



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG

MEDICINA

**EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA NO AVANÇO FARMACOLÓGICO E ESTRATÉGIAS
INOVADORAS PARA ALZHEIMER**

Bernardo Yuri Mendes Neri

Manhuaçu / MG

2024

Bernardo Yuri Mendes Neri

**EVOLUÇÃO TERAPEUTICA NO AVANÇO FARMACOLOGICO E ESTRATEGIAS
INOVADORAS PARA ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no
Curso de Superior de medicina do Centro
Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. MS. Karina Gama Dos Santos

Manhuaçu / MG

2024

BERNARDO YURI MENDES NERI

**EVOLUÇÃO TERAPEUTICA NO AVANÇO FARMACOLOGICO E ESTRATEGIAS
INOVADORAS PARA ALZHEIMER**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no
Curso de Superior de medicina do Centro
Universitário UNIFACIG, como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Ms. Karina Gama Dos Santos

Banca Examinadora:

Data da Aprovação: DD/MM/AAAA

Titulação e Nome do Professor – INSTITUIÇÃO (Orientador)

Titulação e Nome do Professor – INSTITUIÇÃO

Titulação e Nome do Professor – INSTITUIÇÃO

RESUMO

O estudo fornece uma revisão da evolução no tratamento farmacológico e estratégias vigentes para a doença de Alzheimer (DA), proporcionando um melhor prognóstico para o paciente, identificando a eficácia e obstáculos das terapias disponíveis. O tratamento apresenta diversas direções, com a meta de retardar o desenvolvimento e progressão da doença. Destacam-se os inibidores da acetilcolinesterase, que aumentam a neurotransmissão colinérgica. O uso de antidiabéticos tem mostrado um papel neuroprotetor, diminuindo células inflamatórias. Os medicamentos serotoninérgicos e terapia genética têm levado a possíveis estratégias e desenvolvimento de novos estudos. Os anti-inflamatórios elucidam melhora na neuroinflamação com uso consciente. A terapia focada em estratégias de estimulação cognitiva mostrou efeitos promissores, melhorando qualidade de vida. Contudo, a falta de ensaio clínico dificulta abordagens terapêuticas. Além disso, um tratamento multifacetado com medicamentos e estratégias vigentes levou à desaceleração da patologia.

Palavras-chave: Alzheimer. Evolução terapêutica. Tratamentos atuais farmacológicos. Estratégias inovadoras.

SUMÁRIO

- 1.** 5
- 1.1.** 5
- 2.** 6
- 3.** 6
- 4.** 10
- 5.** 10

1. INTRODUÇÃO

Entre demências degenerativas, a Doença de Alzheimer (DA) é mais frequente, e de etiologia pouco conhecida. Por conseguinte, a DA é provocada pela morte de neurônios colinérgicos, afetando a memória, cognição e comportamento social, além disso, a DA pode apresentar de forma tardia, frequente em pessoas com mais de 65 anos de idade ou de forma precoce que afeta pessoas entre 40 anos associado a fator genético (Sereniki, *et al.*, 2008).

O tratamento para a doença é realizado de forma paliativa, com o objetivo de desacelerar sua progressão. No campo da farmacologia, os inibidores da colinesterase são usados para aumentar a disponibilidade de acetilcolina, o que ajuda a reduzir a toxicidade nos neurônios. Além disso, as abordagens não farmacológicas focam na estimulação cognitiva, enfatizando também a importância do envolvimento familiar no processo (Cunha *et al.*, 2011).

A doença de Alzheimer é uma forma progressiva de demência neurodegenerativa, prevalente entre indivíduos com mais de 60 anos. Esta condição representa um desafio significativo para a saúde pública, especialmente em função do aumento da longevidade na população atual (Silva *et al.*, 2023).

É crucial destacar a necessidade de tratamentos mais eficazes para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, sendo essa uma prática essencial para o avanço da saúde pública nesse contexto. Embora a doença seja progressiva e irreversível, as terapias farmacológicas atuais visam apenas aliviar os sintomas, sem impactar a progressão da doença, o que ressalta a necessidade de desenvolver novas estratégias emergentes (Levada *et al.*, 2024).

O estudo sobre a evolução das terapias para o tratamento do Alzheimer visa oferecer um panorama atualizado das opções terapêuticas e estratégias atuais, melhorando o prognóstico dos pacientes. Esta revisão da literatura científica busca identificar e descrever a eficácia das terapias disponíveis (Silva *et al.*, 2023).

