1), em situações anormais, parecem ser outro mecanismo potencial no desenvolvimento da DA. A insulina, por um lado, estimula a liberação de peptídeos β A de neurônios, mas por outro, promove o acúmulo extraneuronal, por competir com enzimas degradadoras de insulina, resultando em um aumento de A β no cérebro. O IGF-1, por sua vez, é capaz de reduzir a concentração de A β no cérebro, mas aumentar a concentração plasmática de A β ligada às proteínas plasmáticas.¹⁵

Inicialmente, altas concentrações de A β bloqueiam a interação do IGF-1 aos seus receptores, em regiões da barreira hematoencefálica, induzindo uma resistência a esse hormônio e consequente redução na depuração de β A e acúmulo no cérebro. O acúmulo de β A no cérebro, impede a interação da insulina com o seu receptor, levando também à uma resistência à insulina. Como mecanismos compensatórios à essa resistência, há aumento das concentrações de insulina e de IGF-1, buscando manter as funções das suas células-alvos. Entretanto, concentrações elevadas de insulina diminuem a capacidade da IDE em eliminar o β A, culminando em um acúmulo desse peptídeo e à ativação de um ciclo autoperpetuador.¹⁵

Na **Figura 3** encontra-se um diagrama que relaciona, de forma sintetizada, os principais mecanismos das hipóteses da DA e como estes se relacionam com o surgimento de EROs e a instalação do estresse oxidativo.

Figura 3 – Diagrama das hipóteses da DA e o estresse oxidativo



Fonte: elaborado pelo autor (2023).

4.2 Perspectivas no tratamento da Doença de Alzheimer

4.2.1 Tratamentos aprovados

Apesar de ser uma doença que acomete cada vez mais pacientes, até o momento apenas 7 fármacos foram aprovados pelo FDA (*US Food and Drug Administration*) e nenhum é efetivo na reversão ou desaceleração da progressão da doença. Os 7 fármacos aprovados, por ordem cronológica de aprovação, são: tacrina, donepezila, rivastigmina, galantamina, memantina, aducanumabe e lecanemabe.²³⁻²⁵

A tacrina, aprovada pelo FDA em 1993, foi o primeiro medicamento aprovada para o tratamento da DA e é um inibidor da acetilcolinesterase, promovendo aumento de acetilcolina em diversas regiões do cérebro. Seu uso promove um efeito paliativo em pacientes com demência leve a moderada, porém não é capaz de alterar o curso da neurodegeneração. Por conta das suas diversas reações adversas, como náusea,

vômito, perda de apetite e até mesmo citotoxicidade hepática, seu uso foi descontinuado em 2013.²³

A próxima molécula aprovada pelo FDA, em 1996, foi a donepezila, também um inibidor da acetilcolinesterase, mas que ainda atua em níveis molecular e celular na patogênese da DA, diminuindo a concentração de moléculas pró-inflamatórias e efeitos gerados pelo estresse oxidativo, e por meio da inibição do aumento da concentração intracelular de cálcio, mediada pelo receptor NMDA, a donepezila também reduz a excitotoxicidade induzida pelo glutamato. Apesar do uso da donepezila melhorar a função cognitiva e possuir boa tolerância pelos pacientes, com reações adversas leves, em nenhuma dose estudada, a donepezila foi capaz interromper a evolução da DA.^{23, 24, 26}

A rivastigmina, aprovada pelo FDA em 2000 para demência leve a moderada causada pela doenças de Alzheimer ou Parkinson, também atua inibindo a acetilcolinesterase, mas adicionalmente a butirilcolinesterase. Além de formulações orais, a rivastigmina está disponível em adesivos transdérmicos, o que é uma opção interessante principalmente para pacientes com deglutição prejudicada por decorrência da evolução da doença. Entretanto, por conta dos seus efeitos adversos, como dor de estômago, perda de peso e náuseas, pacientes em uso da rivastigmina não são totalmente aderentes ao tratamento.^{23, 24}

