

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

**ESTUDOS CLÍNICOS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER:  
HISTÓRICO E PERSPECTIVAS FUTURAS**

**Heloiza Breno Magalhães Longo**

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

Orientador:

Prof. Dr. Marco Antonio Stephano

São Paulo

2024

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Elaine e Aderson, por sempre acreditarem em mim, no meu potencial e nos meus sonhos.

À minha namorada, Caroline Lei, por ser a pessoa mais incrível que eu conheço e por sempre estar do meu lado.

Aos meus amigos, por tornarem meus dias na graduação mais leves e divertidos.

Ao time de futsal feminino da Farmácia, por ser uma família dentro e fora de quadra.

Ao Professor Marco Antonio Stephano, pelo apoio e direcionamento durante toda a elaboração deste trabalho.

Muito obrigada.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....</b>	<b>4</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>5</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>6</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
1. Doença de Alzheimer .....	8
1.2. Mecanismos da doença .....	8
1.3. Tratamento .....	9
2. O cenário atual e futuro dos estudos clínicos .....	9
<b>OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>11</b>
<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>13</b>
1. Tratamento atual da doença de Alzheimer .....	13
2. Estudos clínicos.....	15
2.1. Hipótese $\beta$ -amiloide .....	17
2.1.1. Anticorpos monoclonais.....	18
2.1.2. Inibidores da BACE1 .....	19
2.1.3. Inibidores e moduladores da $\gamma$ -secretase .....	20
2.2. Hipótese da hiperfosforilação da proteína tau .....	20
2.2.1. Prevenção da hiperfosforilação .....	21
2.2.2. Imunoterapias .....	21
2.2.3. Inibição da agregação e da formação de emaranhados fibrilares .....	22
2.3. Hipótese neuroinflamatória .....	22
2.4. Hipótese colinérgica .....	23
2.5. Outras hipóteses .....	24
3. Perspectivas futuras .....	25
3.1. Brasil .....	27
3.1.1. Lei 14.878, de 04 junho de 2024 .....	27
3.1.2. Lei 14.874, de 28 de maio de 2024 .....	27
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>29</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>31</b>

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – estrutura da donepezila

Figura 2 – estrutura da rivastigmina

Figura 3 – estrutura da galantamina

Figura 4 – estrutura da memantina

Figura 5 – vias amiloidogênica e não amiloidogênica de clivagem da APP

Figura 6 – linha do tempo da aprovação de medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer

Figura 7 – modelo ilustrativo de estudos *umbrella* focados na doença de Alzheimer

Figura 8 – modelo ilustrativo de estudos *basket* focados na doença de Alzheimer

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - medicamentos experimentais para o tratamento da doença de Alzheimer.

## LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs – anti-inflamatórios não esteroidais

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APP – proteína precursora de amiloide

A $\beta$  -  $\beta$ -amiloide

BACE1 -  $\beta$ -secretase

CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CEP – Comitê Ético em Pesquisa

DA – doença de Alzheimer

FDA – *United States Food and Drug Administration*

GSK-3 $\beta$  – glicogênio sintase quinase-3 $\beta$

iAChE – inibidor da acetilcolinesterase

IgG1 – imunoglobulina G

NMDA – N-metil D-aspartato

PCDT – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

TKI – inibidor de tirosina quinase

## RESUMO

LONGO, H. B. M. **ESTUDOS CLÍNICOS PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: HISTÓRICO E PERSPECTIVAS FUTURAS.** 2024. 33 f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, ano 2024.

Palavras-chave: doença de Alzheimer; estudos clínicos; aducanumabe; lecanemabe; pesquisa clínica

**INTRODUÇÃO:** A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por perda de memória, mudanças de comportamento e diminuição das capacidades cognitivas e motoras, sendo a principal causa de demência no mundo. Diversas hipóteses são usadas para explicar o mecanismo da doença e seu tratamento é feito com inibidores da acetilcolinesterase e antagonistas do receptor NMDA. O envelhecimento da população e o aumento da prevalência do Alzheimer levam à necessidade de estudos clínicos focados em novos tratamentos para a doença. **OBJETIVO:** Este trabalho tem como objetivo revisar o histórico dos estudos clínicos já realizados com a doença de Alzheimer e entender as perspectivas futuras e tendências dos novos protocolos. **MATERIAIS E MÉTODOS:** análise de artigos científicos, periódicos e documentos públicos disponibilizados por órgãos reguladores, escritos em português ou inglês e publicados de 2018 até o presente momento. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** O primeiro medicamento aprovado para o tratamento do Alzheimer foi a tacrina, em 1993, descontinuado por conta da sua hepatotoxicidade. Atualmente são utilizados a donepezila, a rivastigmina, a galantamina e a memantina. Entre as hipóteses para o mecanismo da doença de Alzheimer, a que mais foi foco de estudos clínicos foi a hipótese  $\beta$ -amiloide, que teve dois anticorpos monoclonais recentemente aprovados pelo FDA, aducanumabe e lecanemabe. Outras hipóteses que também vêm ganhando espaço nos estudos são a hipótese da hiperfosforilação da proteína Tau, a hipótese neuroinflamatória e a hipótese colinérgica. Em relação ao futuro, novos designs de estudos clínicos podem começar a ser aplicados, como estudos umbrella e basket. No Brasil, as leis 14.874 e 14.878 de 2024 podem ter um impacto grande na realização de protocolos focados no Alzheimer. **CONCLUSÃO:** Durante muitos anos, o tratamento da doença de Alzheimer focou apenas nos sintomas, porém, hoje os medicamentos experimentais têm como objetivo alterar o curso da doença. Apesar aprovação recente do aducanumabe e do lecanemabe, outras hipóteses além da  $\beta$ -amiloide vem sendo foco dos estudos. O incentivo a estudos clínicos é essencial para o desenvolvimento de novos medicamentos, e as leis 14.874 e 14.878 de 2024 podem ajudar a impulsionar a pesquisa clínica no Brasil.

## INTRODUÇÃO

### 1. Doença de Alzheimer

A demência é o termo utilizado para descrever um grupo de sintomas que incluem perda de memória, problemas de linguagem, entre outras capacidades cognitivas. Entre as causas da demência podem ser citadas: doença neurovascular, doença de Parkinson, esclerose hipocampal, doença de Alzheimer, entre outras (Alzheimer's Association, 2020).

