

Perspectivas atuais da terapia anti-amiloide para a Doença de Alzheimer

Current perspectives of anti-amyloid therapy for Alzheimer's Disease

Perspectivas actuales del tratamiento anti-amiloide para la Enfermedad de Alzheimer

Ana Maria Santos Cardoso¹, Lucas Mainardo Rodrigues Bezerra²,
Cynthia Cardozo Lima³, Isadora Maria Rodrigues Bezerra⁴,
José Lopes Pereira Júnior⁵, João Gustavo Porto Torres⁶

1. Acadêmica de Medicina, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP. Parnaíba-PI, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7092-2295>

2. Acadêmico de Medicina, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP. Parnaíba-PI, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3659-3066>

3. Acadêmica de Medicina, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP. Parnaíba-PI, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4067-7385>

4. Acadêmica de Medicina, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP. Parnaíba-PI, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9583-0848>

5. Graduado em Farmácia, Mestre em Ciências Biomédicas, Docente do Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP. Parnaíba-PI, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5621-7469>

6. Graduado em Medicina, especialista em Psiquiatria, com ênfase em Psicofarmacologia e Transtorno de personalidade, Docente do Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP. Parnaíba-PI, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0663-4998>

Resumo

Introdução. Segundo a *Alzheimer's Disease International*, demência é um termo genérico para um conjunto de sintomas causados por distúrbios que afetam o cérebro e têm impacto na memória, pensamento, comportamento e emoções. O tratamento da doença de Alzheimer (DA) é multidisciplinar e deve incluir a terapia farmacológica e não farmacológica. Os inibidores da colinesterase são as drogas de primeira escolha para o tratamento da DA, porém apresentam muitos efeitos colaterais e não impedem a progressão da doença. Dessa forma, a terapia anti-amiloide é uma alternativa promissora no tratamento da DA. **Objetivo.** O presente estudo objetiva analisar as atuais perspectivas da terapia anti-amiloide no tratamento da DA. **Método.** Foi realizada uma pesquisa de artigos científicos desde 2016 nas bases de dados Scielo, PUBMED, LILACS e BVS. **Resultados.** Inicialmente, foram encontrados 109 artigos na língua inglesa, portuguesa e alemã, dos quais foi realizada a leitura dos seus resumos. **Conclusões.** Com base na literatura analisada, grandes avanços clínicos vêm sendo realizados diante da DA. O futuro do tratamento do Alzheimer provavelmente está em uma abordagem terapêutica multimodal e a hipótese amiloide vem como terapia alternativa promissora para o tratamento da doença. Assim, ressaltamos a importância de que se fomente a discussão e a pesquisa para que nos aproximemos cada vez mais de uma possível cura e prevenção desta afecção.

Unitermos. Doença de Alzheimer; Demência Senil; Doenças Neurodegenerativas; Peptídeos beta-Amiloides; Imunoterapia; Tratamento farmacológico

Abstract

Introduction. According to *Alzheimer's Disease International*, dementia is a generic term for a set of symptoms caused by disorders that affect the brain and impact memory, thinking, behavior and emotions. The treatment of Alzheimer's disease (AD) is multidisciplinary and should include non-pharmacological and pharmacological therapy. Cholinesterase inhibitors are the drugs of first choice for the treatment of AD, but they have many side effects and do not prevent the progression of the disease. Thus, anti-amyloid therapy is a promising alternative in the treatment of AD. **Objective.** The present study aims to analyze the current

perspectives of anti-amyloid therapy in the treatment of AD. **Method.** A survey of scientific articles has been conducted since 2016 in the Databases Scielo, PUBMED, LILACS and BVS. **Results.** Initially, 109 articles were found in English, Portuguese and German, whose abstracts were read. **Conclusions.** Based on the analyzed literature, great clinical advances have been made in the face of AD. The future of Alzheimer's treatment probably lies in a multimodal therapeutic approach and the amyloid hypothesis comes as a promising alternative therapy for the treatment of the disease. Thus, we emphasize the importance of promoting discussion and research so that we can get closer and closer to a possible cure and prevention of this condition.

Keywords. Alzheimer Disease; Dementia; Neurodegenerative Diseases; Amyloid beta-Peptides; Immunotherapy; Drug Therapy

Resumen

Introducción. Según Alzheimer's Disease International, la demencia es un término genérico para un conjunto de síntomas causados por trastornos que afectan el cerebro y afectan la memoria, el pensamiento, el comportamiento y las emociones. El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA) es multidisciplinario y debe incluir terapia farmacológica no farmacológica. Los inhibidores de la colinesterasa son los fármacos de primera elección para el tratamiento de la EA, pero tienen muchos efectos secundarios y no previenen la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, la terapia anti-amiloide es una alternativa prometedora en el tratamiento de la EA. **Objetivo.** El presente estudio tiene como objetivo analizar las perspectivas actuales de la terapia anti-amiloide en el tratamiento de la EA. **Método.** Se realizó una búsqueda de artículos científicos desde 2016 en las bases de datos Scielo, PUBMED, LILACS y BVS. **Resultados.** Inicialmente fueron encontrados 109 artículos en inglés, portugués y alemán, cuyos resúmenes fueron leídos. **Conclusiones.** En base a la literatura analizada, se han logrado grandes avances clínicos frente a la EA. El futuro del tratamiento del Alzheimer probablemente se encuentra en un enfoque terapéutico multimodal y la hipótesis del amiloide se presenta como una terapia alternativa prometedora para el tratamiento de la enfermedad. Por lo tanto, enfatizamos la importancia de promover la discusión y la investigación para que podamos acercarnos cada vez más a una posible cura y prevención de esta condición.