Segundo Libório Sinhorini Fonseca (2023), é crucial adotar uma abordagem diversificada e personalizada no tratamento de idosos, integrando múltiplas disciplinas para alcançar resultados promissores. Este enfoque identifica lacunas no acesso aos tratamentos necessários.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa de revisão integrativa da literatura com busca de informações nas bases de dados, Pubmed, Google acadêmico e Scielo, entre os anos de 2008 e 2024 com publicações em português e inglês, onde foi analisado 17 artigos de forma qualitativa, avaliando as tendências e modelos na terapêutica atual da Alzheimer.

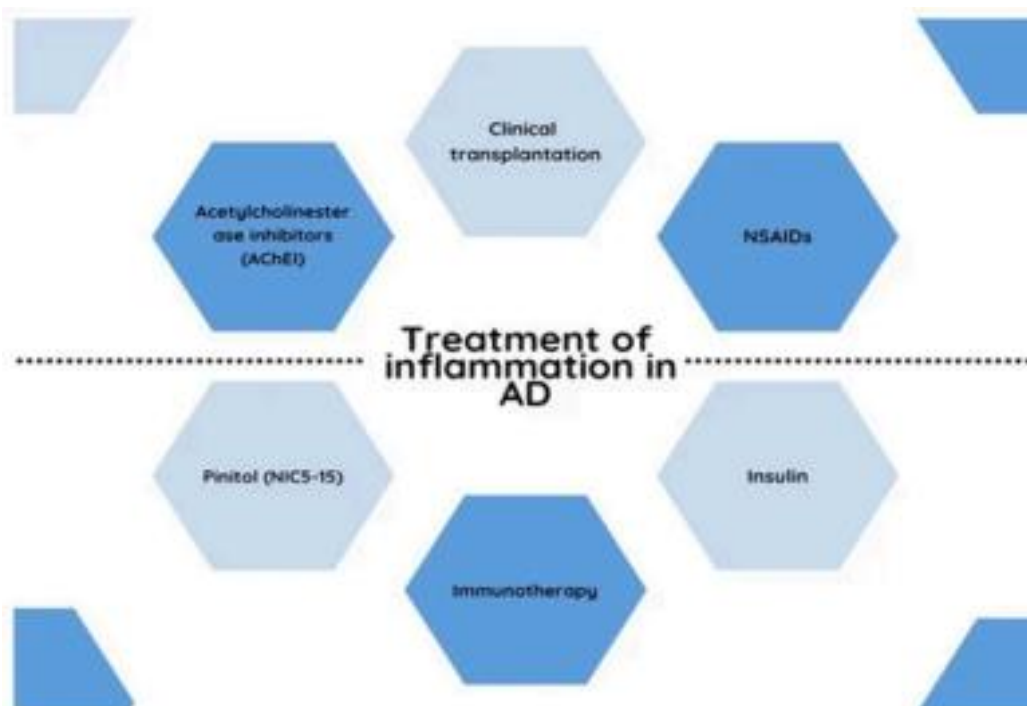
Foi feita a busca por palavras chaves de “Alzheimer”, “evolução terapêutica”, “tratamentos atuais farmacológicos” e “estratégias inovadoras”, integrando todas as informações colhidas. O método de exclusão foi feito a partir de artigos fora da integra atual do Alzheimer, não intervindo no problema da pesquisa.

A revisão integrativa foi feita com 10 estudos selecionados, avaliando de forma individual as informações, por meio da metodologia e resultados apresentados, com objetivo de sintetizar amplamente a eficiência e obstáculos para os tratamentos atuais do Alzheimer, permitindo um estudo objetivo e direcionado com as informações avaliadas enaltecendo evidências clínicas com possíveis desenvolvimentos na área geriátrica.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O tratamento da doença de Alzheimer abrange múltiplas abordagens, embora haja ainda pouco entendimento sobre os mecanismos patológicos envolvidos. Apesar dos avanços nos marcadores micro e macroscópicos, o objetivo principal é retardar o desenvolvimento e progressão da doença, focando na melhoria da comunicação colinérgica e neurotransmissão. Isso inclui o alívio de sintomas como humor, comportamento, cognição e memória, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes (TWAROWSKI & HERBET, 2023).

Figura 01 – Tratamento usado na inflamação da doença de Alzheimer.



Fonte: (TWAROWSKI & HERBET, 2023).

