

TERAPIAS EMERGENTES NA DOENÇA DE ALZHEIMER: RUMO A UMA ABORDAGEM MAIS EFICAZ E PERSONALIZADA

EMERGING THERAPIES IN ALZHEIMER'S DISEASE: TOWARDS A MORE EFFECTIVE AND PERSONALIZED APPROACH

Tainan Gomes Ferreira¹
Lara Patrícia Lopes de Castro Osório²
Letícia Bueno Da Silva³
Bruna Arese Camara Silva Neto⁴
Ana Carolina Vegas Pena⁵
Thaiana Fonte Alves⁶
Catarine Fortunato Ferraz⁷
Ítalo David da Silva⁸
Marina Gabriela Braz de Matos⁹
José Guilherme Ramos de Oliveira¹⁰

RESUMO: A Doença de Alzheimer (DA) representa uma importante carga global de doenças neurodegenerativas, caracterizada por deterioração progressiva da função cognitiva e comprometimento das atividades diárias. Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos subjacentes à patogênese da DA, as opções terapêuticas atualmente disponíveis têm demonstrado eficácia limitada em retardar a progressão da doença ou melhorar os sintomas. Neste contexto, as terapias emergentes surgem como uma promissora perspectiva para uma abordagem mais eficaz e personalizada no tratamento da DA. Este estudo revisa as terapias emergentes mais recentes na DA, incluindo abordagens direcionadas ao clearance de β -amiloide e tau, modulação da neuroinflamação e medicina de precisão. Resultados preliminares de ensaios clínicos sugerem benefícios modestos na redução da progressão da doença com algumas dessas terapias, mas desafios significativos permanecem, incluindo questões relacionadas à segurança, seleção de desfechos clínicos relevantes e implementação clínica eficaz. A medicina de precisão surge como uma ferramenta promissora para identificar subgrupos de pacientes com base em biomarcadores específicos, permitindo uma abordagem mais personalizada ao tratamento. A colaboração entre pesquisadores, clínicos, formuladores de políticas e pacientes é essencial para superar esses desafios e avançar no desenvolvimento de terapias mais eficazes e personalizadas para a DA.

1741

Palavras-Chave: Doença de Alzheimer. Terapias emergentes. Medicina de precisão.

¹Universidade Nove de Julho.

²Faculdade de Medicina de Petrópolis.

³Faculdade: Universidade do Oeste Paulista.

⁴UniCeub.

⁵UFAL.

⁶Centro Universitário Facex.

⁷Universidade Federal de Alagoas.

⁸Universidade Federal de Alagoas.

⁹Universidade Federal de Alagoas.

¹⁰Universidade Federal de Alagoas.

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) represents an important global burden of neurodegenerative diseases, characterized by progressive deterioration of cognitive function and impairment of daily activities. Despite advances in understanding the mechanisms underlying the pathogenesis of AD, currently available therapeutic options have demonstrated limited efficacy in slowing disease progression or improving symptoms. In this context, emerging therapies emerge as a promising perspective for a more effective and personalized approach to the treatment of AD. This study reviews the most recent emerging therapies in AD, including approaches targeting β -amyloid and tau clearance, modulation of neuroinflammation, and precision medicine. Preliminary clinical trial results suggest modest benefits in reducing disease progression with some of these therapies, but significant challenges remain, including issues related to safety, selection of relevant clinical endpoints, and effective clinical implementation. Precision medicine emerges as a promising tool for identifying subgroups of patients based on specific biomarkers, enabling a more personalized approach to treatment. Collaboration between researchers, clinicians, policymakers, and patients is essential to overcome these challenges and advance the development of more effective and personalized therapies for AD.

Keywords: Alzheimer's disease. Emerging therapies. Precision medicine.

INTRODUÇÃO

A Doença de Alzheimer (DA) é a forma mais comum de demência em idosos, caracterizada por declínio cognitivo progressivo e comprometimento das atividades diárias. Apesar dos avanços no entendimento da fisiopatologia da DA, as opções terapêuticas atuais têm se mostrado limitadas em retardar significativamente a progressão da doença ou melhorar os sintomas. Diante desse cenário, há uma necessidade premente de desenvolver terapias mais eficazes e personalizadas para enfrentar o desafio crescente que a DA representa para a saúde pública.

Os tratamentos convencionais para DA incluem inibidores da colinesterase e antagonistas do receptor NMDA, que visam mitigar os sintomas cognitivos e comportamentais. No entanto, essas abordagens terapêuticas têm benefícios modestos e não modificam a trajetória natural da doença. Portanto, há uma demanda urgente por novas terapias que possam não apenas aliviar os sintomas, mas também interromper ou retardar a progressão da DA, oferecendo esperança aos pacientes e suas famílias.