Apresentada pela primeira vez em 1906 por Alois Alzheimer, a doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada por perda de memória, mudanças de comportamento e diminuição das capacidades cognitivas e motoras (Liu *et al.*, 2019). A doença de Alzheimer é a principal causa de demência no mundo, causando entre 60% e 70% dos casos, e espera-se que, em 2050, o número de pessoas acometidas chegue a 150 milhões (Vaz, Silvestre, 2020; Freitas *et al.*, 2023). É estimado que, no Brasil, a demência atinja mais de 1 milhão de pessoas, sendo a população idosa a mais atingida, com prevalência de 5,1% a 17,5% (Miranda *et al.*, 2023). Clinicamente, pode-se dividir a doença de Alzheimer em familiar, responsável por 1 a 5% dos casos, e esporádica, que contabiliza o resto dos casos. Diversos fatores de risco estão relacionados ao desenvolvimento da DA, entre eles histórico familiar, fatores genéticos e fatores ambientais (Liu *et al.*, 2019).

#### 1.2. Mecanismos da doença

Diversas hipóteses foram propostas para tentar elucidar a fisiopatologia da doença de Alzheimer, mas uma teoria unificada que atenda este propósito permanece incerta. Isso se deve à complexidade da doença, além da dificuldade em formular uma teoria que una as bases genéticas, os mecanismos moleculares e os fenótipos clínicos presentes na doença de Alzheimer (Alzheimer's Association, 2020; Liu *et al.*, 2019).

Acredita-se que os principais mecanismos moleculares relacionados com o desenvolvimento da doença de Alzheimer são o acúmulo do peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) e o acúmulo da proteína Tau, que levam à disfunção e perda neuronal (Alzheimer's Association,



2020). No entanto, múltiplas teorias e hipóteses coexistem, e elas serão aprofundadas no decorrer deste trabalho.

### **1.3. Tratamento**

Segundo Freitas *et al.* (2023), O tratamento farmacológico para a doença de Alzheimer é feito principalmente com inibidores da acetilcolinesterase (iAChE), que aumentam a oferta de acetilcolina nas fendas sinápticas, além de antagonistas do receptor de glutamato N-metil D-aspartato (NMDA), que reduz a excitotoxicidade glutamatérgica. Entre os iAChE pode-se destacar a donepezila, que é o único fármaco da classe indicado para todos os estágios da doença, além de ser o mais antigo no mercado. Outros iAChE são galantamina e rivastigmina. Já entre os antagonistas do receptor de glutamato NMDA, temos a memantina. Estes medicamentos são utilizados para tratar os sintomas, mas não a causa da doença (Freitas *et al.*, 2023).

Todos os fármacos utilizados para tratar a doença de Alzheimer estão presentes na Portaria nº 344, de 1998. Estes fármacos também estão incluídos nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a doença de Alzheimer, e o tratamento é ofertado pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). (Freitas *et al.*, 2023)

Internacionalmente, os fármacos aprovados pela agência reguladora *United States Food and Drug Administration* (FDA) incluem também os iAChE donepezila, rivastigmina e galantamina, além da memantina. (Varadharajan *et al.*, 2023)

Em 2021, o primeiro medicamento que atua na fisiopatologia da doença de Alzheimer foi aprovado pelo FDA, o aducanumabe, um anticorpo monoclonal que atua nas placas de A $\beta$ . Posteriormente, em 2023, o lecanemabe, outro medicamento que atua na fisiopatologia da doença, foi aprovado (Varadharajan *et al.*, 2023).

## **2. O cenário atual e futuro dos estudos clínicos**

A necessidade de novos medicamentos utilizados para a doença de Alzheimer se faz presente por conta do aumento expressivo da prevalência da doença na população mundial.

Assim, uma grande quantidade de estudos clínicos vem sendo realizada, desde estudos em fase pré-clínica até estudos em fase IV (Cummings *et al.*, 2022; Oxford, Stewart, Rohn, 2020).

Ao longo do tempo, muitos estudos clínicos com foco nas placas de A $\beta$  foram iniciados e descontinuados, por razões como falta de eficácia, análise fútil e toxicidade. Entre esses estudos, alguns agentes também causaram a piora do quadro cognitivo dos pacientes (Oxford, Stewart, Rohn, 2020).

Por conta dessas falhas nos estudos relacionados à A $\beta$ , o número deles vem diminuindo a cada ano, apesar das aprovações do aducanumabe e lecanemabe, abrindo espaço para novas hipóteses serem exploradas e para outros aspectos da fisiopatologia da doença serem alvo desses estudos (Huang *et al.*, 2020). A atenção dos novos estudos está voltada à fase pré-clínica da doença, em populações que possuem biomarcadores que servem como diagnóstico. Os alvos de novos estudos clínicos em fase I e II variam, mas é possível notar um aumento nos estudos que buscam a neuroproteção e impedir a inflamação neuronal (Huang *et al.*, 2020).

Dessa forma, por meio da revisão de literatura científica relevante ao tema deste trabalho, procura-se apresentar as perspectivas futuras quanto aos estudos clínicos realizados para o tratamento da doença de Alzheimer e elucidar seus principais aspectos.

## **OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA**

Com a transição demográfica e envelhecimento da população, torna-se cada vez mais necessária a atualização dos tratamentos utilizados para as doenças que acometem predominantemente a população idosa, como a doença de Alzheimer.

Este trabalho tem como objetivo revisar o histórico dos estudos clínicos realizados para o tratamento da doença de Alzheimer, seus aspectos éticos e sociais, e elucidar quais são as perspectivas e tendências para os novos estudos clínicos que estão surgindo.

Além disso, também busca-se contribuir com a discussão acerca da doença de Alzheimer e dos caminhos que estão sendo abordados pelos recentes estudos clínicos.

## **MATERIAL E MÉTODOS**

Este Trabalho de Conclusão de Curso será realizado por meio da análise de artigos científicos, periódicos e documentos públicos disponibilizados por órgãos reguladores (como Anvisa e FDA), escritos em português ou inglês e publicados de 2018 até o presente momento. Para isso, serão utilizadas bases de dados como Embase, Pubmed, Web of Science, SciELO, Google Academic, Periódicos Capes, e outras.

As palavras-chave utilizadas para a busca serão: ‘Doença de Alzheimer’, ‘estudos clínicos’, ‘ $\beta$ -amiloide’, ‘proteína Tau’, ‘emaranhados neurofibrilares’, ‘desfechos’, ‘neuroinflamação’, ‘declínio cognitivo’, ‘neuroproteção’ e suas traduções para o inglês.