Em 2001 foi aprovada pelo FDA a 4ª molécula para o tratamento da DA, a galantamina, também um inibidor da acetilcolinesterase, mas que ainda estimula a ação da acetilcolina nos receptores nicotínicos. Apesar da galantamina não ser isenta de reações adversas e apresentar algumas relacionadas ao trato gastrointestinal, essa molécula tem capacidade de atuar a nível do sistema nervoso central tendo pouca atividade no sistema periférico, apresentando boa tolerabilidade. O tratamento com galantamina mostrou-se capaz de controlar sintomas comportamentais, melhorar funções cognitivas e o desempenho em atividades diárias, e por isso, se constitui como o fármaco de escolha para o tratamento da DA.^{23, 24}

No ano de 2003 houve a aprovação pelo FDA da primeira molécula para DA que não atuasse no sistema colinérgico e a primeira indicada para o tratamento da doença moderada a grave, a memantina, que atua como um antagonista do receptor NMDA, bloqueando os efeitos do glutamato patologicamente elevados, que podem levar à disfunção neuronal. A memantina possui como reações adversas tontura, dor

de cabeça, confusão, diarreia e outras, uma formulação da memantina em combinação com donepezila é aprovada pelo FDA e parece prevenir efeitos tóxicos associados ao excesso de glutamato. Entretanto, na literatura não há um consenso acerca da eficácia e custo-efetividade da memantina sozinha contra a formulação de memantina e donepezila.^{23, 24}

A próxima aprovação pelo FDA veio quase duas décadas depois, em 2021, com o aducanumabe, um anticorpo monoclonal específico para peptídeos e oligômeros de β -amiloide, visando a eliminação das placas senis e retardando a progressão da DA. Estudos mostraram reduções significativas na deposição de placas amiloides. Entretanto os principais efeitos adversos relatados foram edema ou deposição de hemossiderina, que apesar de ter sido assintomático e resolvido na maioria dos pacientes do estudo, fez com que o EMA (*European Medicines Agency*) retirasse a autorização de comercialização, apontando que os dados fornecidos não seriam suficientes para um parecer positivo em relação à eficácia do produto. Uma emenda do FDA indicou que o tratamento com o aducanumabe é limitado para casos com comprometimento cognitivo leve relacionado à DA e o paciente deve realizar ressonância magnética cerebral antes de iniciar o tratamento, e repetir após 7 e 12 meses, para verificar a presença de edema cerebral e micro-hemorragias.²³

Mais recentemente, em janeiro de 2023 o FDA concedeu aprovação acelerada, e em julho do mesmo ano, aprovação completa ao lecanemabe, também um anticorpo monoclonal direcionado para formas solúveis e insolúveis do peptídeo β -amiloide. O tratamento é recomendado em paciente com leve comprometimento de funções cognitivas e leve demência, além da confirmação da presença de placas β -amiloide.^{25, 27}

Atualmente, no Brasil, apenas a donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina são comercializadas como tratamento da Doença de Alzheimer, havendo também formulações contendo memantina e donepezila juntas.²⁸

4.2.2 Perspectivas no tratamento farmacológico

4.2.2.1 A hipótese amiloide como alvo

Visando reduzir a deposição de placas senis, diversas abordagens envolvendo a hipótese amiloide podem ser traçadas, desde a formação dos peptídeos β A até o amento da sua depuração.²³

Para impedir a formação do peptídeo β A, o uso de inibidores da γ -secretase e β -secretase podem ser planejados, entretanto, inibidores da γ -secretase, como semagacestate, avagacestate e tarenflurbil, vem falhando em testes, seja por não apresentarem a melhora esperada ou por conta dos seus efeitos adversos, enquanto os inibidores da β -secretase, como lanabecestate, verubecestate, atabecestate, elenbecestate e umibecestate, apesar de terem os mesmos problemas de falta de eficácia ou efeitos adversos, todos os tratamentos reduziram a concentração de β A no líquido cefalorraquidiano (LCR), apesar de não ter culminado em melhora cognitiva. O uso de moduladores da α -secretase, que ativam essa enzima e estimulam a via não-amiloide, pode ser uma abordagem contra a DA. De acordo com a literatura, a ativação da α -secretase é mediada pela sinalização do receptor de GABA, e por isso, moléculas que modulam o receptor de GABA, como o etazolato, estão sendo estudadas.²³