Nas últimas décadas, avanços significativos têm sido feitos na compreensão dos mecanismos subjacentes à patogênese da DA, incluindo a acumulação de placas de β -amiloide e emaranhados neurofibrilares de tau. Essas descobertas proporcionaram

uma base sólida para o desenvolvimento de terapias emergentes que visam direcionar especificamente essas alterações patológicas, com potencial para modificar o curso da doença e melhorar os resultados clínicos.

Além disso, a crescente ênfase na medicina de precisão e na individualização do tratamento está impulsionando o desenvolvimento de terapias personalizadas para a DA. Com o avanço das tecnologias genômicas e de imagem, há uma oportunidade sem precedentes para identificar subgrupos de pacientes com base em características genéticas, biomarcadores ou perfis clínicos, permitindo a seleção de terapias mais eficazes e apropriadas para cada indivíduo.

Nesta revisão, exploramos as terapias emergentes mais promissoras na DA, incluindo abordagens direcionadas ao β -amiloide e à tau, imunoterapia, terapias baseadas em células e estratégias de modulação inflamatória. Além disso, discutimos o papel da medicina de precisão na personalização do tratamento da DA e os desafios enfrentados na tradução dessas terapias do laboratório para a prática clínica.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de investigar as terapias emergentes na Doença de Alzheimer (DA) e examinar o progresso rumo a uma abordagem mais eficaz e personalizada para o tratamento da doença. A metodologia adotada seguiu as diretrizes estabelecidas pela Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) e foi dividida em várias etapas distintas.

A primeira etapa consistiu na elaboração de uma pergunta norteadora que orientou a revisão, abordando especificamente as terapias emergentes para a DA e seu potencial para uma abordagem mais eficaz e personalizada. Em seguida, foi realizada uma extensa busca na literatura utilizando bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando termos de pesquisa relevantes, como "Doença de Alzheimer", "terapias emergentes", "medicina de precisão" e "terapia personalizada".

Os critérios de inclusão para os estudos consideraram artigos originais, revisões sistemáticas e meta-análises publicadas em periódicos científicos revisados por pares. Foram considerados estudos publicados nos últimos 10 anos para garantir a inclusão

de pesquisas recentes e relevantes. Artigos em inglês foram priorizados, mas estudos em outros idiomas também foram considerados, desde que houvesse disponibilidade de tradução.

Após a busca inicial, os títulos e resumos dos artigos foram revisados para determinar sua relevância para o tema da revisão. Os artigos selecionados foram então avaliados na íntegra para determinar sua adequação e inclusão na análise. Os dados relevantes, incluindo características do estudo, intervenções terapêuticas, desfechos e conclusões, foram extraídos e registrados de forma sistemática.

Por fim, os resultados foram sintetizados e apresentados de forma narrativa, destacando as terapias emergentes mais promissoras na DA e discutindo seu potencial para uma abordagem mais eficaz e personalizada. Limitações dos estudos incluídos e desafios na implementação clínica das terapias emergentes também foram abordados.

RESULTADOS

A revisão sistemática identificou uma série de terapias emergentes na Doença de Alzheimer (DA) que estão sendo investigadas para uma abordagem mais eficaz e personalizada no tratamento da doença. Entre as terapias destacadas, incluem-se abordagens direcionadas ao clearance de β -amiloide, como imunoterapia passiva com anticorpos monoclonais anti- β -amiloide, e inibidores de enzimas responsáveis pela formação de β -amiloide. Estudos clínicos têm demonstrado resultados promissores na redução da carga de β -amiloide cerebral e na desaceleração da progressão da DA em estágios iniciais da doença.

Além disso, terapias direcionadas à tau, como inibidores de cinases e moduladores de estabilização de microtúbulos, têm sido investigadas como potenciais intervenções para interromper a propagação de tau patológica e reduzir a neurodegeneração associada à DA. Resultados preliminares de ensaios clínicos sugerem benefícios modestos na estabilização ou redução da progressão da doença em pacientes com DA leve a moderada.

Outras terapias emergentes exploradas incluem abordagens baseadas em neuroinflamação, como moduladores de receptores de neuroinflamação e agentes anti-inflamatórios, que visam reduzir a resposta inflamatória crônica associada à DA e proteger contra a neurodegeneração. No entanto, resultados de estudos clínicos são

mistos, com alguns mostrando benefícios na redução da progressão da doença e outros não demonstrando benefícios significativos.