Palabras clave. Enfermedad de Alzheimer; Demencia; Enfermedades Neurodegenerativas; Péptidos beta-Amiloides; Inmunoterapia; Quimioterapia

Trabalho realizado no Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba - IESVAP, Parnaíba-PI, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 04/03/2022

Aceito em: 23/06/2022

Endereço de correspondência: João Gustavo Porto Torres. R. Evandro Lins e Silva 4435. Sabiazal. Parnaíba-PI, Brasil. CEP 64212-790. Fone 86 3142-0565. E-mail: joao.torres@iesvap.edu.br

INTRODUÇÃO

Segundo a *Alzheimer's Disease International* 2020¹, demência é um termo genérico para um conjunto de sintomas causados por distúrbios que afetam o cérebro e têm impacto na memória, pensamento, comportamento e emoções. As demências são problemas de saúde pública e mais de 10 milhões de novos casos surgem anualmente em todo o mundo, levando a um custo global atual acima de US \$ 1 trilhão por ano. As principais causas incluem a doença de

Alzheimer (DA), demência vascular, demência de corpos de Lewy e demência fronto-temporal. Dentre elas, a DA é a mais comum, afetando 50-60% das pessoas com demência¹.

A DA tem suas bases fisiopatológicas associadas a presença de placas senis extracelulares compostas de agregados filamentosos da proteína β -amiloide ($A\beta$) e massas neurofibrilares intracelulares formadas pela proteína tau hiperfosforilada¹. Os depósitos amiloides são formados quando a proteína precursora amiloide é clivada pelas enzimas β e γ secretases gerando peptídeos insolúveis, causando disfunção sináptica, inflamação, morte seletiva de neurônios e efeitos neurotóxicos diretos que levam a dano oxidativo².

Além disso, é possível que o acúmulo de beta-amiloide seja o fator ativador para a hiperfosforilação da proteína tau. Dessa forma, a hipótese da cascata amiloide conceitua que a desequilíbrio entre a produção e depuração da $A\beta$ está associada à formação de oligômeros, que causam desregulação na estrutura e função sináptica².

Outra condição associada à DA é o estado hipocolinérgico nos terminais axonais provenientes do núcleo basal de Meynert, que afetam diretamente o hipocampo, principal estrutura responsável pela memória, marcando a fase inicial da doença. Logo em seguida são afetados os lobos frontais, levando a alterações na cognição, comportamento, julgamento e perda global da memória. Com o avanço da DA, o lobo parietal e temporal, a amígdala e o hipotálamo, são afetados cronicamente³.

O tratamento da DA é multidisciplinar e deve incluir a terapia não farmacológica, com o objetivo de minimizar o comprometimento cognitivo e comportamental. Já o componente farmacológico do tratamento possui como droga de primeira escolha os inibidores da colinesterase (Tacrina, Rivastigmina, Donepezil e Galantamina), que inibem as enzimas responsáveis pela hidrólise da acetilcolina, aumentando assim, a sua capacidade de estimular receptores nicotínicos e muscarínicos no cérebro. Entretanto, a hiperatividade colinérgica causada pelo uso desses medicamentos pode provocar efeitos colaterais, tais como: aumento da secreção ácida, oscilação na pressão arterial, síncope, arritmia, bradicardia, cefaleia, agitação, insônia, câimbra, sudorese, náuseas, vômitos, diarreia, entre outros⁴.

Todavia, apesar de se mostrarem eficientes no controle sintomático, esses fármacos não impedem a progressão da doença. Dessa forma, a terapia anti-amiloide é uma alternativa promissora no tratamento da DA. Os fármacos com propriedades anti-amiloides podem ser classificados em: inibidores da fibrilogênese, inibidores da formação e promotores da depuração. Os inibidores da fibrilogênese incluem o Clioquinol e o Tramiprosate. O primeiro é um quelante de cobre e zinco, relacionado com a formação, manutenção e neurotoxicidade das placas senis. Já o segundo, tramiprosate, liga-se ao beta-amiloide solúvel, impedindo sua interação com as glicosaminoglicanas, necessária para a agregação e deposição subsequente.

Concomitantemente, os inibidores da formação dos beta-amiloides agem bloqueando a ação da betassecretase e gamassecretase reduzindo a formação do β -amiloide. Ademais, os promotores da depuração compreendem a imunoterapia, que tem como alvos a inibição do acúmulo de deposição de $A\beta$ e de tau hiperfosforilada⁴.