A figura 1 ilustra as diferentes abordagens no tratamento da doença de Alzheimer. No entanto, devido à falta de estudos práticos e ensaios clínicos, a eficácia desses medicamentos ainda não está completamente esclarecida. Entre as classes aprovadas para uso clínico estão os inibidores da acetilcolinesterase (Donepezila, Rivastigmina e Galantamina), que visam preservar a acetilcolina aumentando a neurotransmissão colinérgica para reduzir a progressão da doença, e o antagonista do receptor NMDA (memantina).

A combinação dos inibidores da acetilcolinesterase (AChEIs), como a donepezila e a memantina, é destacada por pesquisadores devido ao seu efeito estabilizador que ajuda a atenuar a deterioração cognitiva na doença de Alzheimer. Adicionalmente, o surgimento de inibidores da β e γ -secretase foi impulsionado pela formação de placas β -amiloide associadas ao desenvolvimento da DA, embora esses medicamentos estejam relacionados a vários efeitos colaterais (Feitosa, D, et al., 2024).

O pinitol, um álcool que atua na γ -secretase, demonstrou reduzir a formação de placas β -amiloide quando administrado em doses de 2 mg/dia, mas há poucas informações sobre a quantidade segura e adequada para os pacientes, devido à escassez de evidências clínicas disponíveis (Srivastava, K et al., 2020). Por outro lado, a imunoterapia, exemplificada pelo desenvolvimento de uma vacina contendo fragmentos de β -amiloide, aumenta a resposta imune produzindo anticorpos

especializados que impedem a formação de placas, embora ainda esteja em fase de ensaios clínicos (Chagas, 2021).

O uso de anti-histamínicos como a latrepiridina visa proteger as mitocôndrias contra a quebra neural causada pela inflamação na doença de Alzheimer. No entanto, sua eficácia ainda está sendo investigada em estudos *in vitro* e *in vivo* (Mlynarczyk *et al.*, 2016).

O uso de insulina demonstrou contribuir para a evolução cognitiva e da memória devido ao seu acúmulo no Sistema Nervoso Central. A insulina exerce um papel neuroprotetor ao reduzir células inflamatórias, como a IL-6 pró-inflamatória. Além disso, observou-se um aumento de marcadores de resposta inflamatória e substâncias anti-inflamatórias na doença de Alzheimer, o que sugere novas estratégias para acompanhamento, controle ou desenvolvimento de estudos adicionais a partir desses marcadores (Twarowski *et al.*, 2023).

Para entender a doença de Alzheimer, é crucial considerar os fatores inflamatórios, como citocinas e TNF-alfa, que desempenham um papel na neuroinflamação. O tratamento com anticorpos monoclonais anti-TNF, como o adalimumabe, tem demonstrado reduzir a destruição neuronal e a atividade da enzima β -secretase, responsável pelo aumento das placas β -amiloide. Além disso, a talidomida, outro inibidor de TNF- α , reduz a produção de agentes inflamatórios, melhorando assim o desempenho neuronal. A talidomida, diferentemente de outros AINES, apresenta maior afinidade com a barreira hematoencefálica (Twarowski *et al.*, 2023).

Medicamentos imunossupressores como a ciclosporina e o tacrolimus têm sido estudados devido ao seu potencial em reduzir o efeito da proteína precursora da amiloide, o que pode diminuir as alterações histológicas e bioquímicas patológicas, proporcionando um melhor prognóstico (Fagone, P, 2022).

O uso de medicamentos antidiabéticos como a metformina tem sido associado a um efeito neuroprotetor, retardando a inflamação e o estresse oxidativo no contexto da doença de Alzheimer. Além disso, AINES não esteroides como o ibuprofeno e o diclofenaco demonstram melhorar a inflamação na DA, embora seu uso deva ser cuidadoso devido aos potenciais efeitos adversos, especialmente em pacientes idosos (Twarowski *et al.*, 2023).

A doença de Alzheimer, sendo influenciada por diversos fatores desencadeantes, beneficia-se de um tratamento multifacetado que inclui medidas

não farmacológicas, demonstrando evidências positivas na desaceleração da progressão da doença e na redução dos efeitos adversos de medicamentos. É crucial também uma abordagem familiar eficaz, que oriente sobre a evolução dos sintomas ao longo do tempo, promovendo uma conduta multidisciplinar com o envolvimento de psicólogos, nutricionistas, fisioterapeutas e profissionais de educação física (Carvalho *et al.*, 2016).