Moléculas que inibem ou reverterem a agregação dos peptídeos β A, por apresentarem sequência peptídica semelhante à porção hidrofóbica do β A, substituindo-o gradualmente, estão sob investigação.²³

Outra abordagem envolve a imunoterapia ativa, que se baseia na administração de peptídeos β A inteiros ou fragmentos, que desenvolvem uma resposta imune no paciente e promovem a criação de anticorpos contra esses peptídeos, ou a imunoterapia passiva, que envolve a inoculação de anticorpos monoclonais ou policlonais com ação contra os peptídeos β A.^{23, 29}

4.2.2.2 A hipótese tau como alvo

Tendo a proteína tau como alvo no manejo da DA, um mecanismo a ser explorado e que é proposto como uma possível abordagem farmacológica, é o uso de inibidores da hiperfosforilação da tau, uma vez que há diversas quinases responsáveis pela hiperfosforilação desta proteína. Um dos possíveis alvos farmacológicos para este caso seria a GSK-3 β , que possui como um dos inibidores mais estudados o cloreto de lítio, que apesar de promover redução na hiperfosforilação da tau em estudo

com camundongos transgênicos, não promoveu o mesmo efeito em pacientes com DA.²³

Outra possível abordagem é o uso de inibidores da agregação da pTau, onde o azul de metileno foi proposto como uma molécula com tal ação, e que apesar de resultados positivos em camundongos transgênicos, em dois ensaios clínicos de fase 3 com pacientes com DA leve a moderada nenhuma melhora no comprometimento cognitivo foi observada.²³

Por fim, uma outra abordagem é a indução da depuração da pTau, por meio da imunoterapia. Diferentes estudos mostraram que epítomos da pTau podem induzir uma resposta imunológica que aumenta a depuração da proteína tau, podendo ser essa indução via imunoterapia ativa ou passiva. Diversas moléculas deste grupo estão sendo estudadas e em fases de ensaio, e um dos estudos inclui uma vacina anti-tau, a AADvac-1, que atua como imunoterapia ativa e demonstrou resultados positivos e seguros, com produção de anticorpos anti-tau de alta afinidade, redução de pTau no LCR e desaceleração do declínio cognitivo.^{23, 29}

4.2.2.3 O estresse oxidativo como alvo

Tendo em vista o controle do estresse oxidativo, a principal abordagem seria o uso de antioxidantes, que podem tanto inibir a formação de radicais livres, quanto reparar o dano já causado pelas EROs.³⁰

No corpo humano, há dois tipos de sistemas de antioxidantes, o enzimático (endógeno) e não-enzimático (exógeno). O sistema antioxidante enzimático é constituído por enzimas endógenas que são capazes de doar um elétron ao radical livre, desconfigurando essa molécula como radical livre e prevenindo o dano celular. Como exemplo de sistemas antioxidantes endógenos há o sistema da superóxido dismutase, a enzima catalase, e por fim, o sistema da glutatona. Já o sistema antioxidante não enzimático é constituído por todos os compostos como vitaminas, fitoquímicos e minerais, que podem ser ingeridos através da dieta.³⁰

Uma dieta rica em vitaminas é um fator importante como complemento no tratamento das doenças neurodegenerativas, uma vez que esses compostos possuem forte ação na redução do estresse oxidativo, dos processos inflamatórios e da perda neuronal.³⁰

4.2.2.4 A mitocôndria como alvo

Uma vez que um dano mitocondrial é apresentado por pacientes em estágios iniciais da DA, moléculas que tenham como alvo a mitocôndria passaram a ser consideradas como uma potencial abordagem no tratamento, com a possibilidade de atrasar ou impedir o avanço da doença. Essas moléculas são planejadas para penetrar a célula e direcionar o tratamento diretamente à mitocôndria, reduzindo as EROs e a disfunção mitocondrial, e dessa forma, prevenindo o processo neurodegenerativo.³¹