Os agentes anti-amiloides que constataram efetividade clínica ou de biomarcadores em estágio final de ensaios clínicos compreende os anticorpos anti-amiloides donanemabe, aducanumabe, lecanemabe e gantenerumabe, além do agente oral de molécula pequena ALZ-801, um pró-fármaco do agente ativo tramiprosato. Os quatro anticorpos citados são efetivos ao inibirem os efeitos tóxicos dos oligômeros $A\beta$, já o agente oral ALZ-801 inibe o enovelamento e agregação do monômero amiloide, bloqueando especificamente e completamente a agregação de monômeros $A\beta$ em oligômeros na dose clínica sem interagir com a placa amiloide⁵.

Recentemente, o órgão regulatório americano *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o Aducanumabe (BIIB037) para o tratamento da DA. Ele é um anticorpo monoclonal IgG1 totalmente humano de elevada afinidade contra um epítipo conformacional encontrado no peptídeo $A\beta$. Estudos mostraram que o Aducanumabe permeia a barreira hematoencefálica e diminui significativamente as marcações por PET para placas $A\beta$ ⁶. Outro anticorpo promissor para o tratamento do Alzheimer é o Donanemab (LY3002813), o qual foi desenvolvido para remover as placas

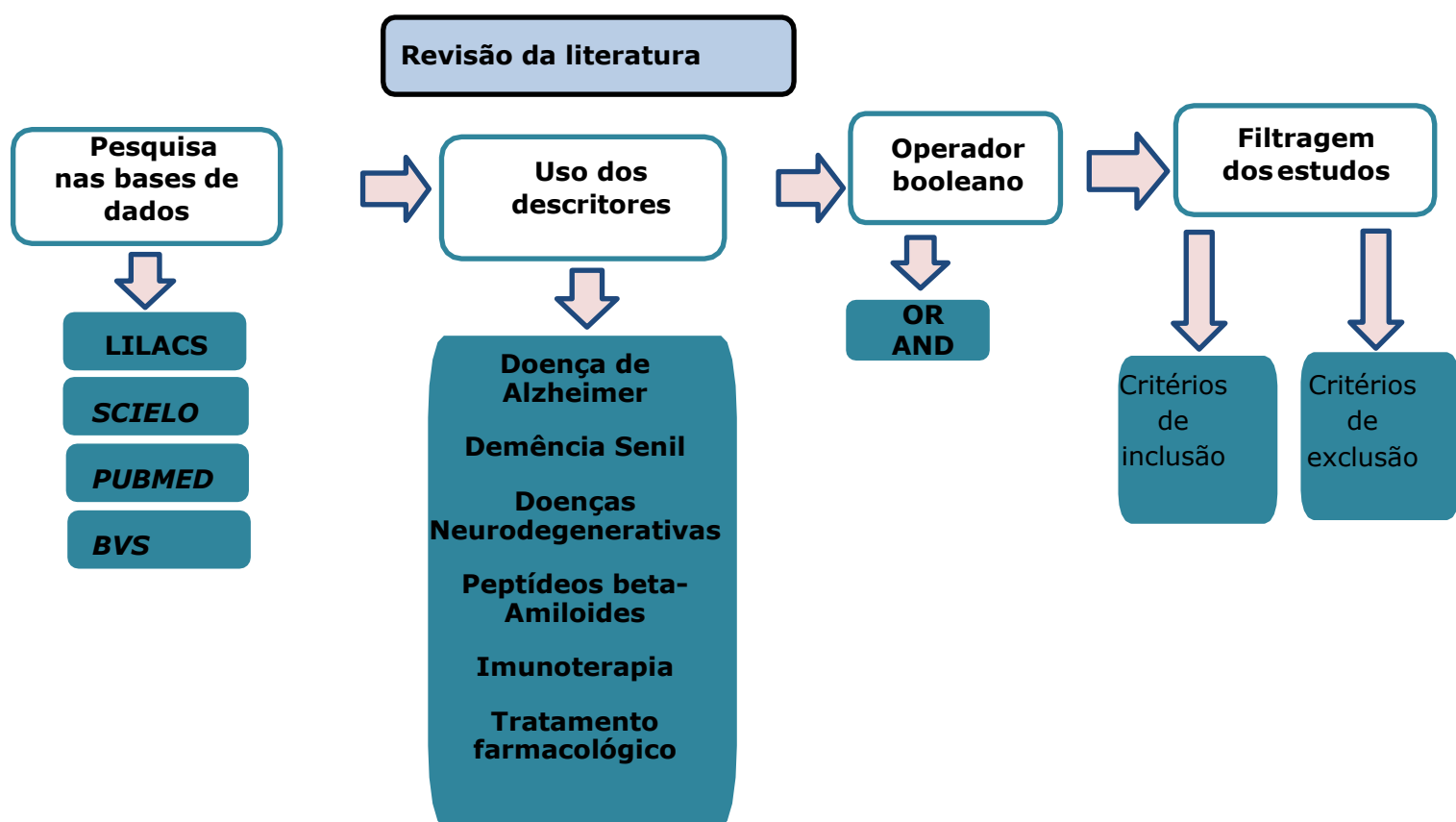
amilóides por meio de fagocitose mediada pela micróglia. Dessa forma, o presente estudo objetiva analisar as atuais perspectivas da terapia anti-amiloide no tratamento da DA.