Os critérios de inclusão utilizados incluem Artigos científicos publicados de 2018 até o presente momento, escritos em português ou inglês que tragam informações sobre estudos clínicos para o tratamento da doença de Alzheimer, com um N grande e desfechos que podem ser medidos.

Serão excluídos artigos científicos publicados antes de 2018, que discorram sobre estudos clínicos com N muito pequeno, onde o viés não foi avaliado e/ou com desfechos observacionais.

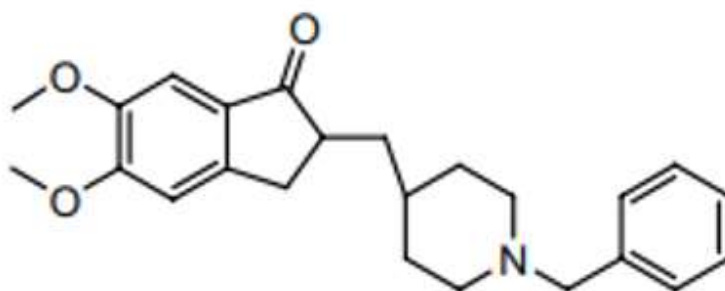
## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 1. Tratamento atual da doença de Alzheimer

O primeiro medicamento aprovado pelo FDA para a doença de Alzheimer foi a tacrina, em 1993. Porém, ela foi retirada do mercado por conta da sua hepatotoxicidade (Vaz, Silvestre, 2020).

A donepezila foi o primeiro iAChE de segunda geração que foi aprovado pelo FDA, em 1996, para uso em pacientes com Alzheimer leve, moderada e severa. Este fármaco age se ligando reversivelmente com a AChE, reduzindo a hidrólise da ACh e melhorando a neurotransmissão colinérgica (Varadharajan *et al.*, 2023). Além disso, a donepezila também protege contra a toxicidade das placas A $\beta$ . Alguns dos efeitos adversos incluem náusea, vômito, diarreia, perda de peso, fadiga, insônia e anorexia (Varadharajan *et al.*, 2023).

**Figura 1 – estrutura da donepezila**

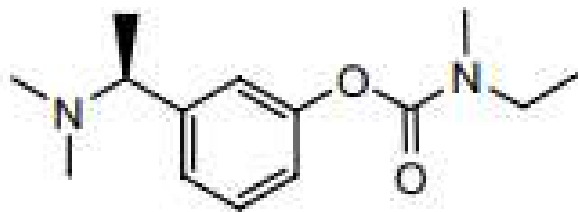


Fonte: Athar, Balushi, Khan, 2021

No ano de 2000, foi aprovada pelo FDA a rivastigmina, um iAChE usado no tratamento da doença de Alzheimer e da doença de Parkinson, que é inibidor tanto da AChE quanto da butirilcolinesterase (Varadharajan *et al.*, 2023). Isso permite que o medicamento aumente a função colinérgica e melhore características como a memória. Os pacientes que

utilizam a rivastigmina podem apresentar diarreia, tremores, visão turva, perda de peso, náusea e confusão mental (Varadharajan *et al.*, 2023).

**Figura 2 – estrutura da rivastigmina**



Fonte: Athar, Balushi, Khan, 2021

Outro fármaco utilizado para a doença de Alzheimer leve e moderada, aprovado pelo FDA em 2001, é a galantamina. Como os medicamentos já mencionados, ela também é um iAChE que causa maior acumulação de ACh no cérebro (Varadharajan *et al.*, 2023). Ademais, a galantamina também potencializa a ação da ACh nos receptores nicotínicos, resultando na ampliação da transmissão colinérgica no sistema nervoso central. Os principais efeitos adversos deste fármaco são náusea, vômito, diarreia e perda de apetite (Varadharajan *et al.*, 2023).

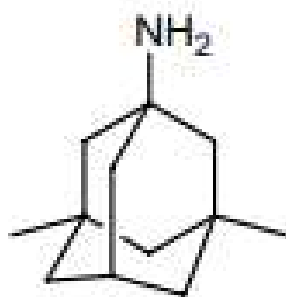
**Figura 3 – estrutura da galantamina**



Fonte: Athar, Balushi, Khan, 2021.

A memantina é um antagonista não competitivo do NMDA que reduz o efeito de excitotoxicidade glutamatérgica e foi aprovado em 2003 pelo FDA (Varadharajan *et al.*, 2023). Foram demonstradas eficácia e segurança moderadas no tratamento da doença de Alzheimer quando usada como monoterapia, porém, o uso combinado com iAChE demonstrou mais benefícios quando os dois tratamentos foram comparados (Vaz, Silvestre, 2020). Apesar de demonstrar ser bem tolerada, alguns efeitos adversos leves incluem agitação, tontura, sintomas gripais, dor de cabeça e diarreia (Varadharajan *et al.*, 2023).

**Figura 4 – estrutura da memantina**



Fonte: Athar, Balushi, Khan, 2021.

## **2. Estudos clínicos**

Até o presente momento, já foram gastos pela indústria farmacêutica mais de 3,5 bilhões de dólares em pesquisas relacionadas à doença de Alzheimer e a porcentagem de falha passa dos 90% (Oxford, Stewart, Rohn, 2020). Mais recentemente, os estudos voltados para esta condição passaram a focar em tratamentos que modifiquem o curso da doença, e não apenas aliviem os sintomas (Soares *et al.*, 2024).

A tabela 1 apresenta os medicamentos experimentais que serão abordados neste trabalho, as hipóteses nas quais se baseiam e seu mecanismo de ação.

**Tabela 1 – medicamentos experimentais para a doença de Alzheimer**

<b>Medicamento experimental</b>	<b>Hipótese</b>	<b>Mecanismo de ação</b>
Solanezumabe	$\beta$ -amiloide	Anticorpo monoclonal
Aducanumabe	$\beta$ -amiloide	Anticorpo monoclonal
Lecanemabe	$\beta$ -amiloide	Anticorpo monoclonal
Gantenerumabe	$\beta$ -amiloide	Anticorpo monoclonal
Crenezumabe	$\beta$ -amiloide	Anticorpo monoclonal
Lanabecestat	$\beta$ -amiloide	Inibidor da BACE1
Verubecestat	$\beta$ -amiloide	Inibidor da BACE1
Atabecestat	$\beta$ -amiloide	Inibidor da BACE1
Elenbecestat	$\beta$ -amiloide	Inibidor da BACE1
Umibecestat	$\beta$ -amiloide	Inibidor da BACE1
Semagacestat	$\beta$ -amiloide	Inibidor/modulador da $\gamma$ -secretase
Avagacestat	$\beta$ -amiloide	Inibidor/modulador da $\gamma$ -secretase
Tideglusib	Proteína tau	Inibidor irreversível da GSK-3 $\beta$
AADvac1	Proteína tau	Vacina ativa
LMTX, TRx0237	Proteína tau	Inibidor da agregação de proteína tau
Naproxeno	Neuroinflamatória	Anti-inflamatório não esteroide



Celecoxibe	Neuroinflamatória	Anti-inflamatório não esteroidal
Ibuprofeno	Neuroinflamatória	Anti-inflamatório não esteroidal
ALZT-OP1	Neuroinflamatória	Recrutamento de células da microglia, fagocitose de placas $\beta$ -amiloide
Masitinibe	Neuroinflamatória	Inibidor seletivo da TKI

Adaptação própria a partir de: Zhang *et al.*, 2024.