Um dos exemplos de moléculas estudadas que tem a mitocôndria como alvo é o mesilato de mitoquinona, ou MitoQ, que foi planejado para proteger membrana mitocondrial dos danos causados pelo estresse oxidativo e peroxidação lipídica. O MitoQ possui como principal componente antioxidante a ubiquinona, na mesma forma que está presente na CoQ10 (Coenzima Q10), um co-fator mitocondrial que atua como um potente antioxidante e bloqueia a apoptose. Em modelos de camundongo transgênico, o MitoQ diminuiu a neurotoxicidade induzida pelo β A, evitou o aumento na produção de EROs e preveniu um declínio cognitivo.^{32,33}

Além da interface entre a mitocôndria e o estresse oxidativo, outro processo que vem sendo alvo de estudos é a biogênese mitocondrial, processo pelo qual a célula aumenta sua massa mitocondrial, e que parece estar anormal na DA. Moléculas em estudo e com possíveis ações benéficas na AD em um contexto da biogênese mitocondrial são o resveratrol e a metformina.³²

4.2.2.5 Íons metálicos como alvo

Buscando restaurar a homeostase dos metais no cérebro de pacientes com DA, uma abordagem terapêutica que vêm sendo objetivo de estudos é o uso de agentes quelantes, com foco principalmente no cobre, ferro e zinco.³⁴

Algumas das terapias quelantes atualmente disponíveis incluem: a deferoxamina, deferasirox e deferiprona, que são quelantes de ferro e aprovadas, em geral, para β -talassemia, hemocromatose e acúmulo de ferro; a trientina e penicilamina, quelantes de cobre e indicados para Doença de Wilson; e o EDTA, que

pode quelar zinco, magnésio, ferro, manganês e cálcio, e por isso pode ser utilizado em diversas condições patológicas.^{23, 34}

Além das moléculas já aprovadas, outros agentes quelantes estão sendo avaliados quanto a sua eficácia na DA, entretanto, até o momento ainda há falta de informações relevantes e conclusões robustas acerca do uso de quelantes na DA. É necessária uma investigação mais profunda, levando em conta possíveis necessidades de alterações moleculares e até mesmo a complexação com nanopartículas, que fariam a entrega direta do quelante ao cérebro. Além disso, uma limitação da terapia quelante são seus efeitos adversos, uma vez que podem causar redistribuição de metais tóxicos, perda de metais essenciais, não remoção de metais de um específico local intracelular e efeitos pró-oxidantes, e que, apesar de serem intensificados em casos de doenças de acúmulo de metais, são igualmente destrutivos em doenças neurodegenerativas, como a DA.³⁴

4.2.2.6 A neuroinflamação como alvo

Recentemente algumas terapias anti-TNF, aprovadas no tratamento de doenças autoimunes e inflamatórias, passaram a ser estudadas em doenças neurodegenerativas, como a DA. Essa terapia se baseia no uso de anticorpos monoclonais contra o TNF e algumas das moléculas estudadas na DA foram o infliximabe e etanercepte, que apesar de resultados satisfatórios em camundongos ou em um paciente isolado, não tiveram o resultado esperado ao extrapolar os estudos, fazendo com que as terapias anti-TNF fossem consideradas desvantajosas em doenças neurológicas.³³

Outra possível abordagem seria a modulação dos dois principais tipos de receptores de TNF, o TNFR1 (Receptor do fator de necrose tumoral 1) e TNFR2 (Receptor do fator de necrose tumoral 2), de forma que, em estudos iniciais, o bloqueio do TNFR1 parece reduzir as placas β A, e a estimulação do TNFR2, que potencializa ações neuroprotetoras, parece proteger contra morte celular neuronal induzida pelo estresse oxidativo.³³

4.2.2.7 A hipótese da diabetes tipo 3 como alvo

Visando um manejo da DA que tenha como foco a hipótese da diabetes tipo 3, alguns antidiabéticos estão sendo estudados para se verificar uma possível neuroproteção em pacientes com DA.³⁵