MÉTODO

Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com abordagem qualitativa e descritiva. Foram utilizados como bases de dados a *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) usando as seguintes palavras-chaves presentes nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Doença de Alzheimer, Demência Senil, Doenças Neurodegenerativas, Peptídeos beta-Amiloides, Imunoterapia e tratamento farmacológico; com os operadores Booleanos "AND" e "OR" (Figura 1).

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos publicados entre os anos de 2016 e 2022, com a temática Doença Alzheimer e terapia anti-amiloide, nos idiomas inglês, português e alemão indexados em uma das bases de dados citadas anteriormente. Os artigos que se enquadram nos critérios de exclusão são aqueles que não apresentaram o tema principal, estavam duplicados, bem como aqueles publicados fora do intervalo dos anos de 2016 a 2022.

Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos.



RESULTADOS

Inicialmente foram encontrados 109 artigos, dos quais foi realizada a leitura dos seus resumos. Após a seleção a partir dos critérios de inclusão, critérios de exclusão e da leitura dos resumos foram escolhidos para a construção do referido trabalho 22 artigos^{2,4-24} (SCIELO=6; PUBMED=14; LILACS=1; BVS=1), sendo 1 na língua alemã, 3 na língua portuguesa e 18 na língua inglesa, publicados nos anos de 2016 a 2022. Os artigos selecionados com o seu ano de publicação e base de dado encontrados estão presentes na Tabela 1.

Tabela 1. Artigos selecionados.

Artigo/ano	Base de dados	Desfecho
Lowe 2021 ⁷	PUBMED	A carga de placa amiloide cerebral, usando tomografia por emissão de pósitrons florbetapir, foi avaliada até 72 semanas abaixo dos níveis basais após uma dose única de donanemab. O tratamento com donanemab em doses únicas ou múltiplas resultou em rápida redução da amiloide.
Decourt 2021 ⁸	PUBMED	De acordo com a hipótese da cascata amiloide, a remoção da beta amiloide (A β) deve curar a doença de Alzheimer (DA). Múltiplas terapias de anticorpos monoclonais (mAb) que visam a formação e remoção de placas A β na DA estão em desenvolvimento ativo e possui um potencial de tratar vários estágios da doença.
Yu 2021 ⁹	BVS	Os tratamentos atuais para a doença de Alzheimer (DA) são incapazes de alcançar efeitos terapêuticos satisfatórios ou interromper a progressão da doença. Dessa forma, novas abordagens terapêuticas estão sendo observadas, entre elas, estão: terapia anti-amiloide, terapia anti-tau, terapia anti-neuroinflamatória, agentes neuroprotetores, incluindo moduladores de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) e estimulação cerebral. Isso possibilitará, no futuro, que os médicos escolham individualmente as intervenções apropriadas com base na medicina de precisão.
Jeremic 2021 ¹⁰	PUBMED	O acúmulo de peptídeos amiloide- β (A β) é considerado um dos pilares neuropatológicos fundamentais da doença. À vista disso, o desenvolvimento de tratamento A β específico de oligômero-epítipo e a implementação de vários biomarcadores aprimorados e métodos de previsão de risco que permitem a detecção precoce, juntamente com terapias que atuam em outros fatores, como hiperexcitabilidade no início da DA, podem ser a chave para retardar essa pandemia global.
Frölich 2021 ¹¹	PUBMED	Estratégias inovadoras de tratamento molecular para a doença de Alzheimer são baseadas em uma melhor compreensão da neurobiologia molecular da doença, abrindo uma variedade de alvos terapêuticos.
Tousi 2021 ¹²	PUBMED	Os anticorpos monoclonais estão se mostrando promissores para o desenvolvimento de novas terapêuticas direcionadas à doença de Alzheimer e formas associadas de demência. Quatro anticorpos monoclonais anti-amiloide estão agora em ensaios clínicos de fase III ou pós-fase III. Estes incluem aducanumab, lecanemab, gantenerumab e donanemab. Todos os anticorpos monoclonais anti-A β têm evidências robustas de remoção de amiloide, e dados clínicos mostram evidências de declínio lento de tal enfermidade.
Weiner 2021 ¹³	PUBMED	A aprovação acelerada do aducanumab (Aduhelm TM) pelo FDA dos EUA é um evento importante. Pela primeira vez, um agente terapêutico que tem como alvo a neurobiologia da doença de Alzheimer (DA) está disponível para uso clínico. A aprovação do aducanumab terá impacto na prática clínica tanto de forma positiva quanto negativa.
Walsh 2021 ¹⁴	PUBMED	O licenciamento americano do aducanumab da Biogen como "o primeiro medicamento modificador da doença de Alzheimer" foi saudado como um grande avanço por muitos. No entanto, um grande desafio para os médicos e pacientes dos EUA é a decisão da FDA de aprovar o aducanumabe para qualquer paciente com doença de Alzheimer, apesar dos ensaios da Biogen incluir apenas aqueles com doença precoce.
Lowe 2021 ¹⁵	PUBMED	Donanemab (LY3002813) é um anticorpo de imunoglobulina G1 humanizado dirigido a um epítipo N-terminal piroglutamato beta-amiloide (A β) que está presente apenas em placas amiloides cerebrais, uma característica patológica definidora da doença de Alzheimer (DA). A dose intravenosa de donanemab 10 mg/kg pode reduzir os depósitos de amiloide na DA, apesar de ter uma meia-vida menor do que a esperada.
Tolar 2021 ¹⁶	PUBMED	Um grande corpo de evidências clínicas e não clínicas apoia o papel dos oligômeros beta-amiloides solúveis neurotóxicos (amiloide, A β) como condutores patogênicos da doença de Alzheimer (DA). Diante disso, ensaios recentes em estágio avançado na DA avaliaram agentes direcionados a espécies distintas de A β fornecendo evidências convincentes de que a inibição da toxicidade de oligômeros de A β representa uma abordagem eficaz para retardar ou interromper a progressão da doença.
Esang 2021 ¹⁶	PUBMED	O aducanumabe é um anticorpo direcionado para beta-amiloide indicado para tratar DA, e o desfecho substituto utilizado em sua aprovação acelerada é a redução da placa beta-amiloide. Assim, prevê-se que isso melhore a cognição e o funcionamento global geral.
Mintun 2021 ¹⁷	PUBMED	Em pacientes com doença de Alzheimer precoce, donanemab resultou em um melhor escore composto para cognição e capacidade de realizar atividades da vida diária.
Pais 2020 ¹⁸	SCIELO	Há um entendimento crescente de que os biomarcadores podem desempenhar um papel importante nos estágios iniciais da DA. Nessa perspectiva, o principal objetivo da detecção da doença em seus estágios pré-clínicos é facilitar a intervenção terapêutica precoce, que é a premissa subjacente à maioria dos esforços em andamento para encontrar novas terapias.
Santana 2020 ¹⁹	SCIELO	A neuroinflamação é outra característica importante na DA, que se manifesta através da proliferação e ativação da micróglia. Após a detecção de dano ou estímulo imunológico no cérebro, como o causado por peptídeos A β , a micróglia é ativada e produz mediadores pró-inflamatórios. O resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) é um polifenol que se destaca por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias tendo um potencial uso no tratamento da DA.
Delanogare 2019 ⁶	SCIELO	Apesar das consideráveis possibilidades de fracasso e dos relevantes obstáculos a serem enfrentados, as promessas para o desenvolvimento de uma terapêutica efetiva para a DA são palpáveis, de modo que conhecer os principais erros translacionais na área permitiria uma progressão das taxas de sucesso no desenvolvimento de novos fármacos.
Kozin 2018 ²⁰	PUBMED	O desenvolvimento de drogas para o tratamento da doença de Alzheimer tem focado em agentes que deveriam suportar β -amiloide endógeno (A β) em um estado monomérico e destruir oligômeros de A β

