



BACHARELADO EM MEDICINA

**GEOVANI ANDRIEL ALVES MARTINIANO DA SILVA
MARISA KELLY FIGUEIRA DE FRANÇA LISBOA DA TRINDADE
NATALIA LUANA FIGUEREDO PEREIRA DE SOUZA**

**NOVOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E NÃO FARMACOLÓGICOS EM
FASE CLÍNICA PARA PACIENTES IDOSOS COM ALZHEIMER**

Jaboatão dos Guararapes

2024

**GEOVANI ANDRIEL ALVES MARTINIANO DA SILVA
MARISA KELLY FERREIRA DE FRANÇA LISBOA DA TRINDADE
NATALIA LUANA FIGUEREDO DE SOUZA**

**NOVOS TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS E NÃO FARMACOLÓGICOS EM
FASE CLÍNICA PARA PACIENTES IDOSOS COM ALZHEIMER**

Projeto de pesquisa apresentado ao
Curso Medicina da Afya - Faculdade de
Ciências Médicas de Jaboatão dos
Guararapes como requisito para a
aprovação na disciplina de TCC I.

Orientador(a): Prof. Dr. Antônio Sérgio
Alves de Almeida Jr

Jaboatão dos Guararapes

2024

RESUMO

Introdução: A Doença de Alzheimer é uma das principais causas de demência em idosos no mundo, exige um manejo terapêutico multifacetado. **Objetivo:** Explorar as abordagens terapêuticas, analisando estratégias farmacológicas e não farmacológicas, com foco nas inovações recentes. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão de literatura, onde foi realizada a busca de artigos nas bases de dados SciELO, PubMed, UpToDate e BVS usando as palavras-chave: Alzheimer, Tratamento, terapia farmacológica e terapia, e em seguida selecionando artigos publicados entre 2019 a 2024 em inglês, espanhol e português. **Resultados:** A inflamação crônica, estresse oxidativo e disfunção sináptica são características centrais da doença, contribuindo para o declínio cognitivo e funcional. Fatores genéticos, como o alelo ε4 do gene APOE, e ambientais também influenciam na progressão da Doença de Alzheimer. **Discussão:** a imunoterapia está sendo explorada para contribuir na melhora da função cognitiva e da plasticidade neuronal. Abordagens não farmacológicas, como exercícios físicos, intervenções psicossociais e uma dieta anti-inflamatória também são eficazes na melhoria da qualidade de vida. **Conclusão:** Essas estratégias apontam a importância de abordagens multidisciplinares no tratamento da Doença de Alzheimer. **Palavras-chave:** Doença de Alzheimer, Farmacoterapia e Tratamento Não Medicamentoso.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease is one of the main causes of dementia in the elderly worldwide, requiring multifaceted therapeutic management. **Objective:** Explore therapeutic approaches, analyzing pharmacological and non-pharmacological strategies, focusing on recent innovations. **Methodology:** This is a literature review, where a search for articles was carried out in the SciELO, PubMed, UpToDate and VHL databases using the keywords: Alzheimer's, Treatment, pharmacological therapy and therapy, and then selecting published articles between 2019 and 2024 in English, Spanish and Portuguese. **Results:** Chronic inflammation, oxidative stress and synaptic dysfunction are central features of the disease, contributing to cognitive and functional decline. Genetic factors, such as the ε4 allele of the APOE gene, and environmental factors also influence the progression of Alzheimer's disease. **Discussion:** immunotherapy is being explored to contribute to improving cognitive function and neuronal plasticity. Non-pharmacological approaches such as physical exercise, psychosocial interventions and an anti-inflammatory diet are also effective in improving quality of life. **Conclusion:** These strategies highlight the importance of multidisciplinary approaches in the treatment of Alzheimer's Disease. **Keywords:** Alzheimer's Disease, Pharmacotherapy and Non-Drug Treatment.