Estudos envolvendo a administração de insulina em pacientes com DA demonstraram que a hiperinsulinemia sem hiperglicemia aumenta a memória em adultos com DA, entretanto, uma administração sistêmica de insulina se associa à um risco aumentado de hipoglicemia, e consequente redução da penetração de glicose no SNC. Com isso, uma formulação de insulina com administração intranasal foi testada e provou-se eficaz em atingir diretamente a região cerebral, ultrapassando a BHE. Alguns estudos realizados com essa via de administração indicam que, em pacientes com DA precoce, a insulina facilitou a recuperação da memória verbal, melhorou a atenção e o estado de cognição.³⁵

Uma classe de antidiabéticos que está sendo alvo de estudos na DA são os agonistas do receptor de peptídeo semelhante ao glucagon do tipo 1 (GLP-1), como a liraglutida. Além de presentes nas células β pancreáticas, que respondem ao GLP-1 para liberação de insulina, os receptores de GLP-1 se encontram no SNC, e nesse contexto, a ativação desses receptores parece gerar efeitos favoráveis de neuroproteção e proteção contra apoptose. Em estudos com ratos transgênicos, a liraglutida, além de prevenir o comprometimento da memória e a perda neuronal, reduziu a placa amiloide em 40 a 50%, a resposta inflamatória e a hiperfosforilação da tau. Entretanto, um ensaio clínico piloto com pacientes com DA indicou que o tratamento por 6 meses com a liraglutida foi capaz de prevenir o declínio do metabolismo da glicose cerebral, mas nenhuma alteração cognitiva foi observada em relação ao placebo.³⁵

O uso de outros antidiabéticos na DA, como metformina e pioglitazona, também foram alvo de estudos, porém seus resultados até o momento são controversos ou não apresentaram diferenças significativas quando comparados ao grupo placebo.³⁵

4.2.2.8 Outras abordagens farmacológicas

Uma linha de pesquisa com aplicação na DA, especialmente em fase inicial no diagnóstico, é a nanotecnologia, que se baseia na formação de um complexo entre uma nanoestrutura, que pode ser orgânica ou inorgânica, e a molécula ativa. Esse complexo é capaz de se direcionar para um sítio específico, como no caso, através da BHE e fazer a liberação da molécula ativa diretamente no cérebro. Por conta disso, o uso das nanoestruturas evita o uso de altas doses e consequentemente evita o surgimento de efeitos tóxicos.³³

Dentre as nanoestruturas orgânicas há os nanotubos de carbono, que podem apresentar um ou mais compartimentos, os lipossomas, que apresentam uma baixa toxicidade e são não-imunogênicos, porém possuem alto custo e baixa estabilidade, e as nanopartículas poliméricas. Alguns compostos fitoquímicos, como curcumina e resveratrol, e até mesmo fármacos já aprovados para DA, foram utilizados em estudos com essas estruturas nanométricas e o resultado foi um aumento na penetração pela BHE e consequentemente melhora na eficácia e menos efeitos adversos.³³

Já as nanopartículas inorgânicas passaram a ter seu uso aumentado nos últimos anos devido à sua fácil síntese, tamanho controlável e baixa citotoxicidade, e dentre elas, as nanopartículas de ouro têm sido de interesse após estudos apontarem que elas podem ser utilizadas para dissolver agregados de β A.³³

Por conta da capacidade limitada da regeneração do sistema nervoso, uma outra estratégia que parece promissora em distúrbios neurodegenerativos, como a DA, é a terapia baseada em células, onde diversos tipos de células-tronco, como células-tronco embrionárias (ESCs) e células-tronco mesenquimais (MSCs) estão sendo utilizadas em estudos para o tratamento da DA.³³

As ESCs, derivadas da massa celular interna de blastócitos, apesar de serem células pluripotentes que podem se diferenciar em diversos tipos de neurônios, porém induzir um processo de tumorigênese. As MSCs podem ser obtidas de tecido adiposo, medula óssea, fígado, cordão umbilical, placenta e outros. O uso de MSCs em testes é restrito pois a idade do doador e o tempo de cultura podem afetar negativamente a capacidade de diferenciação e proliferação, entretanto, alguns estudos de fase 1 mostraram que a abordagem é eficaz e segura a longo prazo.³³