		solúveis e agregados de A β insolúveis. Todavia, esta estratégia falhou ao longo dos últimos 20 anos e acabou por ser abandonada. Portanto, uma nova abordagem para a terapia anti-amiloide de DA com base nas últimas conquistas na compreensão das causas moleculares da amiloidose cerebral em modelos animais deverá ser adotada.
Arndt 2018 ²¹	PUBMED	Análises bioquímicas e estruturais mostram que o aducanumab se liga a um epítopo linear formado pelos aminoácidos 3-7 do peptídeo A β . O aducanumab discrimina entre monômeros e agregados oligoméricos ou fibrilares com base na afinidade monovalente fraca, cinética de ligação rápida e forte avides por agregados ricos em epítopos.
Sant'Ana 2018 ⁴	LILACS	De modo geral as opções de tratamentos atuais aprovados para a DA são meramente sintomáticas e não afetam a progressão da doença. A terapêutica anti-amiloide apresenta-se como estratégia promissora para modificar a evolução da DA.
van Dyck 2018 ²²	PUBMED	A maioria dos supostos tratamentos modificadores da doença em desenvolvimento para a doença de Alzheimer são direcionados contra o peptídeo amiloide- β (A β). Entre as abordagens terapêuticas anti-A β , a mais desenvolvida é a imunoterapia específica. Embora o teste de anticorpos monoclonais exógenos (mAbs) tenha sido repleto de falhas e resultados confusos, a experiência adquirida com esses ensaios forneceu pistas importantes para melhores tratamentos.
Ginestal-López 2018 ²³	SCIELO	Atualmente, os tratamentos imunológicos permitem tratar um número elevado de condições neurológicas de forma mais precisa e individualizada. Diante disso, a gama de condições que podem ser potencialmente tratados com imunoterapia é cada vez maior, e passou a incluir condições neurológicas de alta prevalência, como enxaqueca e, possivelmente, Doença de Alzheimer.
Falco 2016 ²	SCIELO	As hipóteses moleculares da doença de Alzheimer mais estudadas diferem a respeito de qual característica fisiopatológica é a mais importante levando a diferentes conclusões mecanísticas, e, conseqüentemente, a diferentes abordagens terapêuticas. As pesquisas atuais abrangem estudos químicos, bioquímicos, biológicos e toxicológicos, permitindo uma compreensão mais completa dos mecanismos subjacentes e a formulação de terapias mais eficazes para compor o arsenal químico contra a doença de Alzheimer.
Cazarim 2016 ²⁴	SCIELO	Os imunomoduladores e as novas drogas são substâncias importantes para o tratamento da DA, uma vez que, podem interferir em alvos alternativos, como inibidores ou moduladores de gama ou beta-secretase, inibidores de fosfodiesterase, moduladores de quinase dependentes de ciclina (CDK 5) e inibidores de fosfolipase A2.

