



NOVOS HORIZONTES TERAPÊUTICOS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE FÁRMACOS EMERGENTES E MECANISMOS DE AÇÃO

LILIANE NUNES DE MEDEIROS

RESUMO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa complexa que causa degeneração dos neurônios do sistema nervoso central, resultando em demência e perda de funções cognitivas. Estima-se que, atualmente, 50 milhões de pessoas vivem com DA em todo o mundo, sendo diagnosticados 10 milhões de novos casos anualmente. Os tratamentos disponíveis, como os inibidores da enzima acetilcolinesterase e os antagonistas do receptor NMDA, aliviam sintomas, mas não retardam a progressão da doença. Esse cenário impulsiona a pesquisa por terapias inovadoras e modificadoras da doença. Este estudo revisou a literatura científica para identificar fármacos em fase III e recém-aprovados que visam retardar ou modificar o curso da DA. Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases LILACS, SCIELO, PubMed e fontes institucionais da Organização Mundial da Saúde, ANVISA, EMA e FDA, considerando artigos publicados entre 2019 e 2023. Foram identificados nove fármacos, dos quais AGB101, AVP-786, AXS-05, E2814 e Lecanemab se destacaram pelo potencial terapêutico. Os resultados indicam que esses fármacos atuam em processos-chave da patologia da DA, incluindo agregação amiloide e neuroproteção. Conclui-se que essas novas abordagens, sobretudo aquelas envolvendo anticorpos monoclonais, apresentam avanços significativos, sugerindo perspectivas promissoras para o tratamento da DA.

Palavras-chave: Doença de Alzheimer; Terapias inovadoras; Fármacos em desenvolvimento.

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é uma das condições neurodegenerativas mais prevalentes entre idosos, sendo responsável por aproximadamente 50 milhões de casos no mundo, com 10 milhões de novos diagnósticos anuais, de acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) (BREIJYEH; KARAMAN, 2020).

Caracterizada pela degeneração progressiva dos neurônios do sistema nervoso central, a DA leva ao comprometimento cognitivo e à perda de independência funcional. Sua etiologia é multifatorial, envolvendo a hipótese colinérgica, que sugere a deficiência do neurotransmissor acetilcolina, e a hipótese amiloide, que associa a doença à toxicidade causada pelo acúmulo de placas beta-amiloides (VOSSEL et al., 2021). Esses mecanismos contribuem para o avanço da neurodegeneração e para o surgimento de sintomas clínicos debilitantes.

Além de impactar diretamente a qualidade de vida dos pacientes, a DA traz desafios econômicos e sociais devido aos custos elevados com assistência médica e suporte familiar. Os tratamentos atualmente disponíveis, como os inibidores da acetilcolinesterase e os antagonistas do receptor NMDA, oferecem apenas alívio sintomático, sem modificar a progressão da doença (CUMMINGS et al., 2015). Diante do envelhecimento populacional, a busca por alternativas terapêuticas mais eficazes tornou-se uma prioridade global em saúde.

Justifica-se este estudo pela necessidade de explorar novos horizontes terapêuticos para a DA, dada a limitação das abordagens tradicionais e o impacto crescente da doença. Nos últimos anos, avanços científicos resultaram no desenvolvimento de fármacos promissores em fase III e de terapias recentemente aprovadas que buscam atuar diretamente nos mecanismos patológicos, como a agregação de beta-amiloide e a disfunção de proteínas tau (ROBERTS et al., 2020; FDA, 2023).

O objetivo geral desta pesquisa é revisar a literatura científica sobre fármacos emergentes para a DA, analisando seus mecanismos de ação, eficácia e segurança. Este trabalho também visa sistematizar informações que possam direcionar futuras abordagens clínicas e contribuir para o avanço terapêutico no manejo da DA.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática de literatura. Foram consultadas as bases LILACS, SCIELO, Pubmed e Google Acadêmico, além de fontes oficiais como OMS, ANVISA, EMA e FDA, utilizando descritores como “Doença de Alzheimer”, “Neurodegeneração”, “Ensaio clínico fase III” e “Anticorpos monoclonais”. Critérios de inclusão contemplaram estudos completos, de acesso livre, publicados entre 2019 e 2023 em português ou inglês, com foco em tratamentos em fase avançada e inovação terapêutica para DA. Foram excluídos artigos que não abordassem diretamente os fármacos selecionados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados nove fármacos promissores, entre os quais cinco se destacam pelo potencial terapêutico e abordagem inovadora. As Tabelas 1 e 2, elaboradas com base nos dados de Vossel et al. (2021), Khoury et al. (2021), Cummings et al. (2015), Roberts et al. (2020) e FDA (2023), resumem os fármacos e parâmetros dos ensaios clínicos.