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Alzheimer es una de las principales causas de demencia en personas mayores a nivel mundial, requiriendo un manejo terapéutico multifacético. **Objetivo:** Explorar enfoques terapéuticos, analizando estrategias farmacológicas y no farmacológicas, centrándose en innovaciones recientes. **Metodología:** Se trata de una revisión de la literatura,

donde se realizó una búsqueda de artículos en las bases de datos SciELO, PubMed, UpToDate y VHL utilizando las palabras clave: Alzheimer, Tratamiento, terapia farmacológica y terapia, para luego seleccionar los artículos publicados entre 2019 y 2024 en idioma inglés, español y portugués. **Resultados:** La inflamación crónica, el estrés oxidativo y la disfunción sináptica son características centrales de la enfermedad que contribuyen al deterioro cognitivo y funcional. Los factores genéticos, como el alelo ε4 del gen APOE, y los factores ambientales también influyen en la progresión de la enfermedad de Alzheimer. **Discusión:** se está explorando la inmunoterapia para contribuir a mejorar la función cognitiva y la plasticidad neuronal. Los enfoques no farmacológicos como el ejercicio físico, las intervenciones psicosociales y una dieta antiinflamatoria también son eficaces para mejorar la calidad de vida. **Conclusión:** Estas estrategias resaltan la importancia de los enfoques multidisciplinarios en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. **Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, Farmacoterapia y Tratamientos No Farmacéuticos.

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional tem sido um tema de destaque devido à sua grande relevância econômica, sociodemográfica e aos impactos diretos na saúde pública¹. O avanço da medicina desempenhou um papel crucial nesse cenário, contribuindo para o aumento da longevidade e resultando no significativo aumento do número de idosos em todo o mundo². Esse contexto tem evidenciado os impactos profundos do envelhecimento na esfera da saúde, principalmente devido ao desenvolvimento de doenças crônicas que frequentemente levam à incapacidade funcional¹.

Os idosos estão sujeitos a uma variedade de doenças neurológicas devido ao processo natural de envelhecimento e às alterações no funcionamento do sistema nervoso ao longo dos anos¹. Entre essas condições, destacam-se as doenças neurodegenerativas, como a DA e o Parkinson, que se tornam mais prevalentes em idades avançadas, demandando cuidados especializados e recursos de saúde adicionais¹. Nesse contexto, a DA, em particular, representa um desafio complexo e significativo que afeta não apenas os pacientes, mas também seus

cuidadores e familiares, devido à progressiva perda de funções cognitivas e comportamentais que impactam diretamente a qualidade de vida².

As mulheres idosas representam 65% dos casos diagnosticados com DA, refletindo a tendência global de maior risco para mulheres desenvolverem a DA ao longo da vida³. A faixa etária mais prevalente é de 80 anos ou mais, seguida pela faixa de 70 a 79 anos, em linha com a característica da DA afetar principalmente os idosos³. A incidência e prevalência da DA aumentam exponencialmente com a idade, dobrando a cada 5 anos após os 65 anos³.

A DA é manifestada predominantemente em idade avançada, embora existam casos de início precoce que se manifestam antes dos 64 anos³. Esses casos representam cerca de 5% dos pacientes e podem apresentar sintomas atípicos, como alterações de linguagem, visuais ou de humor e comportamentais³. Os sintomas cardinais da DA incluem principalmente o comprometimento da memória episódica declarativa, afetada pela formação de placas amiloïdes e emaranhados neurofibrilares no cérebro³. Outros domínios cognitivos, como função executiva e linguagem, também são afetados devido à degeneração neuronal⁴.

O diagnóstico da DA em idosos é baseado em sintomas como início gradual e declínio progressivo da memória, juntamente com comprometimento cognitivo em outros domínios⁵. Um exame cognitivo e neurológico detalhado é essencial, considerando potenciais contribuintes para a demência, como efeitos adversos de medicamentos, depressão e distúrbios metabólicos⁵.

O tratamento da DA envolve tanto abordagens farmacológicas quanto não farmacológicas⁴. Os medicamentos utilizados incluem inibidores da acetilcolinesterase (donepezila, galantamina e rivastigmina) e antagonistas do receptor NMDA (memantina)⁶. Esses medicamentos visam estabilizar o comprometimento cognitivo, comportamental e a capacidade de realizar atividades diárias, minimizando os efeitos colaterais⁴.