DISCUSSÃO

O Clioquinol, quelante de ferro que pertence à classe dos inibidores de agregação, não demonstrou melhora efetiva na cognição ou impressão clínica global entre os grupos de tratamento ativo e placebo, além de apresentar deficiência visual como efeito adverso no grupo de tratamento. O composto de segunda geração do clioquinol, denominado PBT2, melhorou a capacidade de cruzamento e a farmacocinética em comparação com o de primeira geração, no entanto, os ensaios controlados randomizados duplo-cegos (ECRs) de PBT2 não demonstraram efeito global significativo na cognição ou função no tratamento de comprometimento cognitivo leve (CCL) e DA leve à moderada⁸.

Os inibidores da formação têm como alvo as atividades catalíticas de β -secretase e γ -secretase, que é a etapa limitante da velocidade na produção de A β . Os inibidores da β -secretase (BACE)1 diminuíram os níveis de A β no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pacientes com DA²⁵. Vários inibidores de BACE1 chegaram a ensaios clínicos de fase III, como verubecestat, atabecestat, lanabecestat, LY3202626 umibecestat, mas esses medicamentos falharam devido à falta de eficácia ou piora da função cognitiva em pacientes com CCL e DA leve a moderada. O elenbecestat foi interrompido nos estudos de fase III porque mostrou uma relação risco/benefício desfavorável na DA precoce. Com relação aos inibidores da γ -secretase (como o semagacestat e avagacestat) os ECRs foram interrompidos devido a observação da deterioração cognitiva em pacientes com CCL e DA leve a moderada. A piora cognitiva também esteve presente no modulador da γ -secretase, o tarenflurbil. Dessa forma, o papel dos inibidores de secretase permanece em debate⁹.

A terceira estratégia terapêutica anti-amiloide corresponde a substâncias promotoras da depuração do beta-amiloide dos tecidos cerebrais. Nesse cenário, enquadra-se a imunoterapia⁴. A imunoterapia mais difundida é feita pela imunização passiva por meio da administração de anticorpos monoclonais exógenos. Na abordagem mais promissora, anticorpos pré-formados A β são injetados por via intravenosa, com o objetivo de ajudar a reduzir a carga amiloide no cérebro de pacientes com DA, por meio de vários

mecanismos possíveis, como a facilitação da fagocitose de amiloide por micróglia, a inibição da agregação amiloide, ou ligação de anticorpos no sangue causando um gradiente de concentração capaz de gerar efluxo de A β do cérebro²⁶.

Desde 1999, já foi relatado que a imunização ativa contra A β reverteu a patologia amiloide em camundongos transgênicos. A imunização ativa envolve uma abordagem de vacinação com a administração de A β como o antígeno para induzir uma resposta imune contra A β . Os anticorpos monoclonais anti-A β são iniciativas de imunoterapia passiva que foram investigadas exaustivamente como tratamento para a DA. O atual arsenal de anticorpos monoclonais difere em seletividade para variantes polimórficas e pode reconhecer epítomos com base em uma porção específica da sequência A β ou em uma das conformações A β multiméricas²¹.

Com relação aos anticorpos monoclonais, os estudos com aducanumab foram finalizados. Após estudos negativos de fase 3 em pacientes sintomáticos de Alzheimer, o solanezumab está sendo investigado apenas para fins preventivos. Após os primeiros estudos negativos de fase 3, o gantenerumab está sendo desenvolvido em doses mais altas e em estudos de maior duração. O lecanemab demonstrou em um estudo de fase 2 após 18 meses uma redução significativa na carga amiloide no cérebro e efeitos clínicos em testes cognitivos e avaliação clínica global, os biomarcadores do LCR também sugeriram um efeito do tratamento na neurodegeneração. Este anticorpo está

atualmente sendo testado em um estudo de fase 3 para confirmação de eficácia. Em um estudo de fase 2, donanemab mostrou efeitos positivos na cognição e habilidades cotidianas em pacientes com DA em estágio inicial após 18 meses em comparação com placebo. Um estudo de fase 3 acaba de começar¹¹.