## 2.1. Hipótese $\beta$ -amiloide

Em 1991, John Hardy e David Allsop propuseram pela primeira vez a hipótese  $\beta$ -amiloide para a doença de Alzheimer, ao encontrarem uma mutação no gene da proteína precursora de amiloide (APP) (Liu *et al.*, 2019).

De acordo com a hipótese da cascata amiloide, o peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) é produzido pela segmentação da APP, que pode ser clivada de duas maneiras. Na primeira, a via não amiloidogênica, a APP é hidrolisada pela  $\alpha$ -secretase e pela  $\gamma$ -secretase, o que resulta na produção de um peptídeo solúvel que não tem tendência a se agregar (Liu *et al.*, 2019). Já a segunda forma, chamada de via amiloidogênica, acontece com a hidrólise da APP pela  $\beta$ -secretase (BACE-1) e pela  $\gamma$ -secretase, produzindo  $A\beta$  insolúvel (Liu *et al.*, 2019; Vaz, Silvestre, 2020; Delanogare *et al.*, 2019).

Em condições normais, a  $A\beta$  é produzida em quantidades muito pequenas, de forma que é eliminada pelo sistema imunológico, porém, como resultado de algumas mutações, a produção aumenta, causando acúmulo excessivo da mesma e posterior desenvolvimento da doença de Alzheimer. Este acúmulo da  $A\beta$  causa interrupção das sinapses e morte neuronal (Liu *et al.*, 2019; Vaz, Silvestre, 2020; Delanogare *et al.*, 2019).

**Figura 5 – vias amiloidogênica e não amiloidogênica de clivagem da APP**



não demonstrou eficácia em pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada, quando comparado com o placebo e, em 2016, o medicamento foi declarado sem sucesso (Zhang *et al.*, 2024; Delanogare *et al.*, 2019).

Aducanumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 que se liga às formas agregadas da  $\beta$ -amiloide. Em um estudo de fase I, participantes que receberam infusões mensais de Aducanumabe tiveram as placas amiloides reduzidas em comparação com o grupo que recebeu placebo (Plascencia-Villa, Perry, 2020; Delanogare *et al.*, 2019). Em março 2019, dois estudos de fase III foram terminados após resultados não uniformes entre todos os participantes. Em outubro do mesmo ano, porém, foi anunciado que tentariam aprovação do FDA para este anticorpo, após uma nova análise dos resultados, além de uma extensão do protocolo (Plascencia-Villa, Perry, 2020). O medicamento foi aprovado em junho de 2021 com um método acelerado de análise pelo FDA, considerando a diminuição das placas amiloides como clinicamente benéficas, tornando-se a primeira molécula aprovada para uso na doença de Alzheimer desde 2003 (Cummings *et al.*, 2022; Athar, Balushi, Khan, 2021).

Um anticorpo monoclonal humanizado, o lecanemabe se liga às protofibrilas solúveis e insolúveis presentes na  $\beta$ -amiloide, além de oligômeros. No estudo realizado por Dyck *et al.*, o anticorpo reduziu os níveis de amiloide no cérebro dos participantes, além de reduzir moderadamente o declínio cognitivo (Dyck *et al.*, 2023; Sobral *et al.*, 2024). Em 2023, o lecanemabe foi aprovado pelo FDA para uso em pacientes com doença de Alzheimer em estado inicial (Cummings *et al.*, 2023).

Outros anticorpos monoclonais foram estudados, como o gantenerumabe e o crenezumabe. Em ambos os casos, estudos de fase III realizados com os anticorpos foram descontinuados por falta de eficácia (Plascencia-Villa, Perry, 2020).

### **2.1.2. Inibidores da BACE1**

Durante anos, inibidores da BACE1 foram testados em estudos clínicos para tentar reduzir as placas amiloides presentes em pacientes com a doença de Alzheimer, sendo que cinco desses chegaram a estudos de fase III: lanabecestat, verubecestat, atabecestat, elenbecestat e umibecestat. No entanto, estes estudos foram descontinuados por não

demonstrarem diminuição das placas amiloides e causarem diversos efeitos adversos e, até o momento, nenhum inibidor BACE1 foi aprovado para uso (Vaz, Silvestre, 2020).

### **2.1.3. Inibidores e moduladores da $\gamma$ -secretase**

Além das moléculas mencionadas previamente, os inibidores/moduladores da  $\gamma$ -secretase também foram foco de estudos clínicos mirando na doença de Alzheimer (Vaz, Silvestre, 2020).

O primeiro desta classe a chegar em estudos de fase III foi o semagacestat. Estes estudos, entretanto, foram descontinuados tanto pelo declínio cognitivo do grupo de participantes que estava recebendo o medicamento experimental, quanto pela incidência de efeitos adversos graves, como câncer de pele, que se acredita estarem ligados à inibição de outros substratos da  $\gamma$ -secretase (Vaz, Silvestre, 2020; Zhang *et al.*, 2024).

Avagacestat, outro inibidor, também teve seus estudos de fase III descontinuados, já que os participantes não demonstraram melhora cognitiva e apresentaram efeitos adversos similares àqueles presentes no estudo do semagacestat (Zhang *et al.*, 2024; Athar, Balushi, Khan, 2021).

## **2.2. Hipótese da hiperfosforilação da proteína tau**

A proteína tau é predominantemente expressada nos axons dos neurônios, e sua principal função é estabilizar os microtúbulos, que servem como canais para transporte tanto nos axons como também em dendritos (Liu *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2024).

Esta proteína apresenta diversos sítios de fosforilação, regulados por quinases e fosfatases que mantêm o funcionamento dos neurônios em condições normais. Em casos de patologia, a atividade dessas quinases e fosfatases fica desbalanceada e leva à hiperfosforilação da proteína tau (Zhang *et al.*, 2024).

