



## ***Abordagens Terapêuticas no Tratamento da Doença de Alzheimer: uma revisão abrangente***

Marco Aurélio Libório Sinhorini Fonseca<sup>1</sup>, Lucas najar araujo<sup>2</sup>, Pedro Henrique Saugo<sup>3</sup>, Bruce Ferreira da Costa<sup>4</sup>, Breno Luiz Henriques Amara<sup>5</sup>.

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

A abordagem terapêutica no tratamento do Alzheimer é um tema de elevada relevância na prática clínica contemporânea, dada a crescente incidência desta condição neurodegenerativa. Os recentes avanços neste campo têm introduzido uma variedade de estratégias terapêuticas que não apenas visam aliviar os sintomas, mas também prometem substanciais melhorias na qualidade de vida dos pacientes acometidos por esta doença. O propósito deste estudo é conduzir uma análise exaustiva e profunda das inovações terapêuticas, com o intuito de alcançar um entendimento minucioso de cada intervenção e avaliar a sua viabilidade prática no contexto clínico. Este processo envolveu uma busca criteriosa de artigos científicos em bases de dados devidamente indexadas. A seleção de referências pautou-se pela avaliação da sua pertinência e atualidade, priorizando estudos que não apenas exploraram a eficácia de diversas abordagens terapêuticas, mas que também se destacaram pelo caráter inovador no âmbito do tratamento do Alzheimer. A organização das referências seguiu as diretrizes estritas do estilo de Vancouver, garantindo, dessa forma, a acurácia e a integridade da revisão. No contexto das abordagens terapêuticas no tratamento do Alzheimer, destaca-se uma série de intervenções cruciais que têm demonstrado promissores avanços. Entre elas, merece destaque a terapia com icariina, que se destaca por seu mecanismo de ação em nível molecular e seu potencial impacto na modulação do microbioma intestinal. Além disso, avanços significativos têm sido observados na aplicação de terapêuticas baseadas em nanocarregadores para a potencial mitigação dos efeitos patológicos das proteínas beta-amiloide e tau na doença de Alzheimer. Esta revisão integrativa não apenas destaca a diversidade de intervenções farmacológicas disponíveis para o tratamento do Alzheimer, mas também enfatiza a importância de uma abordagem personalizada e multidisciplinar. A consideração das particularidades clínicas e características únicas de cada paciente emerge como um pilar essencial para a otimização dos resultados terapêuticos. Além disso, a vigilância constante da segurança e eficácia a longo prazo das intervenções farmacológicas se apresenta como uma responsabilidade inalienável no cuidado desses pacientes.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; Medidas farmacológicas; Saúde mental.

## ***Therapeutic Approaches in the Treatment of Alzheimer's Disease: a Comprehensive Review***

### **ABSTRACT**

The therapeutic approach in Alzheimer's disease treatment is a topic of high relevance in contemporary clinical practice, given the increasing incidence of this neurodegenerative condition. Recent advances in this field have introduced a variety of therapeutic strategies that aim not only to alleviate symptoms but also promise substantial improvements in the quality of life for patients affected by this disease. The purpose of this study is to conduct a thorough and in-depth analysis of therapeutic innovations, aiming to achieve a detailed understanding of each intervention and assess its practical viability in the clinical context. This process involved a meticulous search for scientific articles in appropriately indexed databases. The selection of references was guided by an assessment of their relevance and timeliness, prioritizing studies that not only explored the effectiveness of various therapeutic approaches but also stood out for their innovative nature in the field of Alzheimer's treatment. The organization of references adhered to the strict guidelines of the Vancouver style, ensuring accuracy and integrity in the review. In the context of therapeutic approaches in Alzheimer's treatment, a series of crucial interventions that have shown promising advancements are highlighted. Among them, particular emphasis is placed on icariin therapy, which stands out for its molecular-level mechanism of action and its potential impact on modulating the gut microbiome. Additionally, significant progress has been observed in the application of nanocarrier-based therapeutics for potentially mitigating the pathological effects of beta-amyloid and tau proteins in Alzheimer's disease. This integrative review not only underscores the diversity of pharmacological interventions available for Alzheimer's treatment but also emphasizes the importance of a personalized and multidisciplinary approach. Considering the clinical peculiarities and unique characteristics of each patient emerges as an essential pillar for optimizing therapeutic outcomes. Furthermore, the constant monitoring of the long-term safety and efficacy of pharmacological interventions presents itself as an inalienable responsibility in the care of these patients.