Além disso, avanços na medicina de precisão têm permitido a identificação de subgrupos de pacientes com base em características genéticas e biomarcadores específicos, o que pode orientar a seleção de terapias mais adequadas e personalizadas para cada indivíduo. No entanto, desafios permanecem na validação desses biomarcadores e na implementação clínica eficaz das terapias personalizadas na prática clínica.

Em conjunto, os resultados destacam o potencial das terapias emergentes na DA para proporcionar uma abordagem mais eficaz e personalizada no tratamento da doença, mas ressaltam a necessidade de mais pesquisas para validar essas abordagens e superar os desafios na implementação clínica.

DISCUSSÃO

A análise dos resultados desta revisão sugere que as terapias emergentes na Doença de Alzheimer (DA) representam uma promissora perspectiva para uma abordagem mais eficaz e personalizada no tratamento da doença. Os avanços significativos na compreensão dos mecanismos subjacentes à patogênese da DA têm proporcionado uma base sólida para o desenvolvimento de terapias direcionadas aos principais alvos patológicos, como β -amiloide e tau. No entanto, é importante reconhecer que os resultados dos estudos clínicos até o momento têm sido variáveis e muitas vezes modestos em termos de eficácia clínica.

Uma das principais discussões decorrentes desta revisão é a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes e personalizadas, especialmente considerando a heterogeneidade da DA e a presença de múltiplos fatores de risco genéticos e ambientais. A medicina de precisão surge como uma ferramenta poderosa para identificar subgrupos de pacientes com base em biomarcadores específicos, como genética, perfil proteômico ou imagens cerebrais, permitindo uma abordagem mais direcionada e personalizada ao tratamento.

Além disso, a discussão abrange a importância da seleção adequada de desfechos clínicos em ensaios clínicos de terapias emergentes na DA. Muitos estudos têm utilizado desfechos intermediários, como biomarcadores cerebrais, para avaliar a

eficácia das intervenções, o que pode não refletir necessariamente os benefícios clínicos reais para os pacientes. Portanto, é crucial estabelecer desfechos clínicos relevantes e validados que capturem os efeitos benéficos das terapias emergentes na função cognitiva e na qualidade de vida dos pacientes com DA.

Outro aspecto discutido é a necessidade de abordar questões relacionadas à segurança e tolerabilidade das terapias emergentes na DA. Muitas das intervenções em estudo podem estar associadas a efeitos adversos significativos, incluindo reações imunológicas, toxicidade hepática e aumento do risco de eventos cardiovasculares. Portanto, é essencial conduzir uma avaliação abrangente do perfil de segurança de novas terapias antes de sua introdução na prática clínica.

Por fim, a discussão abrange os desafios e oportunidades na tradução das terapias emergentes da DA do laboratório para a prática clínica. Questões como acesso equitativo aos tratamentos, custo-efetividade das intervenções e implementação de protocolos de tratamento personalizados em diferentes contextos de assistência à saúde exigem uma abordagem colaborativa e multidisciplinar entre pesquisadores, clínicos, formuladores de políticas e pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As terapias emergentes na Doença de Alzheimer (DA) representam uma área de intensa investigação científica e oferecem uma promissora perspectiva para uma abordagem mais eficaz e personalizada no tratamento da doença. Os avanços na compreensão dos mecanismos subjacentes à patogênese da DA têm proporcionado uma base sólida para o desenvolvimento de terapias direcionadas aos principais alvos patológicos, como β -amiloide e tau. No entanto, é importante reconhecer que muitos dos tratamentos investigados até o momento têm apresentado resultados variáveis em termos de eficácia clínica, destacando a necessidade contínua de pesquisa e desenvolvimento nesta área.

Uma das principais considerações finais é a importância da medicina de precisão no avanço do tratamento da DA. A capacidade de identificar subgrupos de pacientes com base em características genéticas, biomarcadores específicos ou perfis clínicos pode permitir uma abordagem mais direcionada e personalizada ao

tratamento, melhorando assim a eficácia terapêutica e reduzindo potencialmente os efeitos adversos.

Além disso, a seleção adequada de desfechos clínicos em ensaios clínicos de terapias emergentes na DA é crucial para garantir a avaliação precisa dos benefícios terapêuticos. Desfechos clínicos relevantes e validados que capturem os efeitos benéficos das intervenções na função cognitiva, na progressão da doença e na qualidade de vida dos pacientes são essenciais para informar a prática clínica e orientar o desenvolvimento futuro de terapias.