Tabela 1 - Fármacos em Fase III de Desenvolvimento Clínico para o Tratamento da Doença de Alzheimer.

FÁRMACO	COMPOSIÇÃO / AGENTE TERAPÊUTICO	LABORATÓRIO RESPONSÁVEL	MECANISMO DE AÇÃO
AGB101	LEVETIRACETAM (AGENTE ANTIPILEPÍTICO)	AgeneBio	REDUÇÃO DA HIPERATIVIDADE DO HIPOCAMPO E INIBIÇÃO DE ATIVIDADE EPILEPTIFORME
AVP-786	DEXTROMETORFANO + QUINIDINA (MODULADOR NMDA)	AVANIR PHARMACEUTICALS	MODULAÇÃO DE RECEPTORES NMDA E SIGMA-1 PARA CONTROLE DE AGITAÇÃO
AXS-05	DEXTROMETORFANO + BUPROPIONA (ANTAGONISTA NMDA E INIBIDOR DE RECAPTAÇÃO DE DOPAMINA)	AXSOME THERAPEUTICS	CONTROLE DE AGITAÇÃO E MELHORA DA QUALIDADE DE VIDA POR INIBIÇÃO DE RECAPTAÇÃO DE DOPAMINA E NORADRENALINA
E2814	ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-TAU	Eisai Co., Ltd.	BLOQUEIO DA PROPAGAÇÃO DE PROTEÍNAS TAU PATOGÊNICAS PARA NEUROPROTEÇÃO
LECANEMAB	ANTICORPO MONOCLONAL DIRECIONADO AO BETA-AMILOIDE	Eisai Co., Ltd.	REDUÇÃO DAS PLACAS BETA-AMILOIDES, VISANDO RETARDAR A PROGRESSÃO DA DA

Esses fármacos introduzem abordagens terapêuticas baseadas em mecanismos específicos da patologia da DA. Entre os principais resultados:

- **AGB101:** Em fase III, o levetiracetam mostrou-se eficaz na redução da hiperatividade na região do hipocampo e melhora da função cognitiva em pacientes com atividade epileptiforme subclínica (Vossel et al., 2021).
- **AVP-786:** Avaliado para controle de agitação em pacientes com DA, o composto de dextrometorfano e quinidina apresentou resultados promissores, proporcionando melhor

qualidade de vida (Khoury et al., 2021).

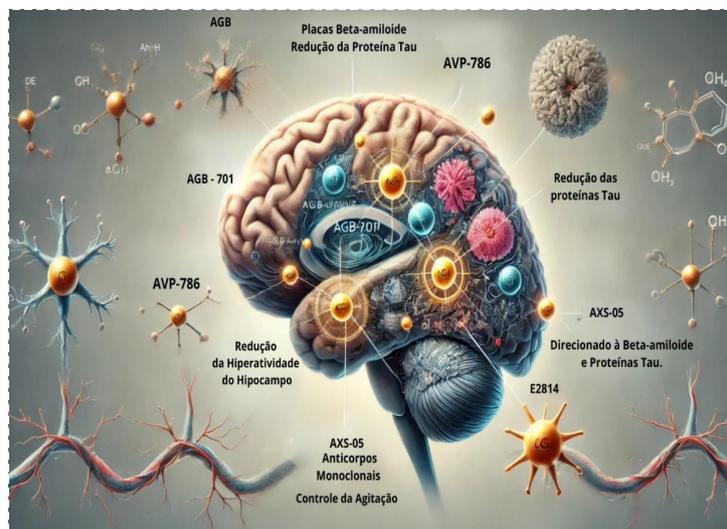
- **AXS-05:** Esta combinação inovadora de dextrometorfano e bupropiona demonstrou benefícios para agitação e qualidade de vida em ensaios clínicos, destacando-se pela abordagem dupla como antagonista de NMDA e inibidor de recaptação de neurotransmissores (Cummings et al., 2015).
- **E2814:** Anticorpo monoclonal anti-tau em fase III que visa inibir a propagação de proteínas tau patogênicas, mostrando perfil seguro e potencial preventivo na formação de emaranhados neurofibrilares (Roberts et al., 2020).
- **Lecanemab:** Recentemente aprovado, este anticorpo monoclonal atua na eliminação de placas beta-amiloides, retardando a progressão da doença e preservando a função cognitiva (FDA, 2023).