De acordo com a hipótese da proteína tau, esta forma hiperfosforilada despolimeriza os microtúbulos, afetando a neurotransmissão, levando à acumulação de oligômeros,

formação de emaranhados neurofibrilares e, posteriormente, leva à morte celular (Liu *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2024; Vaz, Silvestre, 2020).

Em resumo, a proteína tau possui um papel importante na fisiopatologia da doença de Alzheimer por conta da relação entre a formação dos emaranhados neurofibrilares e o declínio cognitivo (Zhang *et al.*, 2024).

Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o acúmulo e formação de placas A $\beta$  não só precede, como também induz a hiperfosforilação da proteína tau. No entanto, a severidade do declínio cognitivo apresentado na doença de Alzheimer parece ter mais ligação com os emaranhados neurofibrilares do que com as placas A $\beta$  (Vaz, Silvestre, 2020).

Como a formação de emaranhados neurofibrilares está diretamente ligada à doença de Alzheimer, diversos estudos têm como alvo a proteína tau, já que impedir a sua agregação é uma abordagem racional para terapias a serem testadas (Vaz, Silvestre, 2020; Athar, Balushi, Khan, 2021).

### **2.2.1. Prevenção da hiperfosforilação**

Diversas quinases estão relacionadas com a fosforilação da proteína tau, entre elas a glicogênio sintase quinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), cuja desregulação está associada à neurodegeneração (Vaz, Silvestre, 2020).

O tideglusib é um inibidor irreversível da GSK-3 $\beta$  que chegou a estudos de fase II, mas falhou em mostrar melhora no declínio cognitivo dos participantes, levando à descontinuação deles (Vaz, Silvestre, 2020).

### **2.2.2. Imunoterapias**

Uma vacina ativa, a AADvac1, que induz a resposta imune ao atingir epítomos chave de formas patológicas da proteína tau, assim diminuindo a formação de emaranhados neurofibrilares também foi testada em estudos de fase II (Huang, Chao, Hu, 2020). Os resultados deste estudo foram anunciados em setembro de 2019, confirmando que 98,2%

dos participantes desenvolveram anticorpos anti-tau e que a vacina é segura, o que levou ao início de estudos de fase III (Vaz, Silvestre, 2020).

### **2.2.3. Inibição da agregação e da formação de emaranhados fibrilares**

Após demonstrar inibir a agregação da proteína tau *in vitro*, o cloreto de metiltionínio (também conhecido como “azul de metileno”) passou por um estudo clínico de fase II onde demonstrou benefícios cognitivos em pacientes com doença de Alzheimer leve (Vaz, Silvestre, 2020). As suas limitações na absorção e baixa tolerabilidade na ausência de alimentação levaram ao desenvolvimento do leuco-metiltionínio bis(hidrometanosulfonato) (LMTX, TRx0237), um derivado mais bem absorvido e tolerado, que foi avaliado em estudos de fase III, porém sem resultados promissores para melhora cognitiva (Vaz, Silvestre, 2020; Athar, Balushi, Khan, 2021).

## **2.3. Hipótese neuroinflamatória**

No desenvolvimento da doença de Alzheimer, as respostas inflamatórias das microglias e dos astrócitos no SNC também possuem papéis importantes (Liu *et al.*, 2019). A neuroinflamação envolve a ativação de células da glia e a liberação de fatores pró-inflamatórios sendo que as microglias agem como defesa inicial contra patógenos e padrões moleculares que possam estar associados a doenças (Zhang *et al.*, 2024).

As placas A $\beta$  são um gatilho para a ativação das microglias, que migram para as placas senis e fagocitam a A $\beta$ . Com o tempo, estas células se tornam menos eficientes no controle das placas A $\beta$ , mas continuam liberando fatores pró-inflamatórios. Além disso, nos estágios mais avançados da doença, a interação das microglias com a proteína tau podem contribuir para a hiperfosforilação desta última (Zhang *et al.*, 2024; Liu *et al.*, 2019).

A concentração de microglias agregadas é de 2 a 5 vezes maior em pacientes com a doença de Alzheimer, quando comparados com um grupo de controle (Liu *et al.*, 2019).

Como a neuroinflamação está intrinsecamente associada com as placas  $\beta$ -amiloides e com a deposição de proteína tau, também é um dos focos nos estudos clínicos

relacionados à doença de Alzheimer (Zhang *et al.*, 2024). Um estudo reportou ainda que o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) está ligado ao decréscimo do risco de morte pela doença de Alzheimer em 71% (Athar, Balushi, Khan, 2021).

Diversos AINEs foram testados, entre eles o naproxeno e o celecoxibe, que foram avaliados em um estudo de fase III. O resultado, no entanto, demonstrou que estes medicamentos não causaram uma melhora cognitiva quando comparados ao placebo. Ainda, o grupo que recebeu os AINEs apresentou mais efeitos adversos, como hipertensão, problemas gastrointestinais e condições vasculares ou cardíacas, levando o ensaio a ser descontinuado (Liu *et al.*, 2019). Outro anti-inflamatório sujeito a estudos foi o ibuprofeno, que pareceu estar associado à menor incidência de doença de Alzheimer entre a população que fazia seu uso, de acordo com um estudo epidemiológico. No entanto, em um estudo específico para o ibuprofeno, com doses de 400mg/dia, não foi evidenciada nenhuma melhora cognitiva, além de apresentar efeitos adversos (Elmaleh *et al.*, 2019).

Um estudo de fase III terminado em 2021 testou a combinação entre o cromoglicato e o ibuprofeno, chamada de ALZT-OP1, para reduzir a neuro-inflamação e promover a depuração das placas  $\beta$ -amiloides por meio da fagocitose. Os resultados deste estudo ainda não foram compartilhados (Athar, Balushi, Khan, 2021).

Masitinibe é um inibidor seletivo da tirosina quinase (TKI) que modula a neuro-inflamação mediada por mastócitos e passou por um estudo de fase IIb/III de 2012 a 2020 onde foi comparado com placebo em pacientes com Alzheimer moderada que utilizavam um iAChE ou memantina. Após o término do estudo, foi informado pela empresa responsável que os objetivos foram alcançados (Athar, Balushi, Khan, 2021). Um outro estudo com a mesma molécula foi iniciado em 2024, com duração prevista até 2026 (Zhang *et al.*, 2024; Cummings *et al.*, 2024).