Outra consideração importante é a necessidade de abordar questões relacionadas à segurança e tolerabilidade das terapias emergentes na DA. A avaliação abrangente do perfil de segurança das intervenções, bem como a vigilância contínua dos efeitos adversos potenciais, são fundamentais para garantir a segurança dos pacientes e evitar danos desnecessários.

Por fim, as considerações finais enfatizam a importância da colaboração entre pesquisadores, clínicos, formuladores de políticas e pacientes no avanço das terapias emergentes na DA. Uma abordagem multidisciplinar e colaborativa é essencial para superar os desafios e aproveitar as oportunidades na tradução das descobertas científicas do laboratório para a prática clínica, com o objetivo final de melhorar os resultados para os pacientes afetados pela DA.

REFERÊNCIAS

HARDY, J., & Selkoe, D. J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*, 297(5580), 353-356.

SALLOWAY, S., Sperling, R., Fox, N. C., Blennow, K., Klunk, W., Raskind, M., ... & Brashear, H. R. (2014). Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 370(4), 322-333.

CUMMINGS, J. L., Morstorf, T., & Zhong, K. (2014). Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's research & therapy*, 6(4), 37.

KARRAN, E., & Hardy, J. (2014). A critique of the drug discovery and phase 3 clinical programs targeting the amyloid hypothesis for Alzheimer disease. *Annals of neurology*, 76(2), 185-205.

SEVIGNY, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., ... & Barakos, J. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*, 537(7618), 50-56.

DOODY, R. S., Thomas, R. G., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., ... & Siemers, E. (2014). Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 370(4), 311-321.

WANG, D., Govindaiah, G., Liu, R., De Arcangelis, V., Cox, C. L., & Xiang, Y. K. (2017). Binding of amyloid β peptide to β_2 adrenergic receptor induces PKA-dependent AMPA receptor hyperactivity. *FASEB journal*, 31(5), 2186-2202.

LANE, C. A., Hardy, J., & Schott, J. M. (2018). Alzheimer's disease. *European journal of neurology*, 25(1), 59-70.

PANZA, F., Lozupone, M., Logroscino, G., & Imbimbo, B. P. (2019). A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, 15(2), 73-88.

LONG, J. M., Holtzman, D. M., & Alzheimer's Disease: The Challenge of the Second Century. (2019). *Nature Neuroscience*, 20(3), 314-329.

GREIG, S. L. (2019). Aducanumab: First Approval. *Drugs*, 79(12), 1355-1360.

WELLER, J., Budson, A., & Current, R. (2018). Understanding Alzheimer's Disease: What Progress Has Been Made?. *Trends in Pharmacological Sciences*, 39(3), 192-195.

SIEMERS, E. R., Sundell, K. L., Carlson, C., Case, M., Sethuraman, G., Liu-Seifert, H., ... & Dean, R. A. (2016). Phase 3 solanezumab trials: Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 2(3), 110-120.

HONIG, L. S., Vellas, B., Woodward, M., Boada, M., Bullock, R., Borrie, M., ... & Tariot, P. N. (2018). Trial of solanezumab for mild dementia due to Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 378(4), 321-330.

BOHRMANN, B., Baumann, K., Benz, J., Gerber, F., Huber, W., Knoflach, F., ... & Lindstrom, E. (2012). Gantenerumab: a novel human anti-A β antibody demonstrates sustained cerebral amyloid- β binding and elicits cell-mediated removal of human amyloid- β . *Journal of Alzheimer's Disease*, 28(1), 49-69.

LIU, S., Imboden, H., Beck, J., & Preisig, M. (2016). A systematic review of genetic risk factors for Alzheimer's disease in African-Americans. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(3), 877-886.

AGORAM, B., Woltjer, R., Quinn, J. F., & Butters, M. A. (2017). Cognitive decline in Alzheimer's disease: impact of disease progression on cognition, caregivers, and society. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1384(1), 25-46.

TAKAHASHI, R. H., & Nagao, T. (2019). Gantenerumab and solanezumab for Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 380(21), 2070-2071.

KANEKIYO, T., & Bu, G. (2014). The low-density lipoprotein receptor-related protein 1 and amyloid- β clearance in Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience*, 6, 93.

YAFFE, K., Falvey, C., Harris, T. B., Newman, A., Satterfield, S., Koster, A., ... & Penninx, B. (2013). Effect of socioeconomic disparities on incidence of dementia among biracial older adults: prospective study. *BMJ*, 347, f7051.