**Keywords:** Alzheimer's Disease; Pharmacological Measures; Mental Health.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 07 de Outubro e publicado em 17 de Novembro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p3239-3250>

**Autor correspondente:** Marco Aurélio Libório Senhorini Fonseca - [marcoarelioliborio@gmail.com](mailto:marcoarelioliborio@gmail.com)



## INTRODUÇÃO

A abordagem terapêutica no tratamento da doença de Alzheimer (DA) assume uma relevância primordial no contexto da saúde global, dada sua prevalência e impacto crescentes. Recentemente, têm-se registrado avanços notáveis no desenvolvimento de intervenções para enfrentar os desafios apresentados pela DA. Tais progressos representam um marco crucial na prática clínica contemporânea, prometendo não somente aliviar os sintomas, mas também influenciar de forma positiva a progressão da doença e a qualidade de vida dos afetados (Alidoust et al., 2023).

A integração e compreensão dessas novas abordagens terapêuticas tornam-se imperativas para os profissionais de saúde envolvidos no cuidado dos pacientes com DA. Desde avanços em intervenções farmacológicas até estratégias não farmacológicas inovadoras, como modificações no estilo de vida e técnicas de estimulação cognitiva, a diversidade de opções terapêuticas disponíveis tem se ampliado consideravelmente. Esta revisão busca proporcionar uma análise abrangente dessas inovações, destacando não apenas as intervenções farmacológicas, mas também as abordagens não farmacológicas que estão atualmente delineando o paradigma de tratamento da DA (Liu et al., 2023).

A Voglibose, um inibidor da alfa-glucosidase, tem emergido como uma potencial intervenção terapêutica no contexto da doença de Alzheimer (DA). Esta substância apresenta propriedades promissoras na atenuação do comprometimento cognitivo, bem como na redução da agregação de A $\beta$ , minimizando o estresse oxidativo e a neuroinflamação em modelos de ratos com DA induzida por streptozotocina. A sua ação farmacológica específica no metabolismo da glicose sugere um papel fundamental na modulação de processos neurodegenerativos, conferindo à Voglibose um potencial significativo como agente terapêutico na abordagem da DA (Rajkumar et al., 2023).

Além disso, estratégias terapêuticas voltadas para o aprimoramento da neuroplasticidade têm se destacado como uma abordagem promissora no tratamento da doença de Alzheimer (DA). O estudo conduzido por María F. Colavitta e Francisco J. Barrantes, intitulado 'Estratégias Terapêuticas com o



Objetivo de Melhorar a Neuroplasticidade na Doença de Alzheimer', apresenta uma valiosa contribuição para a compreensão e desenvolvimento de intervenções eficazes para esta condição neurodegenerativa. Ao explorar a potencialidade de estratégias terapêuticas focadas na plasticidade neuronal, o estudo oferece insights relevantes para o avanço das terapias direcionadas à DA, promovendo uma nova perspectiva na busca por soluções terapêuticas inovadoras (Colavitta et al., 2023).

## **METODOLOGIA**

A primeira fase deste estudo envolveu a identificação e seleção de fontes pertinentes para a revisão, realizada por meio de uma busca em bases de dados acadêmicas e literatura científica especializada, incluindo PubMed e Scopus. Foram utilizadas palavras-chave relevantes, tais como "Therapeutic Approaches", "Treatment" e "Alzheimer's Disease". A seleção das referências foi baseada em sua afinidade com o tema do estudo, com prioridade para estudos que enfatizassem as abordagens terapêuticas no tratamento para Alzheimer.

Os artigos escolhidos foram submetidos a uma meticulosa triagem, com preferência para estudos oriundos de ensaios clínicos, metanálises, testes controlados e aleatórios, bem como revisões sistemáticas, todos publicados nos últimos cinco anos (de 2018 a 2023). Posteriormente, as referências foram minuciosamente analisadas, abrangendo uma ampla variedade de estratégias e abordagens no estudo e tratamento da doença de Alzheimer. Isso incluiu desde a investigação de alvos terapêuticos específicos até a avaliação da eficácia de intervenções como o repropósito de fármacos, modulação da função mitocondrial e terapias baseadas em genes.