## **2.4. Hipótese colinérgica**

Proposta em 1976, por Peter Davies e A. J. F. Maloney, a hipótese colinérgica foi a primeira a tentar delinear a patologia da doença de Alzheimer (Liu *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2024). Os responsáveis por esta hipótese estudaram 20 regiões do cérebro de pacientes

com doença de Alzheimer e de um grupo controle, buscando comparar a atividade de enzimas envolvidas na síntese de neurotransmissores, entre eles acetilcolina, dopamina, noradrenalina e outros (Liu *et al.*, 2019).

Entre as enzimas estudadas, a atividade da colina acetiltransferase no cérebro de pacientes com Alzheimer foi a que mais demonstrou declínio, na amígdala, no hipocampo e no córtex (Liu *et al.*, 2019). Esta enzima é essencial na síntese da acetilcolina, que transmite sinais neuronais, e a diminuição na sua atividade leva a uma redução no nível da acetilcolina, o que causa danos ao aprendizado, memória, regulação motora e regulação do sono (Liu *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2024).

Com isso, os inibidores da acetilcolinesterase podem aliviar os sinais do declínio cognitivo em pacientes com a doenças de Alzheimer, inibindo a degradação da acetilcolina. Esta classe vem sendo usada como tratamento há mais de 20 anos, desde a aprovação da tacrina pelo FDA, em 1995 (Liu *et al.*, 2019).

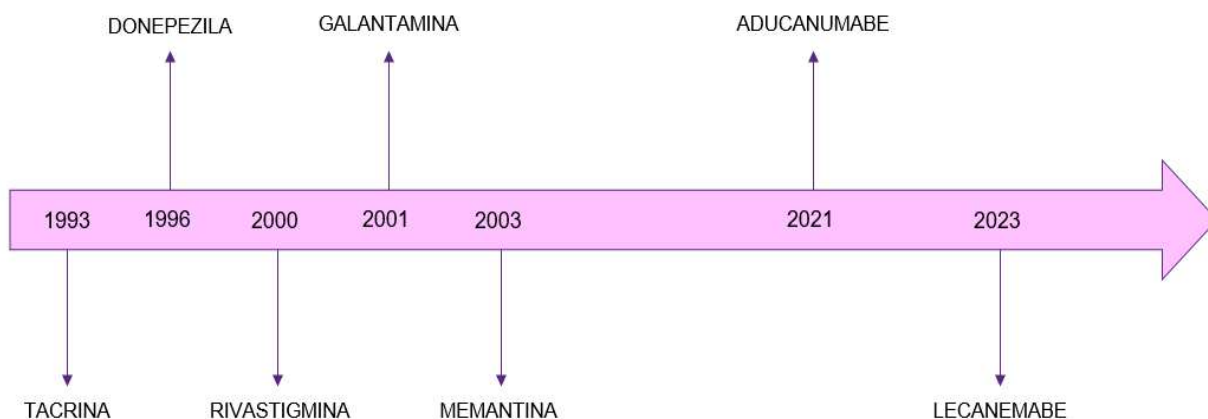
## **2.5. Outras hipóteses**

Além das hipóteses já mencionadas, existem diversas outras que são utilizadas para explicar a fisiopatologia da doença de Alzheimer. Entre elas, podemos destacar: hipótese do estresse oxidativo, hipótese neurovascular, hipótese dos íons metálicos, hipótese da cascata mitocondrial, hipótese da homeostase de cálcio e a hipótese do sistema linfático (Liu *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2024).

Por conta de o número de estudos clínicos focados nestas hipóteses ser consideravelmente menor do que o número de estudos com foco nas demais hipóteses apresentadas, elas não serão aprofundadas neste trabalho.

## **Figura 6 – linha do tempo da aprovação de medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer**





Adaptação própria a partir de: Zhang *et al.*, 2024

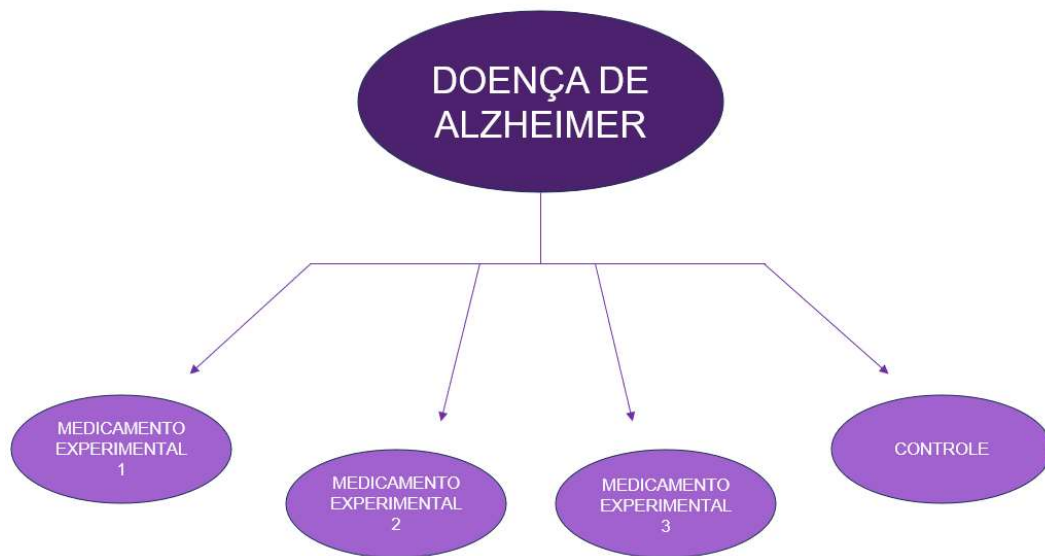
### 3. Perspectivas futuras

Segundo Boxer e Sperling (2023), uma análise de 2022 avaliou que que um estudo padrão de fase III, randomizado, controlado por placebo, para a doença de Alzheimer precisa de cerca de 4,4 anos, 674 participantes e, em média, 370 milhões de dólares para acontecer. Os estudos geralmente comparam medicamentos novos ou reposicionados com um placebo inativo, porém, com a recente aprovação do aducanumabe e do lecanemabe, caso eles se tornem o tratamento padrão, seria cada vez mais difícil recrutar participantes para estes estudos, além de antiético (Boxer, Sperling, 2023).

Levando os pontos acima em consideração, novos *designs* de estudos vêm sendo propostos, não só para a doença de Alzheimer. Entre eles, estão os chamados estudos *umbrella* e os estudos *basket* (Boxer, Sperling, 2023).