4.2.3 Alternativas não farmacológicas

Por se tratar de uma doença de etiologia multifatorial, com diversos fatores de risco variáveis, estratégias não farmacológicas estão sendo investigadas como preventivas para mitigar ou interromper a progressão da DA. Dentre essas estratégias, estilo de vida saudável, atividade física, dieta mediterrânea e padrões de sono adequados, vem mostrando resultados promissores em um aspecto preventivo.²³

A atividade física moderada não apenas diminui a incidência da DA, como também melhora a função e habilidades cognitivas. Dessa forma, a atividade física tem um efeito protetor em idosos e pacientes com DA, uma vez que elas aumentam a neuroplasticidade. Vários estudos ainda demonstraram que a atividade física representa uma alternativa terapêutica, com capacidade de inibir a atividade da BACE1, aumentar a depuração de β A, aumentar atividade da γ -secretase e reduzir a hiperfosforilação da tau. Além disso, o exercício físico possui potencial efeito anti-inflamatório e é capaz de melhorar a tolerância à insulina e o metabolismo da glicose.²³

Em relação à dieta, a dieta mediterrânea oferece uma grande variedade de nutrientes com propriedades neuroprotetoras e antioxidantes, dessa forma, preservam a capacidade cognitiva e atuam nos principais fatores de risco associados à DA. Entre os alimentos dessa dieta, encontra-se os ricos em vitamina C (como frutas cítricas) e vitamina E (como nozes, cereais e gema de ovo), que possuem propriedades antioxidantes e demonstraram reduzir o acúmulo de β A e promover melhora na capacidade cognitiva. Os alimentos ricos em vitamina B, reduzem a atrofia cerebral, e peixes ricos em ácidos graxos ômega-3, reduzem o declínio cognitivo. Além disso, diversos outros compostos de origem vegetal possuem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras, que trazem benefícios na DA.²³

Já em relação ao padrão de sono, foi demonstrado que distúrbios do sono agravam as alterações comportamentais, cognitivas e de memória em pacientes com DA, aumentando o depósito de β A como resposta ao processo inflamatório induzido pelo distúrbio. O responsável por essa relação entre o sono e a DA é a melatonina, uma vez que esse hormônio possui um papel neuroprotetor e uma redução na sua concentração foi observada em fases iniciais da DA. Dentre suas ações neuroprotetoras, a melatonina modula a expressão e função da secretase, inibindo o processamento da APP, e promove a depuração do β A. Diversos estudos analisaram

o efeito da administração de melatonina exógena em pacientes com DA e na maioria deles houve uma melhora na qualidade sono e função cognitiva, dessa forma, podendo se constituir como um novo alvo terapêutico, juntamente com outras alternativas que melhoram padrões de sono, como terapia com luz e agonistas da melatonina.²³

Por fim, o uso de práticas complementares em saúde, como aromaterapia e musicoterapia vem se mostrando eficaz no controle de sintomas comportamentais e quadros de ansiedade e depressão, que são manifestações clínicas comuns na DA.²³

5. CONCLUSÃO

Por ser uma doença que tem como principal fator de risco a idade avançada, a busca por um tratamento efetivo da Doença de Alzheimer cresce proporcionalmente com o aumento da expectativa de vida da população, e apesar de ser um alvo de pesquisas há décadas, as terapias disponíveis não são capazes de interromper a evolução da doença, se limitando apenas no controle da deterioração da função cognitiva.²³

Entre os anos 2002 e 2012, mais de 400 ensaios clínicos foram realizados para o tratamento da DA, entretanto, apenas um levou à aprovação de um medicamento, a memantina, em 2003. Essa baixa taxa de sucesso nos estudos evidencia a dificuldade no desenvolvimento de moléculas efetivas na DA.²³