A coleção de estudos proporcionou uma rica diversidade de perspectivas para enriquecer a compreensão e abordagem da doença de Alzheimer. É importante destacar que esta revisão seguiu rigorosos padrões éticos, garantindo a integridade e confiabilidade das informações utilizadas. Todas as fontes foram devidamente citadas, respeitando os direitos autorais dos autores.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os autores Trushina et al., (2023), ressaltam a disfunção mitocondrial como uma característica central na patogênese da Doença de Alzheimer (DA), conferindo aos mitocôndrios um papel crítico como alvo terapêutico. Estratégias como a promoção da biogênese mitocondrial, mitofagia e redução do estresse oxidativo, bem como a estimulação do metabolismo glicolítico, foram testadas em ensaios clínicos. Além disso, intervenções não farmacológicas, como modificações na dieta, exercícios físicos e indução de um leve estresse mitocondrial, têm demonstrado potencial na redução de marcadores-chave da DA. Os autores destacam a influência do complexo I na maquinaria de fosforilação oxidativa e sua associação com a longevidade em estudos com organismos modelo. A inibição do complexo I, apesar de parecer contraintuitiva, encontra respaldo na aplicação da metformina, um inibidor do complexo I aprovado pela FDA para o tratamento do diabetes tipo 2, indicando a viabilidade e segurança dessa abordagem em humanos. As estratégias benéficas parecem convergir para a indução de um leve estresse energético, ativando a sinalização mitocondrial e promovendo uma resposta adaptativa ao estresse.

O estudo realizado por Rajkumar et al., (2023), investigou os efeitos neuroprotetores adicionais da Voglibose em modelos de ratos com danos neuronais induzidos pela administração intracerebroventricular (ICV) de streptozotocina (STZ), um método que induz resistência à insulina no cérebro e replica alterações patológicas e comportamentais observadas na Doença de Alzheimer (DA). A administração de Voglibose resultou em melhorias significativas na memória dos ratos, reduzindo o tempo médio de escape e o comprimento da trajetória de natação durante a tarefa de navegação espacial no labirinto aquático de Morris (MWM), além de aumentar o tempo passado no quadrante alvo. Além disso, a Voglibose demonstrou melhorias na função de memória de retenção avaliada por meio do teste de esquiva passiva (PA) e do labirinto Y-maze. Esses achados sugerem que a Voglibose não apenas melhora a aprendizagem espacial, mas também exerce um efeito notável na atenuação dos danos neuronais e na disfunção comportamental induzida pela ICV-STZ. Portanto, a Voglibose pode representar uma abordagem terapêutica promissora na gestão da Doença de Alzheimer.

Liu et al., (2023), denotam que o composto ativo ICA (Icariin), extraído de espécies de *Epimedium*, tem demonstrado efeitos promissores no tratamento da

Doença de Alzheimer (DA) ao inibir a atividade da fosfodiesterase-5 e reduzir a formação de placas de A $\beta$  e emaranhados neurofibrilares intracelulares. O estudo confirma que o ICA reverteu o comprometimento cognitivo e as alterações histopatológicas em camundongos APP/PS1, indicando seu potencial terapêutico para a DA. Além disso, os resultados mostraram que o ICA influencia significativamente a composição da microbiota intestinal, afetando principalmente os grupos Akkermansia e Alistipes, que desempenham papéis importantes no metabolismo de esfingolipídios. Essas descobertas destacam a importância do eixo microbiota-metabolito-cérebro no efeito anti-DA do ICA, sugerindo que ele pode ser um alvo terapêutico promissor para o tratamento mediado por ICA da DA.

A convergência entre a terapia gênica e a nanotecnologia representa uma abordagem altamente promissora e inovadora no tratamento da Doença de Alzheimer (DA). Essa sinergia permite a manipulação genética precisa e direcionada, combinada com a capacidade das nanopartículas de atravessar barreiras biológicas desafiadoras, como a barreira hematoencefálica. Essa abordagem oferece a perspectiva de administrar genes terapêuticos diretamente nas regiões afetadas do cérebro, proporcionando um potencial significativo para modular processos biológicos subjacentes à progressão da DA. Além disso, a convergência da terapia gênica com a nanotecnologia abre novas possibilidades para a personalização dos tratamentos, adaptando-os às características específicas de cada paciente, um avanço crucial no campo da medicina de precisão. Dessa forma, essa combinação inovadora representa uma promissora fronteira no desenvolvimento de terapias mais eficazes e direcionadas para os indivíduos afetados pela DA (Jain et al., 2023).

A abordagem terapêutica na doença de Alzheimer tem experimentado significativos avanços nas últimas décadas, impulsionados pela disponibilização de biomarcadores in vivo que permitem rastrear a progressão das alterações patológicas associadas à condição e a subsequente neurodegeneração em relação a medidas cognitivas tanto transversais quanto longitudinais. De acordo com Jagust, Teunissen e DeCarli, estes biomarcadores incluem medidas de PET de amiloide  $\beta$  e tau, medidas de neurodegeneração por PET e RM, bem como medidas de amiloide  $\beta$ , tau e neurodegeneração no líquido cefalorraquidiano e plasma. Além disso, o tau é concebido como um mediador dos efeitos

downstream do amiloide  $\beta$  na neurodegeneração e cognição, sendo esta última influenciada de maneira parcial pela neurodegeneração. Para os autores, a aplicação prática deste modelo propõe a categorização de indivíduos em função da presença de evidências de deposição de amiloide  $\beta$  no cérebro (A), acúmulo patológico de tau (T) e neurodegeneração (N), adotando o referido quadro ATN.