Segundo Carvalho *et al.* (2016), a terapia de reminiscência, que inclui atividades como visualização de fotos, orientação espacial e temporal, leitura, cálculos simples e arte terapia, demonstrou ser um componente crucial no tratamento da doença de Alzheimer. Essas práticas não apenas melhoram a qualidade de vida dos pacientes, mas também têm proporcionado novas perspectivas para estudos adicionais.

Por conseguinte, as atividades físicas, especialmente as aeróbicas, têm demonstrado inúmeros benefícios para a saúde, incluindo a proteção cardiovascular e metabólica. Além de aumentar o fluxo sanguíneo cerebral, o exercício ajuda na neuroplasticidade e na eliminação de resíduos metabólicos. A irisina, uma substância liberada durante o exercício, tem um alto potencial anti-inflamatório e pode prevenir a destruição dendrítica dos neurônios (Edmilson da Silva *et al.*, 2021).

Atualmente, na prática clínica, muitos pacientes com doença de Alzheimer apresentam sintomas psiquiátricos como agitação, alucinações e depressão, para os quais são utilizados inibidores seletivos da recaptação de serotonina, como citalopram e sertralina. Estes medicamentos têm demonstrado melhorias significativas nos sintomas de agitação associados à depressão (Naylor, R, *et al.*, 2024).

Em casos de alterações comportamentais e agressividade na doença de Alzheimer, o uso de neurolépticos atípicos, como o Haloperidol, é comum, embora exija cuidados devido aos seus potenciais efeitos adversos e risco cardiovascular significativo em pacientes idosos. Efeitos extrapiramidais são frequentemente observados com essa classe de medicamentos (Feitosa, D, *et al.*, 2024).

Nesse sentido foi exposto medicamentos disponíveis atualmente porém com abordagens terapêuticas em indagação, por falta de ensaios clínicos em seres humanos, havendo uma necessidade de encontrar metas terapêuticas que controlem o decorrer da doença. Todavia, o presente estudo evidenciou a boa

aceitação e desenvolvimento cognitivo nos tratamentos não farmacológicos mesmo não intervindo diretamente no curso da doença.

4. CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS

Contudo, o presente estudo teve como objetivo analisar os tratamentos farmacológicos e estratégias vigentes atualmente para o Alzheimer. Os resultados apresentados indicam promessas futuras, que ainda estão sob investigação. É importante ressaltar que no mercado não há medicamento modificador da doença, todavia sem alterar a patologia do Alzheimer. Por conseguinte, a falta de testes clínicos em humanos leva à falha no alvo terapêutico e em biomarcadores confiáveis. Portanto, terapias mais direcionadas, sobretudo os anti-inflamatórios, inibidores da acetilcolinesterase e a imunoterapia, mostram um direcionamento para perspectivas futuras. Além disso, podemos destacar inovações no tratamento com agentes antidiabéticos e psicodélicos serotoninérgicos. Entretanto, um diagnóstico precoce proporciona melhores adaptações com o tempo e ainda pode ter um envolvimento ativo do paciente, somados à prática de atividades físicas e estimulação da cognição, oferecendo um acesso ao tratamento mais rápido levando a um melhor prognóstico e qualidade de vida.

5. REFERÊNCIAS

1. CARVALHO, Paula Danielle Palheta; MAGALHÃES, Celina Maria Colino; PEDROSO, Janari da Silva. Tratamentos não farmacológicos que melhoram a qualidade de vida de idosos com doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 65, p. 334-339, 2016.
2. CUNHA, Fabiana Carla Matos da; CINTRA, Marco Túlio Gualberto; CUNHA, Luciana Cristina Matos da; SILVA, Hercília Martins da; COUTO, Érica de Araújo Brandão. Abordagem funcional e centrada no cliente na reabilitação de idoso com demência de Alzheimer avançada: relato de caso. *Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo*, São Paulo, Brasil, v. 22, n. 2, p. 145–152, 2011.
3. DA SILVA, Everaldo Edmilson et al. Ativação do hormônio irisina no exercício físico para saúde de idosos com doença de alzheimer. *Revista Faculdades do Saber*, v. 6, n. 12, p. 844-856, 2021.
4. DA SILVA, M. R.; CARVALHO, L. R. B.; BARJUD, L. L. E.; DA SILVA FILHO, M. L. Doença de Alzheimer: estratégias de cuidado diante das dificuldades ao portador e cuidador. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 5, n. 4, p.