Alguns dos motivos identificados para essas falhas em ensaios clínicos são: o uso de moléculas com alvos patológicos errados, evidenciando a necessidade do maior entendimento da fisiopatologia da DA; intervenção tardia, já que a patologia da doença se inicia pelo menos duas décadas antes dos sintomas; e, por fim, a falta de abordagens individualizadas, que identifiquem o estágio da doença no paciente e quais funções estão anormais.³³

Embora a DA envolva diversas hipóteses patológicas, o estresse oxidativo e seu dano neuronal atua como um fator central em todos os mecanismos, sendo uma etapa inevitável em todos eles, e por isso, o uso de antioxidantes e outras moléculas que atuem nesse processo é uma abordagem que deve ser mais bem explorada, especialmente se combinada à nanotecnologia, favorecendo a ação antioxidante no cérebro.^{8, 33}

Por fim, é proposto que uma nova possível abordagem terapêutica na DA seja a de moléculas com multialvos, de forma que apenas uma molécula seja capaz de conter diversos aspectos da patogênese, como por exemplo, as espécies radicares, os metais e o peptídeo amiloide.³⁶

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. FALCO, A. D. et al. DOENÇA DE ALZHEIMER: HIPÓTESES ETIOLÓGICAS E PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO. **Química Nova**, v. 39, n. 1, jan. 2016.
2. FORLENZA, O. V. Tratamento farmacológico da doença de Alzheimer. **Archives of Clinical Psychiatry**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 137-148, 2005.
3. CARDOSO, B. R.; COZZOLINO, S. M. F. Estresse oxidativo na Doença de Alzheimer: o papel das vitaminas C e E. **Nutrire: Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, São Paulo, v. 34, n. 3, p. 249-259, dez. 2009.
4. INOUE, K.; OLIVEIRA, G. H. de. AVALIAÇÃO CRÍTICA DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO ATUAL PARA DOENÇA DE ALZHEIMER. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, Araraquara, v. 15, n. 11/12, p. 80-84, jan. 2003.
5. MÖLLER, H. J.; GRAEBER, M. B. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 248, n. 3, p. 111-22, 1998.
6. SERENIKI, A.; VITAL, M. A. B. F. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 30, n. 1, 2008.
7. ROSA, M. et al. EFEITO PROTETOR DO RESVERATROL NA DOENÇA DE ALZHEIMER. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 20, n. 1, p. 174-193, jul. 2017.

8. BAI, R. et al, Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease, **Ageing Research Reviews**, v. 77, p. 101619, 2022.
9. SHARMA, C.; KIM, S. R. Linking Oxidative Stress and Proteinopathy in Alzheimer's Disease. **Antioxidants**, v. 10, n. 8, p. 1231, 30 jul. 2021.
10. HERRANZ, P. et al. Relação entre a formação de radicais livres e a doença de alzheimer: revisão sistemática. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 16, n. 2, p. 197, 27 out. 2017.
11. LANE, D. J. R.; AYTON, S.; BUSH, A. I. Iron and Alzheimer's Disease: An Update on Emerging Mechanisms. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 64, n. s1, p. S379–S395, 2018.
12. WANG, L. et al. Current understanding of metal ions in the pathogenesis of Alzheimer's disease. **Translational Neurodegeneration**, v. 9, 3 abr. 2020.
13. TÖNNIES, E.; TRUSHINA, E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 57, n. 4, p. 1105–1121, 19 abr. 2017.
14. DI NATALE, G. et al. A β and Tau Interact with Metal Ions, Lipid Membranes and Peptide-Based Amyloid Inhibitors: Are These Common Features Relevant in Alzheimer's Disease? **Molecules**, v. 27, n. 16, p. 5066, 2022.
15. CUBINKOVA, V. et al. Alternative hypotheses related to Alzheimer's disease. **Bratislavské lekárske listy**, v. 119, n. 04, p. 210–216, 2018.
16. DAS, N.; RAYMICK, J.; SARKAR, S. Role of metals in Alzheimer's disease. **Metabolic Brain Disease**, v. 36, n. 7, p. 1627–1639, 27 jul. 2021.