Na DA, uma abordagem holística é crucial para prevenir severos graus de incapacidade, gerenciando os sintomas e melhorando a qualidade de vida do paciente¹. Isso envolve várias estratégias não farmacológicas, como a criação de um ambiente seguro e familiar, incluindo a construção de uma rotina consistente para proporcionar estabilidade ao paciente⁷.

Com isso, terapias ocupacionais e de estimulação cognitiva são essenciais para manter a funcionalidade e independência nas habilidades diárias⁴. Enquanto a terapia comportamental pode ajudar a lidar com sintomas comportamentais e psicológicos, como agitação e depressão, fornecendo um suporte emocional vital, contribuindo assim, com o fortalecimento das capacidades cognitivas⁶.

Além disso, intervenções nutricionais e programas de exercícios físicos desempenham um papel significativo no controle dos sintomas da doença, na promoção da saúde cerebral e bem-estar geral do paciente⁴. Ao integrar cuidados farmacológicos e não farmacológicos, é possível oferecer uma abordagem abrangente que visa melhorar a qualidade de vida tanto dos pacientes com Alzheimer quanto de seus cuidadores, proporcionando suporte integral em todas as áreas afetadas pela doença⁷.

MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura, visto que são utilizados estudos com diferentes abordagens metodológicas, empíricas e teóricas (quantitativos e qualitativos) para fornecer uma compreensão mais ampla sobre o tema abordado. A coleta de dados foi realizada no período de julho a setembro de 2024 tendo como ferramenta significativa as plataformas virtuais como US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), UpToDate, Biblioteca Virtual de saúde (BVS), Science Direct e Scientific Electronic Library Online (SciELO). Dessa forma serão usadas palavras chaves para a seleção dos artigos através

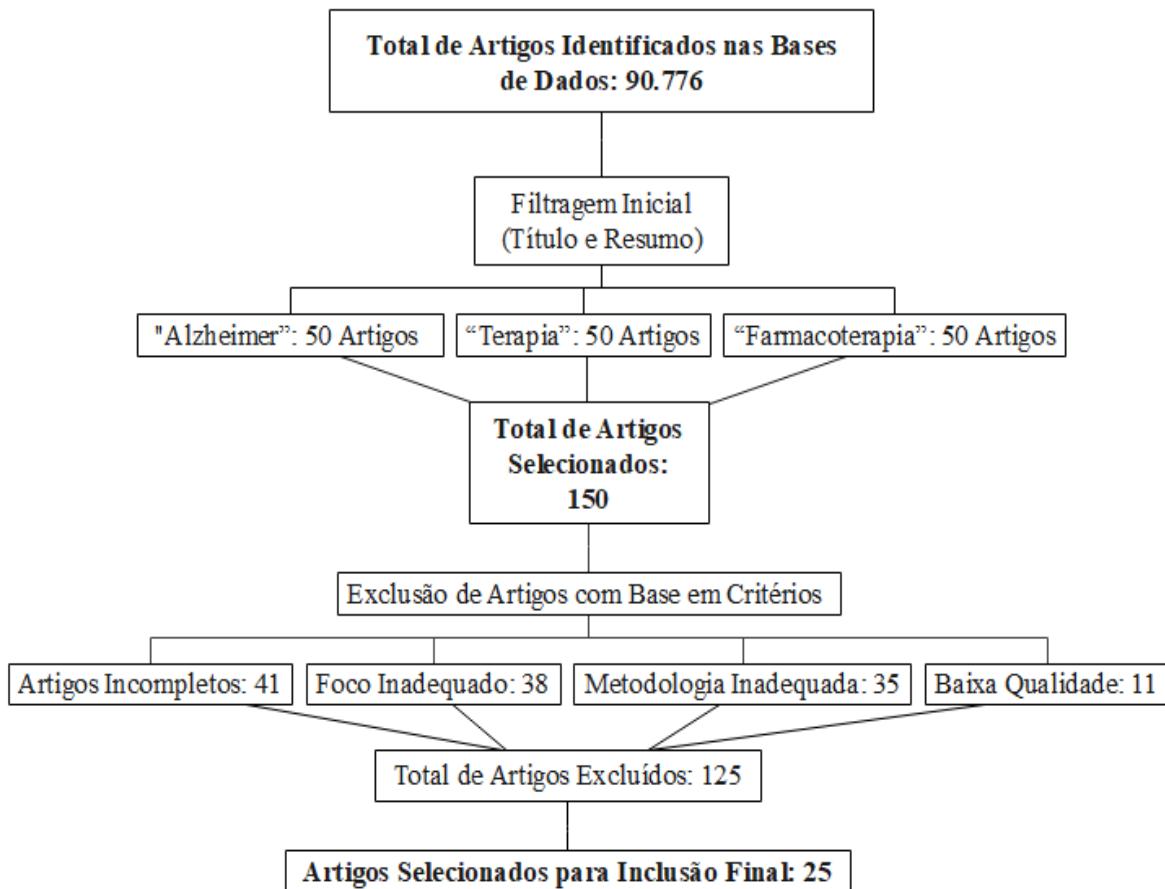
dos seguintes descritores: “alzheimer”, “tratamento”, terapia farmacológica” e “terapia” combinados com os termos booleanos de adição (AND) e intersecção (OR). Com o intuito de encontrar estudos sobre os ensaios clínicos atuais sobre novos tratamentos para DA.