Em estudos *umbrella*, são testados múltiplos medicamentos experimentais (ou combinações) em uma única doença. Cada tratamento é testado separadamente em um sub-estudo (FDA, 2022; Siden *et al.*, 2019).

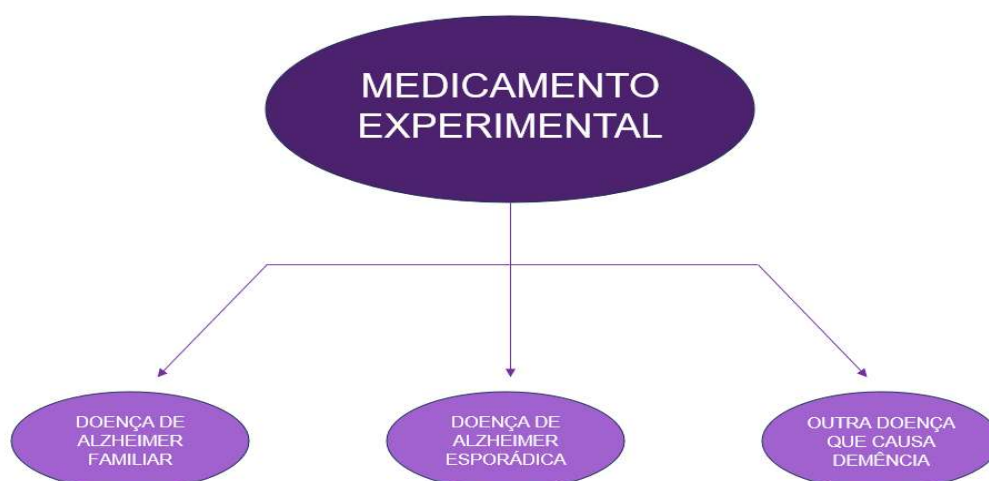
**Figura 7 – modelo ilustrativo de estudos *umbrella* focados na doença de Alzheimer**



Adaptação própria a partir de: FDA, 2022.

Já em estudos *basket*, é testado apenas um medicamento experimental ou combinação em diversas doenças, ou diferentes tipos da mesma doença. No caso da doença de Alzheimer, estes estudos podem englobar tanto diferentes tipos dela mesma, quanto outras doenças que causem demência (FDA, 2022; Siden *et al.*, 2019).

**Figura 8 – modelo ilustrativo de estudos *basket* focados na doença de Alzheimer**



Adaptação própria a partir de: FDA, 2022.

Boxer e Sperling (2023), dão um exemplo de como aplicar estes modelos de *design* de estudos, que pode ser benéfico quando comparado entre um estudo padrão e um estudo *umbrella*. Baseando-se no exemplo de estudo de fase III citado acima, para completar três protocolos seriam necessários cerca de 12 anos, enquanto um único protocolo *umbrella* levaria aproximadamente de 5 a 6 anos para completar. Outros pontos a serem mencionados são o menor número de participantes recrutados no estudo *umbrella* e a economia de cerca de 400 milhões de dólares (Boxer, Sperling, 2023).

### **3.1. Brasil**

No cenário brasileiro, vale destacar duas leis que são pertinentes ao assunto da doença de Alzheimer e da pesquisa clínica no geral, a lei 14.874 de 28 de maio de 2024 e a lei 14.878 de 04 de junho de 2024.

#### **3.1.1. Lei 14.878, de 04 junho de 2024**

A lei 14.878 de 04 de junho de 2024 institui a Política Nacional de Cuidado Integral às Pessoas com Doença de Alzheimer e Outras Demências, alterando a Lei 8.742 de 7 de dezembro de 1993. No artigo 4º desta lei, é disposto que um dos princípios fundamentais para enfrentar a demência, causada ou não pela doença de Alzheimer, é o incentivo à pesquisa clínica, com prioridade para estudos relativos ao tratamento das mesmas (BRASIL, 2024).

#### **3.1.2. Lei 14.874, de 28 de maio de 2024**

Em maio deste ano, foi sancionada a lei 14.874 de 28 de maio de 2024, que dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Um ponto importante desta lei, dentre diversos, que pode ser mencionado e terá impacto considerável na realização de novos estudos clínicos no Brasil é o novo tempo de análise ética dos protocolos. De acordo com a lei, o Comitê de Ética em

Pesquisa (CEP) terá 30 dias para analisar e emitir um parecer para os protocolos, acelerando e facilitando o início de novos estudos (BRASIL, 2024).

## CONCLUSÃO

Levando em consideração os resultados discutidos previamente neste trabalho, é possível perceber que, durante muitos anos, o tratamento da doença de Alzheimer foi focado apenas nos sintomas, e não na causa da doença, sem retardar seu avanço. Os iAChE donepezila, rivastigmina e galantamina, além da memantina, um antagonista não competitivo do NMDA, ainda são os principais medicamentos utilizados para o tratamento do Alzheimer, focados em melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Estes fármacos foram desenvolvidos baseando-se na hipótese colinérgica, a primeira a tentar explicar a patologia da doença.

Após a apresentação da hipótese amiloide, esta se tornou o principal foco das pesquisas e estudos clínicos voltado para a doença de Alzheimer e, por muitos anos, continuou sendo a hipótese mais investigada. Após diversos estudos apresentarem resultados não promissores, como os inibidores da BACE1 lanabacestat, verubecestat, atabecestat, elenbecestat e umibecestat, ou os inibidores da  $\gamma$ -secretase semagacestat e avagacestat, o olhar dos estudos se voltou para as demais hipóteses. No entanto, com a aprovação recente dos anticorpos monoclonais aducanumabe e lecanemabe, o foco novamente passa a ser da hipótese amiloide, embora não com tanta ênfase como antes. O principal ponto central dos estudos agora é tentar estabelecer tratamentos que impeçam o avanço da doença, ou até mesmo a façam regredir.

Conforme ganharam espaço nos estudos clínicos, várias hipóteses foram abordadas, entre elas: a hiperfosforilação da proteína tau, com imunoterapias, inibidores da GSK-3 $\beta$  e o TRx0237; e a hipótese neuroinflamatória, em estudos de reposicionamento de anti-inflamatórios não esteroidais, combinações de medicamentos e o masitinibe, um inibidor da tirosina quinase.