17. AASETH, J. et al. Copper, Iron, Selenium and Lipo-Glycemic Dysmetabolism in Alzheimer's Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 17, p. 9461, 1 jan. 2021.
18. IONESCU-TUCKER, A.; COTMAN, C. W. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 107, p. 86–95, nov. 2021.
19. ANWAR, M. M. Oxidative stress-A direct bridge to central nervous system homeostatic dysfunction and Alzheimer's disease. **Cell Biochemistry and Function**, v. 40, n. 1, p. 17–27, 30 out. 2021.
20. LONG, H.-Z. et al. The key roles of organelles and ferroptosis in Alzheimer's disease. **Journal of Neuroscience Research**, v. 100, n. 6, p. 1257–1280, 16 mar. 2022.
21. ANGELOVA, P. R.; ESTERAS, N.; ABRAMOV, A. Y. Mitochondria and lipid peroxidation in the mechanism of neurodegeneration: Finding ways for prevention. **Medicinal Research Reviews**, v. 41, n. 2, p. 770–784, 13 jul. 2020.
22. TUBLIN, J. M. et al. Getting to the Heart of Alzheimer's Disease. **Circulation research**, v. 124, n. 1, p. 142–149, 4 jan. 2019.
23. PARDO-MORENO, T. et al. Therapeutic Approach to Alzheimer's Disease: Current Treatments and New Perspectives. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 6, p. 1117, 24 maio 2022.
24. REYNOLDS, D. S. A short perspective on the long road to effective treatments for Alzheimer's disease. **British Journal of Pharmacology**, v. 176, n. 18, p. 3636–3648, mar. 2019.
25. LUHBY, M. T., Nadia Kounang, Tami. **First Alzheimer's drug to slow disease progression gets full FDA approval, triggering broader Medicare coverage.**

Disponível em: <<https://edition.cnn.com/2023/07/06/health/leqembi-alzheimers-fda-approval-medicare/index.html>>. Acesso em: 16 set. 2023.

26. JACOBSON, S. A.; SABBAGH, M. N. Donepezil: potential neuroprotective and disease-modifying effects. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 4, n. 10, p. 1363–1369, 17 set. 2008.

27. HOY, S. M. Lecanemab: First Approval. **Drugs**, 1 mar. 2023.

28. **Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>>. Acesso em: 20 ago. 2023.

29. SONG, C. et al. Immunotherapy for Alzheimer's disease: targeting β -amyloid and beyond. **Translational Neurodegeneration**, v. 11, n. 1, 18 mar. 2022.

30. TEIXEIRA, J. P. et al. Future Therapeutic Perspectives into the Alzheimer's Disease Targeting the Oxidative Stress Hypothesis. **Molecules**, v. 24, n. 23, p. 4410, 3 dez. 2019.

31. REKATSINA, M. et al. Pathophysiology and Therapeutic Perspectives of Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. **Advances in Therapy**, v. 37, n. 1, p. 113–139, 28 nov. 2019.

32. LANZILLOTTA, C. et al. Targeting Mitochondria in Alzheimer Disease: Rationale and Perspectives. **CNS Drugs**, v. 33, n. 10, p. 957–969, 13 ago. 2019.

33. JURCĂU, M. C. et al. The Link between Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction and Neuroinflammation in the Pathophysiology of Alzheimer's Disease: Therapeutic Implications and Future Perspectives. **Antioxidants**, v. 11, n. 11, p. 2167, 31 out. 2022.

34. FASAE, K. D. et al. Metallobiology and therapeutic chelation of biometals (copper, zinc and iron) in Alzheimer's disease: Limitations, and current and future perspectives. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 67, p. 126779, 1 set. 2021.
35. FEMMINELLA, G. D. et al. Antidiabetic Drugs in Alzheimer's Disease: Mechanisms of Action and Future Perspectives. **Journal of Diabetes Research**, v. 2017, p. 1–7, 2017.
36. SIKAZWE, D. et al. Alzheimer's Drug Discovery Maze: A Snap View of the Past Decade's Diverse Pharmacological Targets for the Disorder. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 3, p. 305–318, 9 jan. 2017.



Diego Henrique Matilla Soares



Tania Marcourakis