Serão utilizados como critérios de inclusão, artigos publicados nos períodos de 2019 a 2024, com os idiomas inglês, espanhol e português e artigos clássicos, entre eles com ensaios clínicos focados na população geriátrica na qual atendem aos requisitos do tema e os princípios da metodologia recomendada. Os artigos encontrados passarão por uma primeira triagem dos títulos e resumos para verificar a sua relevância, e em seguida uma leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis para confirmar a inclusão. Os critérios de exclusão utilizados para cada estudo foram textos incompletos, sem foco específico, metodologias inadequadas ou de baixa qualidade e confiabilidade, não abordaram novas temáticas, não se tratavam se ensaios clínicos.

RESULTADOS

Após a busca de artigos nas bases de dados foram encontrados 90776 artigos ao usar o descritor Alzheimer, 10431 artigos ao usar o descrito terapia e 7690 artigos ao usar farmacoterapia. Destes foram selecionados para a primeira avaliação levando em consideração somente o título e o resumo 50 artigos envolvendo somente o descritor alzheimer, 50 usando o termo farmacoterapia e 50 usando o termo terapia, totalizando 150 artigos no total. Foram excluídos 41 artigos por não abordarem o texto completo, 34 por não terem um foco específico, 35 por apresentarem metodologia inadequada para esta revisão e 11 artigos de baixa qualidade. Restando 29 artigos que estão de acordo com a metodologia desta revisão (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma da seleção de estudos que compuseram o artigo.



Fonte: Autores (2024).

A DOENÇA DE ALZHEIMER

A DA foi primeiramente descrita pelo psiquiatra alemão Alois Alzheimer em 1906. Ele estudou uma mulher com sintomas de perda de memória, desorientação espacial, dificuldades na linguagem e alterações comportamentais. Após sua morte, Alzheimer examinou seu cérebro e identificou placas senis (agregados de proteínas beta-amiloides) e emaranhados neurofibrilares (proteína tau hiperfosforilada) como marcadores neuropatológicos da doença⁹. Desde então, o entendimento da DA progrediu significativamente, tornando-se um campo

multidisciplinar que envolve neurologia, genética, neurociência, psiquiatria e outros ramos científicos⁹.

A carga global da DA é significativa em todo o mundo. Estima-se que cerca de 47 milhões de pessoas sejam afetadas pela demência globalmente. A prevalência da DA aumenta com a idade. Nos Estados Unidos, em 2011, aproximadamente 4,5 milhões de indivíduos com mais de 65 anos viviam com DA clínica. Dentre esses, 0,7 milhão tinham entre 65 e 74 anos, 2,3 milhões tinham entre 75 e 84 anos, e 1,8 milhão tinham 85 anos ou mais. Projeções indicam que esse número aumentará para 13,8 milhões nos Estados Unidos e para mais de 130 milhões em todo o mundo até 2050. A prevalência de demência padronizada por idade varia de 5 a 7% na maioria dos países desenvolvidos⁷.