Quanto ao futuro, constata-se uma diversificação dos designs utilizados para estruturar os protocolos clínicos. Algumas abordagens diferentes dos estudos padrão podem ser aplicadas para diminuir os custos dos estudos, otimizar o recrutamento de participantes e reduzir o tempo de duração necessário para obter resultados. Entre esses novos designs, podemos mencionar principalmente os estudos *umbrella* e *basket*, que são, respectivamente, estudos que testam múltiplos medicamentos experimentais para uma

única patologia e estudos que testam um medicamento experimental no tratamento de várias doenças ou tipos diferentes da mesma doença.

Já o cenário brasileiro da pesquisa clínica teve uma grande movimentação no ano de 2024, com a lei 14.874 de 04 de junho de 2024 sendo sancionada e trazendo mudanças nos processos regulatório e ético de aprovação de protocolos clínicos. Com a diminuição dos prazos de análise do CEP para 30 dias e aceleração do início dos estudos, o interesse dos patrocinadores destes estudos no Brasil pode aumentar, trazendo mais investimento na pesquisa clínica do país e, conseqüentemente, podendo fazer com que mais protocolos focados na doença de Alzheimer sejam executados.

Além disso, também foi sancionada a lei 14.878 de 04 de junho de 2024, que institui a Política Nacional de Cuidado Integral às Pessoas com doença de Alzheimer e Outras Demências, que conta com um dos seus artigos destinados ao incentivo aos estudos com ênfase no tratamento da demência, tanto causada pelo Alzheimer quanto por outras condições.

Ainda, adicionando ao que foi mencionado, é importante notar que incentivos tanto da indústria quanto do governo são essenciais para a condução de estudos clínicos, visto que eles podem chegar a custar milhões de dólares. Parcerias público-privadas, treinamento e profissionalização de pessoal também são pontos chave para fomentar a pesquisa clínica no Brasil e no mundo, beneficiando pessoas com todos os tipos de doença, incluindo a doença de Alzheimer.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2020 Alzheimer's Disease Facts and Figures. **Alzheimer's & Dementia**, v. 16, n. 3, p. 391–460, mar. 2020.

ASHVIN VARADHARAJAN et al. Guidelines for pharmacotherapy in Alzheimer's disease – A primer on FDA-approved drugs. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, v. 14, n. 4, p. 566–573, 7 out. 2023.

ATHAR, T.; AL BALUSHI, K.; KHAN, S. A. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. **Molecular Biology Reports**, 28 jun. 2021.

BOXER, A. L.; SPERLING, R. Accelerating Alzheimer's therapeutic development: The past and future of clinical trials. **Cell**, v. 186, n. 22, p. 4757–4772, 26 out. 2023.

BRASIL. Lei Nº 14.874, de 28 de maio de 2024. Dispõe sobre a pesquisa com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa com Seres Humanos. Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2024.

BRASIL. Lei Nº 14.878, de 04 de junho de 2024. Institui a Política Nacional de Cuidado Integral às Pessoas com Doença de Alzheimer e Outras Demências; e altera a Lei nº 8.742, de 7 de dezembro de 1993 (Lei Orgânica da Assistência Social). Brasília, DF: Diário Oficial da União, 2024.

BRUNA SEFFRIN SOARES et al. Terapias emergentes para o tratamento da doença de alzheimer. v. 1, n. 3, p. 1456–1471, 31 ago. 2024.

CUMMINGS, J. et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2022. **Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions**, v. 8, n. 1, jan. 2022.

CUMMINGS, J. et al. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2024. **Alzheimer's & dementia. Translational research & clinical interventions**, v. 10, n. 2, 1 abr. 2024.

CUMMINGS, J. et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 10, 2023.

DELANOGARE, E. et al. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. **repositorio.furg.br**, 2019.

ELMALEH, D. R. et al. Developing Effective Alzheimer's Disease Therapies: Clinical Experience and Future Directions. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 71, n. 3, p. 715–732, 1 out. 2019.

Freitas, E. L. de, Calil-Elias, S., Erbisti, R. S., Grinberg-Weller, B., & Miranda, E. S. Consumo de medicamentos para doença de Alzheimer no mercado privado brasileiro. **Revista De Saúde Pública**, v. 57(1), p. 83. 2023.

HOY, S. M. Lecanemab: First Approval. **Drugs**, v. 83, 1 mar. 2023.

HUANG, L.-K.; CHAO, S.-P.; HU, C.-J. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. **Journal of Biomedical Science**, v. 27, n. 1, 6 jan. 2020.

LIU, P.-P. et al. History and Progress of Hypotheses and Clinical Trials for Alzheimer's Disease. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 4, n. 1, 23 ago. 2019.

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: 03 de outubro de 2024.

OXFORD, A. E.; STEWART, E. S.; ROHN, T. T. Clinical Trials in Alzheimer's Disease: A Hurdle in the Path of Remedy. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v. 2020, p. 1–13, 1 abr. 2020.

PLASCENCIA-VILLA, G.; PERRY, G. Status and future directions of clinical trials in Alzheimer's disease. **International Review of Neurobiology**, p. 3–50, 2020.

RESEARCH, C. FOR D. E. AND. Master Protocols: Efficient Clinical Trial Design Strategies to Expedite Development of Oncology Drugs and Biologics Guidance for Industry. Disponível em: <<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/master-protocols-efficient-clinical-trial-design-strategies-expedite-development-oncology-drugs-and>>. Acessado em: 03 de outubro de 2024.



SIDEN, E. G. et al. Reporting of master protocols towards a standardized approach: A systematic review. **Contemporary Clinical Trials Communications**, v. 15, p. 100406, set. 2019.

SOBRAL, M. F. B. et al. ABORDAGENS TERAPÊUTICAS EMERGENTES PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER. **Revista Contemporânea**, v. 4, n. 5, p. e4296–e4296, 17 maio 2024.

VALTER, M. et al. Terapia de estimulação cognitiva comparada ao tratamento padrão para pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada. **Go.gov.br**, 2023. Disponível em: <<https://www.revista.esap.go.gov.br/index.php/resap/article/view/723>>. Acesso em: 30 de setembro de 2024.

VAN DYCK, C. H. et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 388, n. 1, p. 9–21, 29 nov. 2022.

VAZ, M.; SILVESTRE, S. Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. **European Journal of Pharmacology**, v. 887, n. 1, p. 173554, nov. 2020.

ZHANG, J. et al. Recent advances in Alzheimer's disease: Mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 9, n. 1, 23 ago. 2024.

11/10/2024

*Helio B. Magalhães Longo*

---

Data e assinatura do aluno(a)



Documento assinado digitalmente  
MARCO ANTONIO STEPHANO  
Data: 15/10/2024 23:48:52-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Data e assinatura do orientador(a)