A fim de avançar nas estratégias terapêuticas para a doença da substância branca cerebral (cSVD), é essencial uma compreensão mais aprofundada da fisiopatologia e etiologia do VCID (Inoue et al., 2023). Dado que hipertensão, tabagismo e diabetes são fatores de risco significativos para a cSVD, intervenções voltadas para a saúde vascular representam uma abordagem altamente eficaz na redução do risco de cSVD, doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral. Para os autores, intervenções precoces no estágio pré-sintomático da cSVD também se mostram promissoras para o tratamento da condição. Além disso, o desenvolvimento de terapias que visem múltiplas vias associadas aos diferentes aspectos dos danos cerebrovasculares pode ser crucial para estabelecer abordagens terapêuticas eficazes. Por fim, é importante explorar como a melhoria dos fenótipos da cSVD pode influenciar o início e a progressão da doença de Alzheimer, considerando a frequente coexistência dessas condições em idosos.

Colavitta e Barrantes (2023), afirmam que as terapêuticas para a doença de Alzheimer (DA) têm se concentrado em abordagens farmacológicas destinadas a promover a neuroproteção. Dentre elas, destaca-se o estudo de agentes que visam processos biológicos específicos, como a regulação do metabolismo de glicose e insulina. Além disso, compostos como riluzole, aprovado para tratamento de outra condição neurológica, têm sido investigados por sua capacidade de modular o sistema glutamatérgico, com o intuito de mitigar os efeitos neurodegenerativos associados à DA. Os autores também exploraram enzimas e vias metabólicas como alvos potenciais para intervenções terapêuticas na DA, evidenciando uma abordagem multifacetada e promissora no desenvolvimento de tratamentos eficazes para esta condição.

O estudo dissertado por Bayraktar et al., (2023) identificou o gene GLS como crucial no tratamento da Doença de Alzheimer (DA) através de uma análise genética. Os autores propõem um método de reposicionamento de medicamentos com base na correlação entre a supressão da síntese de

glutamato (dependente do GLS) e o tratamento da DA. O processo de conversão de glutamina em glutamato é fundamental em tecidos envelhecidos, mas pode levar a desequilíbrios iônicos prejudiciais. O estudo identificou oito candidatos a medicamentos, três dos quais são menos estudados, enquanto os outros cinco são conhecidos por seus efeitos em tratamentos contra o câncer. Esses medicamentos têm potencial para afetar a produção de glutamato e podem desempenhar um papel importante na abordagem da DA. Além disso, o estudo aponta para uma associação entre os mecanismos moleculares que afetam o ciclo celular, a formação do citoesqueleto e os processos patológicos tanto no câncer quanto na neurodegeneração, sugerindo um possível elo entre essas condições aparentemente opostas

<b>Autor(es) e Ano</b>	<b>Título do Estudo</b>	<b>Principais discussões</b>
Trushina et al. (2023)	Modulation of Mitochondrial Function as a Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Diseases	O estudo propõe a modulação da função mitocondrial como uma estratégia terapêutica promissora para doenças neurodegenerativas.
Kannan et al. (2023)	Voglibose attenuates cognitive impairment, A $\beta$ aggregation, oxidative stress, and neuroinflammation in streptozotocin- induced Alzheimer's disease rat model	A voglibose mostrou efeitos benéficos na melhora da cognição, redução da agregação de A $\beta$ , diminuição do estresse oxidativo e inflamação neuro.
Liu et al. (2023)	Anti-Alzheimers molecular mechanism of icariin: insights from gut microbiota, metabolomics, and network pharmacology	O icariin apresentou potencial na modulação de mecanismos moleculares associados à doença de Alzheimer, incluindo interações com a microbiota intestinal.
Jain et al. (2023)	Current Insights of Nanocarrier- Mediated Gene Therapeutics to Treat Potential Impairment of Amyloid Beta Protein and Tau Protein in Alzheimer's Disease	A utilização de nanocarregadores para terapia gênica mostra promessa no tratamento de alterações relacionadas às proteínas beta-amiloide e tau na doença de Alzheimer.
Jagust et al. (2023)	The complex pathway between amyloid $\beta$ and cognition: implications for	O estudo explora a complexa relação entre a proteína beta-amiloide e a cognição,