Tabela 2 - Parâmetros dos Ensaios Clínicos dos Fármacos em Estudo

FÁRMACO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO ALVO	PRINCIPAIS RESULTADOS OBSERVADOS
AGB101	Ensaio Clínico Randomizado	PACIENTES COM DA LEVE E HIPERATIVIDADE HIPOCAMPO	MELHORA COGNITIVA E REDUÇÃO DA HIPERATIVIDADE EM ÁREAS AFETADAS
AVP-786	ENSAIO CLÍNICO FASE III	PACIENTES COM DA E SINTOMAS DE AGITAÇÃO	DIMINUIÇÃO SIGNIFICATIVA DA AGITAÇÃO, MELHORANDO A INTERAÇÃO E O BEM-ESTAR
AXS-05	ENSAIO ACCORD RANDOMIZADO	PACIENTES COM DA E SINTOMAS DE AGITAÇÃO	MELHORIAS NA QUALIDADE DE VIDA, REDUÇÃO DA AGITAÇÃO E IMPACTO POSITIVO NA FUNCIONALIDADE
E2814	ESTUDO DE DOSE ESCALONADA	PACIENTES NA FASE INICIAL DA DA	ALTA SEGURANÇA, IMUNOGENICIDADE POSITIVA E INIBIÇÃO DA PROGRESSÃO DE TAU
LECANEMAB	ENSAIO CLÍNICO MULTICÊNTRICO	PACIENTES COM ACUMULAÇÃO DE PLACAS BETA-AMILOIDES	REDUÇÃO DAS PLACAS E RESULTADOS POSITIVOS NA PRESERVAÇÃO COGNITIVA

A figura abaixo ilustra as vias patológicas da Doença de Alzheimer (DA), destacando o acúmulo de beta-amiloide, um dos principais fatores associados à toxicidade neuronal, e a fosforilação de tau, que contribui para a formação de emaranhados neurofibrilares (ROBERTS et al., 2020; FDA, 2023).

Figura 1 - Mecanismos Patológicos da Doença de Alzheimer e Pontos de Ação dos Fármacos Seleccionados.



Fonte: autoria própria.

Esses dados indicam uma mudança de paradigma no tratamento da DA, enfatizando a importância de terapias baseadas em anticorpos monoclonais e abordagens neuroprotetoras. Os estudos apontam um caminho promissor para modificar o curso da doença, especialmente para pacientes nas fases iniciais.

4 CONCLUSÃO

As novas abordagens terapêuticas, particularmente os anticorpos monoclonais, representam avanços importantes no tratamento da DA, oferecendo perspectivas de modificação do curso da doença ao atuar em mecanismos patológicos específicos. A continuidade dos ensaios clínicos e o investimento em pesquisa são cruciais para confirmar a eficácia e segurança desses tratamentos, possibilitando o acesso a terapias mais eficazes para os pacientes. Este estudo reforça a necessidade de inovação para proporcionar melhor qualidade de vida e desafiar os limites das terapias atuais.

REFERÊNCIAS

BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Revisão abrangente sobre a doença de Alzheimer: causas e tratamento. *Molecules*, v. 25, n. 24, p. 5789, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/24/5789>. Acesso em: out. 2024.

VOSSEL, K. et al. Efeito do levetiracetam na cognição em pacientes com Alzheimer e atividade epileptiforme. *JAMA Neurology*, v. 78, n. 4, p. 453-461, 2021. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2776979>. Acesso em: out. 2024.

CUMMINGS, J. L.; ISAACSON, R. S.; SCHMIDT, H. E.; BILLINGHAM, R. E. Efeito do dextrometorfano-quinidina na agitação em pacientes com Alzheimer. *JAMA*, v. 314, n. 12, p. 1242-1251, 2015. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2434680>. Acesso em: 27 out. 2024.

ROBERTS, M. et al. Caracterização da terapia anti-tau E2814 na doença de Alzheimer. *Acta Neuropathologica Communications*, v. 8, n. 1, p. 1-13, 2020. Disponível em: <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-020-00982-2>. Acesso em: 27 out. 2024.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. FDA aprova o medicamento lecanemab para o tratamento da doença de Alzheimer. *FDA News Release*, 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-alzheimers-dru>