No estudo longitudinal Cardiovascular Health Study-Cognition Study (CHS-CS), apenas 19 dos 160 participantes vivos aos 93 anos permaneceram livres de comprometimento cognitivo leve ou demência. Existe pouca diferença entre os sexos na incidência e prevalência de demência ou DA, embora em números absolutos haja mais mulheres do que homens com a doença, especialmente acima dos 85 anos, devido às diferenças na expectativa de vida⁷.

No contexto brasileiro, observa-se uma predominância em mulheres. Aspectos genéticos surgem como elementos cruciais, demonstrando que, além do envelhecimento, a presença de um membro da família com transtorno neurocognitivo está sistematicamente associada à DA. A hereditariedade autossômica dominante, vinculada a alterações cromossômicas, enfatiza a complexidade genética subjacente à DA.

A sua fisiopatologia envolve o acúmulo anormal de placas de beta-amiloide entre os neurônios, formadas pela clivagem da proteína precursora amiloide (APP), que interferem na comunicação neuronal e são tóxicas . Simultaneamente, ocorre a hiperfosforilação da proteína

tau, levando à formação de emaranhados neurofibrilares dentro dos neurônios, comprometendo sua estrutura e função⁹.

Inflamação crônica, estresse oxidativo e disfunção sináptica também são características essenciais da doença, contribuindo para o declínio cognitivo e funcional progressivo⁹. Fatores genéticos, como o alelo ε4 do gene APOE, e ambientais podem influenciar na suscetibilidade e progressão da DA. Compreender esses mecanismos é crucial para o desenvolvimento de terapias que possam retardar ou interromper a neurodegeneração característica da doença⁹.

Os inibidores da acetilcolinesterase (tacrina, rivastigmina, donepezil, galantamina) atuam alterando a função colinérgica central ao inibir as enzimas que degradam a acetilcolina (acetilcolinesterase e butirilcolinesterase), aumentando assim a capacidade da acetilcolina de estimular os receptores nicotínicos e muscarínicos no cérebro. Desde que foram introduzidos na prática clínica, os inibidores da AChE têm sido o tratamento sintomático preferido para a DA. Embora o tratamento com inibidores da enzima acetilcolinesterase (AChE) tenha demonstrado eficácia em reduzir sintomas e retardar a progressão da doença, esses medicamentos mostraram algum nível de melhora em aproximadamente 30-40% dos pacientes com Alzheimer leve a moderado¹⁰.

Atualmente, não há evidências conclusivas de que qualquer medida preventiva seja completamente eficaz contra a demência. Pode-se afirmar que fatores como tipo de dieta, saúde emocional, engajamento social, atividade cognitiva e a redução de fatores de risco vascular são importantes na prevenção dessa condição¹¹. Além disso, vários outros fatores podem ser considerados, uma vez que a combinação de diferentes padrões de comportamento resulta em uma melhor saúde na sociedade envelhecida¹¹.

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

Terapias baseadas em anticorpos monoclonais

Nos últimos anos, a pesquisa voltada para tratamentos da Doença de Alzheimer (DA) tem se concentrado em abordagens terapêuticas que visam modificar o curso da doença, ao invés de simplesmente aliviar seus sintomas¹². Dentre essas abordagens, as terapias baseadas em anticorpos monoclonais emergem como uma das mais promissoras¹². Esses anticorpos são concebidos para se ligar a alvos moleculares específicos que desempenham papel central na patogênese da DA, como a proteína beta-amiloide, que se agregam formando placas tóxicas no cérebro dos indivíduos acometidos¹³. Entre os anticorpos monoclonais mais investigados, destaca-se o aducanumabe, o qual demonstrou uma redução significativa na carga de placas amiloides em estudos clínicos, sendo aprovado como o primeiro tratamento com potencial modificador da doença¹².