<b>Autor(es) e Ano</b>	<b>Título do Estudo</b>	<b>Principais discussões</b>
	therapy	fornecendo insights relevantes para possíveis abordagens terapêuticas.
Inoue et al. (2023)	Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease	O estudo investiga os mecanismos subjacentes da doença das pequenas artérias cerebrais, proporcionando insights importantes para a compreensão da demência vascular e da doença de Alzheimer.
Colavitta et al. (2023)	Therapeutic Strategies Aimed at Improving Neuroplasticity in Alzheimer Disease	O estudo aborda estratégias terapêuticas voltadas para a melhoria da neuroplasticidade na doença de Alzheimer, sugerindo abordagens promissoras nesse contexto.
Bayraktar et al. (2023)	Drug repositioning targeting glutaminase reveals drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease patients	O estudo identifica candidatos a medicamentos para o tratamento da doença de Alzheimer, focando na regulação da glutaminase, e sugere potencial terapêutico dessas substâncias.

Fonte: Fonseca et al., (2023).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Com base nos avanços recentes na pesquisa sobre a doença de Alzheimer, torna-se evidente que há um cenário promissor no desenvolvimento de terapêuticas mais eficazes. A compreensão mais aprofundada das vias biológicas envolvidas, como a interação entre amiloide beta e cognição, abre portas para estratégias mais direcionadas. Além disso, abordagens que visam a melhoria da neuroplasticidade oferecem uma nova perspectiva, destacando a importância de promover a adaptação do cérebro em resposta à progressão da doença.

A pesquisa sobre terapias genéticas mediadas por nanocarregadores também representa um avanço significativo, ao direcionar diretamente as proteínas-chave envolvidas na patogênese do Alzheimer. Essas descobertas promissoras indicam que estamos caminhando em direção a um arsenal



terapêutico mais amplo e eficaz para enfrentar os desafios apresentados por essa condição neurodegenerativa.

Por fim, o progresso contínuo no campo das terapêuticas para a doença de Alzheimer é motivo de otimismo e renova a esperança para os milhões de indivíduos afetados por essa condição. Com uma abordagem multifacetada, que inclui desde terapias genéticas inovadoras até estratégias para aprimorar a neuroplasticidade, estamos mais próximos do que nunca de oferecer intervenções eficazes que possam melhorar a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias. À medida que avançamos, é imperativo continuar apoiando e promovendo a pesquisa nesta área vital, pois cada avanço representa uma potencial revolução na forma como enfrentamos e tratamos a doença de Alzheimer.

## **REFERÊNCIAS**

Alidoust, L. et al. (2023). Stem cell-conditioned medium is a promising treatment for Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, 452, 114543.

Bayraktar, A. et al. (2023). Drug repositioning targeting glutaminase reveals drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease patients. *Journal of Translational Medicine*, 21, 332.

Colavitta, M. F.; Barrantes, F. J. Therapeutic Strategies Aimed at Improving Neuroplasticity in Alzheimer Disease. *Pharmaceutics*, v. 15, 2023, p. 2052.

Dave, B. P. et al. (2023). Pathophysiological Aspects and Therapeutic Armamentarium of Alzheimer's Disease: Recent Trends and Future Development. *Cellular and Molecular Neurobiology*.

Gholami, A. (2023). Alzheimer's disease: The role of proteins in formation, mechanisms, and new therapeutic approaches. *Neuroscience Letters*, 817, 137532.

Inoue, Y. et al. (2023). Pathophysiology and probable etiology of cerebral small vessel disease in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 18, 46.



Jain, U. et al. (2023). Current Insights of Nanocarrier- Mediated Gene Therapeutics to Treat Potential Impairment of Amyloid Beta Protein and Tau Protein in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*.

Jagust, W. J. et al. (2023). The complex pathway between amyloid  $\beta$  and cognition: implications for therapy. *The Lancet Neurology*, 22.

Kannan, M. R. S. et al. (2023). Voglibose attenuates cognitive impairment, A $\beta$  aggregation, oxidative stress, and neuroinflammation in streptozotocin- induced Alzheimer's disease rat model. *Inflammopharmacology*, 31, 2751–2771.

Liu, W. et al. (2023). The role of N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Alzheimer's disease: From pathophysiology to therapeutic approaches. *Progress in Neurobiology*, 231, 102534.

Liu, Y. et al. (2023). Anti-Alzheimers molecular mechanism of icariin: insights from gut microbiota, metabolomics, and network pharmacology. *Journal of Translational Medicine*, 21, 277.

Trushina, E. et al. (2023). Modulation of Mitochondrial Function as a Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Diseases. *Prev Alz Dis*, 4(10), 675-685. Published online October 24, 2023.