Em junho de 2021, a FDA dos EUA aprovou (devido os efeitos relevantes no nível de biomarcador) o aducanumab para o tratamento de DA leve (dosagem: 10 mg/kg de peso corporal, infusão intravenosa mensal). Ele é um anticorpo IgG1 humano recombinante que se liga principalmente a agregados amiloides A β solúveis e insolúveis com seletividade >10.000 vezes sobre monômeros, sendo capaz de direcionar seletivamente as formas oligoméricas e fibrilares patológicas de A β . Estudos pré-clínicos em camundongos Tg2576 mostraram redução do tamanho da placa A β de maneira dose-dependente em animais jovens (9 meses de idade), mas não envelhecidos (22 meses de idade), sugerindo que este anticorpo monoclonal previne a agregação de A β mais do que ajuda na sorção²¹.

Donanemab demonstrou segurança geral e tolerabilidade no ECRs, controlado por placebo de grupos paralelos e de dose única, seguido por um estudo de dose múltipla e aumento de dose. Os pacientes foram divididos em cinco coortes de dosagem, variando de 0,1 a 10 mg/kg, ou uma coorte placebo seguida por um período de acompanhamento de 12 semanas para cada dose. Curiosamente, a PET amiloide mostrou que a dose de 10

mg/kg levou à redução da carga amiloide cerebral de 40-50%. Resultados recentes do estudo TRAILBLAZER-ALZ destacaram o donanemab como um tratamento promissor com anticorpos monoclonais da DA sintomática precoce¹⁵.

Dessa forma, o mecanismo da terapia anti-amiloide se baseia na provável atuação contra o peptídeo A β , que promoveria um fenômeno de dissipação periférica, em que os anticorpos administrados periféricamente se ligam às espécies A β solúveis circulantes e alteram as razões de concentração de A β entre o sistema nervoso central e o plasma. Assim, com a diferença no gradiente de concentração, ocorre uma exportação do cérebro e conseqüentemente a dissolução das placas amiloides²⁶. Inúmeras abordagens terapêuticas envolvendo imunização ativa e passiva estão em desenvolvimento. No entanto, estudos apontam que as abordagens com peptídeos de Ap apresentam maior eficácia quando o início é precoce, antes de quaisquer sintomas⁴.

Diante disso, a segmentação de Ap e tau, juntamente com a imunoterapia, pode proporcionar efeitos terapêuticos sinérgicos, conduzindo, de fato, a redução dos níveis totais de amiloide no cérebro, bem como a remoção das placas senis, apresentando efeito significativo na memória e desempenho em testes comportamentais de ratos submetidos a estudos. Conseqüentemente, nas perspectivas atuais da terapia anti-amiloide para a DA um benefício significativo seria obtido se, de alguma forma, uma

intervenção terapêutica pudesse abordar os dois métodos simultaneamente⁴.

CONCLUSÕES

Com base na literatura analisada, grandes avanços clínicos vêm sendo realizados diante da DA no decorrer dos anos, tais como detecção precoce e previsão de demência, desenvolvimento de biomarcadores, incluindo biomarcadores sanguíneos e o surgimento estratégias terapêuticas que visam tratar a doença. O futuro do tratamento do Alzheimer provavelmente está em uma abordagem terapêutica multimodal com diferentes substâncias, semelhante à quimioterapia e o que se espera é que novos tratamentos modificadores da doença com diferentes mecanismos de ação sejam aprovados. A hipótese amiloide vem como terapia alternativa promissora para o tratamento da DA, utilizando-se de diferentes estratégias terapêuticas, em que a perspectiva da imunoterapia tem demonstrado ser uma das mais promissoras para a DA. Por enquanto ainda não foi bem elucidado quais substâncias podem ser combinadas de forma significativa, a ordem coerente e como os grupos de pacientes adequados podem ser definidos. Tais tendências demandarão novos métodos de trabalho com alto grau de cooperação. Assim, ressaltamos a importância de que se fomente a discussão e a pesquisa para que nos aproximemos cada vez mais de uma possível cura e prevenção desta afecção.