164–191, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2023v5n4p164-19. Disponível em: <https://bjhs.emnuvens.com.br/bjhs/article/view/380>. Acesso em: 24 jun. 2024.

5. FAGONE, Paulo et al. Caracterização de vias moleculares alteradas no córtex entorrinal de pacientes com doença de Alzheimer e previsão in silico de potenciais medicamentos reaproveitáveis. *Genes*, v. 13, n. 4, pág. 703, 2022.

6. FEITOZA, Davi et al. Avaliação dos diferentes tipos de tratamento farmacológico da doença de Alzheimer: revisão integrativa: Evaluation of pharmacological treatment of Alzheimer's disease: integrative review. *Revista Coopex.*, v. 15, n. 02, p. 5035-5050, 2024.

7. GOMES, A.L.Z.; OTHERO M.B. Cuidados Paliativos. *Estudos Avançados*, 30 (88), 2016.

8. JAKOWIECKI, Jakub et al. Mudanças conformacionais e desdobramento de substratos β -amilóides no sítio ativo da γ -secretase. *Revista Internacional de Ciências Moleculares*, v. 5, pág. 2564, 2024.

9. KAUR, A.; NIGAM, K.; SRIVASTAVA, S.; TYAGI, A.; DANG, S. Nanoemulsão de memantina: uma nova abordagem para o tratamento da doença de Alzheimer. *Journal of Microencapsulation*, 37 (5), 355–365, 2020.

10. LIBÓRIO SINHORINI FONSECA, M. A.; LUIZ HENRIQUES AMARAL, B.; FERREIRA DA COSTA, B.; SAUGO, P. H.; NAJAR ARAÚJO, L. Abordagens terapêuticas no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão abrangente. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 5, n. 5, p. 3239–3250, 2023. DOI: 10.36557/2674-8169.2023v5n5p3239-3250. Disponível em: <https://bjhs.emnuvens.com.br/bjhs/article/view/857>. Acesso em: 24 jun. 2024.

11. NAYLOR, Renata et al. Experiências de terapia de estimulação cognitiva (TCS) no Brasil: um estudo qualitativo com pessoas com demência e seus cuidadores. *Envelhecimento e Saúde Mental*, v. 28, n. 2, pág. 238-243, 2024.

12. PEREIRA LEVADA, L.; CAMPOS DE PAIVA, G.; DE MELO ROCHA, L.; LUCAS CARNEIRO RAMOS, P.; CARLOS LUZIO FILHO, A.; CAROLINE BENNES MARTELET SIMÕES, J.; TINO BARBOSA FERREIRA, I.; PRISCILA BEZERRA DE SOUZA, A.; SANTOS ARRUDA, L.; FELIPE MARTINS LUZIO, L.; ROBERTO FUZARI SILVA, J.; SOBRAL DIAS, J.; FILIPE MODESTO RIBEIRO CRUZ, A.; RAFAELA GOMES TANEDA, B.; SIQUEIRA LEÃO, V. Perspectivas atuais sobre terapias para a doença de Alzheimer: uma análise da literatura contemporânea. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 312–322, 2024. DOI: 10.36557/2674-8169.2024v6n3p312-322. Disponível em: <https://bjhs.emnuvens.com.br/bjhs/article/view/1597>. Acesso em: 24 jun. 2024.

13. PETRALIA, Maria Cristina et al. Análise computacional de vias patogênicas na doença de Alzheimer e predição de potenciais medicamentos terapêuticos. *Ciências do Cérebro*, v. 7, pág. 827, 2022.

14. SERENIKI, Adriana; VITAL, Maria Aparecida Barbato Frazão. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 30, 2008.

15. SULTANA, Rukhsana; BUTTERFIELD, D. Allan. Proteínas cerebrais relevantes para mitocôndrias modificadas oxidativamente em indivíduos com doença de

Alzheimer e comprometimento cognitivo leve. *Jornal de Bioenergética e Biomembranas*, v. 41, p. 441-446, 2009.

16. TWAROWSKI, Bartosz; HERBET, Máriola. Processos inflamatórios na doença de Alzheimer – patomecanismo, diagnóstico e tratamento: uma revisão. *Revista Internacional de Ciências Moleculares*, v. 24, n. 7, pág. 6518, 2023.

17. VASANTHAKUMAR, Aparna et al. Harnessing peripheral DNA methylation differences in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) to reveal novel biomarkers of disease. *Clinical Epigenetics*, v. 12, p. 1-11, 2020.