REFERÊNCIAS

- 1.Fleming R, Zeisel John, Bennett K. World Alzheimer Report 2020. Design Dignity Dementia: dementia-related design and the built environment. Volume 1. London: Alzheimer's Disease International; 2020. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2020Vol1.pdf>
- 2.Falco A, Cukierman DS, Hauser-Davis RA, Rey NA. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. *Quím Nova* 2016;39:63-80. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150152>
- 3.Pinto RS, Rodrigues Neto EM, Barros KBNT, Vasconcelos LMO, Girão Junior FJ, Lobo PLD, *et al.* Doença de Alzheimer: Abordagem farmacoterapêutica. *Bol Info Geum* 2015;6:16. <https://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/view/3861>
- 4.Sant'Ana NJ, Garcia Filho PH, Mendonça RR, Kamada M. Terapia antiamilóide: uma nova estratégia para tratamento da doença de Alzheimer. *Rev Soc Bras Clín Méd* 2018;6:127-31. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-913376>
- 5.Tolar M, Hey J, Power A, Abushakra S. Neurotoxic Soluble Amyloid Oligomers Drive Alzheimer's Pathogenesis and Represent a Clinically Validated Target for Slowing Disease Progression. *Inter J Mol Sci* 2021;22:6355. <https://doi.org/10.3390/ijms22126355>
- 6.Delanogare E, Flores D, Souza RM, Souza L, Gasnhar Moreira EL. Hipótese amiloide e o tratamento da doença de Alzheimer: revisão dos estudos clínicos realizados. *VITTALLE Rev Ciênc Saúde* 2019;31:84-106. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v31i1.8395>
- 7.Lowe SL, Duggan EC, Shcherbinin S, Cheng YJ, Willis BA, Gueorguieva I, *et al.* Donanemab (LY3002813) Phase 1b Study in Alzheimer's Disease: Rapid and Sustained Reduction of Brain Amyloid Measured by Florbetapir F18 Imaging. *J Prevent Alzheimer Dis* 2021;8:414-24. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.56>
- 8.Decourt B, Boumelhem F, Pope ED, 3rd Shi J, Mari Z, Sabbagh MN. Critical Appraisal of Amyloid Lowering Agents in AD. *Curr Neurol Neurosc Rep* 2021;21:39. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01125-y>
- 9.Yu T-W, Lane H-Y, Lin C-H. Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *Inter J Mol Sci* 2021;22:8208. <https://doi.org/10.3390/ijms22158208>
- 10.Jeremic D, Jiménez-Díaz L, Navarro-López JD. Past, present and future of therapeutic strategies against amyloid- β peptides in Alzheimer's disease: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2021;72:101496. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101496>
- 11.Frölich L, Hausner L. Disease-modifying treatment approaches for Alzheimer's disease. *Der Nervenarzt* 2021;92:1239-48. <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01222-w>
- 12.Tousi B, Sabbagh MN. A Time of Transition Transition of Alzheimer's Disease in the Advent of Anti-Amyloid Monoclonal Antibodies. *Neurol Ther* 2021;editorial:1-5. <https://doi.org/10.1007/s40120-021-00286-9>

13. Weiner MW, Aisen PS, Beckett LA, Green RC, Jagust W, Morris JC, *et al.* How Will Aducanumab Approval Impact AD Research? *J Prevent Alzheimer Dis* 2021;8:391-2. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.46>
14. Walsh S, Merrick R, Milne R, Brayne C. Aducanumab for Alzheimer's disease? *BMJ* 2021;374:1682. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1682>
15. Lowe SL, Willis BA, Hawdon A, Natanegara F, Chua L, Foster J, *et al.* Donanemab (LY3002813) dose-escalation study in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2021;7:e12112. <https://doi.org/10.1002/trc2.12112>
16. Esang M, Gupta M. Aducanumab as a Novel Treatment for Alzheimer's Disease: A Decade of Hope, Controversies, and the Future. *Cureus* 2021;13:e17591. <https://doi.org/10.7759/cureus.17591>
17. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, *et al.* Donanemab in early Alzheimer's disease. *New Eng J Med* 2021;384:1691-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>
18. Pais M, Martinez L, Ribeiro O, Loureiro J, Fernandez R, Valiengo L, *et al.* Early diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: new definitions and challenges. *Braz J Psychiatr* 2020;42:431-41. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0735>
19. Santana ACF, Magalhães GJP. Resveratrol in Alzheimer's disease: a review of pathophysiology and therapeutic potential. *Arq Neuropsiqu* 2020;78:501-11. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200010>
20. Kozin SA, Barykin EP, Mitkevich VA, Makarov AA. Anti-amyloid Therapy of Alzheimer's Disease: Current State and Prospects. *Biochem Moscow* 2018;83:1057-067. <https://doi.org/10.1134/s0006297918090079>
21. Arndt JW, Qian F, Smith BA, Quan C, Kilambi KP, Bush MW, *et al.* Structural and kinetic basis for the selectivity of aducanumab for aggregated forms of amyloid- β . *Sci Rep* 2018;8:1-16. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24501-0>
22. van Dyck CH. Anti-amyloid- β monoclonal antibodies for Alzheimer's disease: pitfalls and promise. *Biol Psychiatr* 2018;83:311-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.010>
23. Ginestal-López RC. Immunotherapy for neurological diseases, present and future. *Farm Hosp* 2018;42:251-60. <https://dx.doi.org/10.7399/fh.11031>
24. Cazarim MDS, Moriguti JC, Ogunjimi AT, Pereira LRL. Perspectives for treating Alzheimer's disease: a review on promising pharmacological substances. *SPMJ* 2016;134:342-54. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.01980112>
25. Imbimbo BP, Watling M. Inibidores BACE investigacionais para o tratamento da doença de Alzheimer. *Opin Investig Drugs* 2019;28:967-75. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1683160>
26. Toledo RG, Patricio BMK, Verde LDALV, Martin RRH, Gontijo BDAV, Souza Guimarães J, *et al.* Anticorpos monoclonais anti- β -amilóide no tratamento da doença de Alzheimer: uma revisão sistemática. *Braz J Health Ver* 2020;3:18990-9. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n6-284>