O aducanumabe exerce seu efeito terapêutico por meio da ligação às formas agregadas de beta-amiloide, promovendo sua remoção pelo sistema imunológico¹³. Ensaios clínicos de grande escala, como os estudos EMERGE e ENGAGE, evidenciaram que os pacientes tratados com aducanumabe apresentaram uma redução significativa na carga de placas amiloides, juntamente com uma desaceleração no declínio cognitivo, quando comparados aos grupos placebo¹³. No entanto, tais estudos também geraram controvérsias, uma vez que a eficácia clínica observada não foi homogênea entre todos os participantes, e o tratamento foi associado a efeitos adversos, como o desenvolvimento de edemas cerebrais¹³.

No contexto da doença de alzheimer, também foram investigados o gantenerumabe e o solanezumabe, que são anticorpos monoclonais¹³. Embora esses anticorpos tenham como alvo terapêutico a mesma proteína, beta-amiloide, suas abordagens e os resultados obtidos nos estudos

variam¹³. O gantenerumabe, inicialmente demonstrou redução na deposição de placas beta-amiloide, porém, os ensaios clínicos subsequentes não evidenciaram benefícios clínicos significativos¹³. Em contrapartida, o solanezumabe se liga a proteína beta-amilóide solúvel e não apresentou desaceleração do declínio cognitivo importante¹³.

Esses resultados ressaltam a complexidade da Doença de Alzheimer (DA) e a importância de continuar explorando diferentes estratégias dentro da categoria de terapias com anticorpos monoclonais. A variação nos mecanismos de ação e nos resultados clínicos observados sugere que o tratamento eficaz pode exigir uma combinação de abordagens ou que diferentes perfis de pacientes possam responder de maneira distinta a certos tipos de terapias. A identificação de biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento é essencial para personalizar essas intervenções e maximizar seus benefícios¹.

Terapias de entrega direcionada de medicamentos

O desenvolvimento de um mecanismo tecnológico para direcionar medicamentos ao seu campo de atuação é um campo promissor visando o tratamento da doença de alzheimer. O maior obstáculo considerável para a administração de medicamentos é a barreira hematoencefálica que impede algumas substâncias de atingirem concentrações terapêuticas ideais. Nesse sentido, estratégias inovadoras, como o uso de nanopartículas, lipossomas e conjugados de anticorpos, têm sido investigadas com o objetivo de contornar essa barreira e aumentar a eficácia dos tratamentos¹⁴.

A nanotecnologia aplicada à Doença de Alzheimer envolve o desenvolvimento de nanopartículas projetadas para atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e liberar medicamentos diretamente no cérebro. Nanopartículas feitas de polímeros biodegradáveis, como

o ácido polilático (PLA) e o ácido polilático-co-glicólico (PLGA), têm sido amplamente investigadas devido à sua biocompatibilidade e à capacidade de encapsular diversos fármacos, incluindo agentes anti-amiloide. Estudos pré-clínicos mostraram que essas nanopartículas podem melhorar a biodisponibilidade dos medicamentos no cérebro e potencializar a remoção de beta-amiloide, ajudando a retardar o curso da DA em animais¹⁴.

O uso de lipossomas também é uma estratégia inovadora para o tratamento da DA. Esses lipossomas são vesículas compostas por camadas a base de lipídeos e devido a essa característica específica podem se ligar a receptores na barreira hematoencefálica, simplificando sua passagem para o sistema nervoso central. Além disso, os lipossomas podem ser carregados com múltiplos medicamentos, facilitando a administração de terapias diferentes. Foi visto em ensaios pré-clínicos que quando lipossomas são carregados de inibidores da beta-secretase é possível visualizar uma redução importante na inmação cerebral e na formação de placas beta-amilóide em modelos experimentais¹⁴.

Mesmo se demonstrando potencialmente eficiente no tratamento da DA, existem adversidades a serem vencidas antes da sua aplicação no ambiente saúde. É válido se atentar a questões como a toxicidade, e a estabilidade dos lipossomas, além da sua produção em larga escala. Apesar de promissor, ainda é necessário aguardar as outras fases do estudo para considerar a sua aplicação em um contexto global¹⁵.

Inibidores de secretases e modulação de vias metabólicas

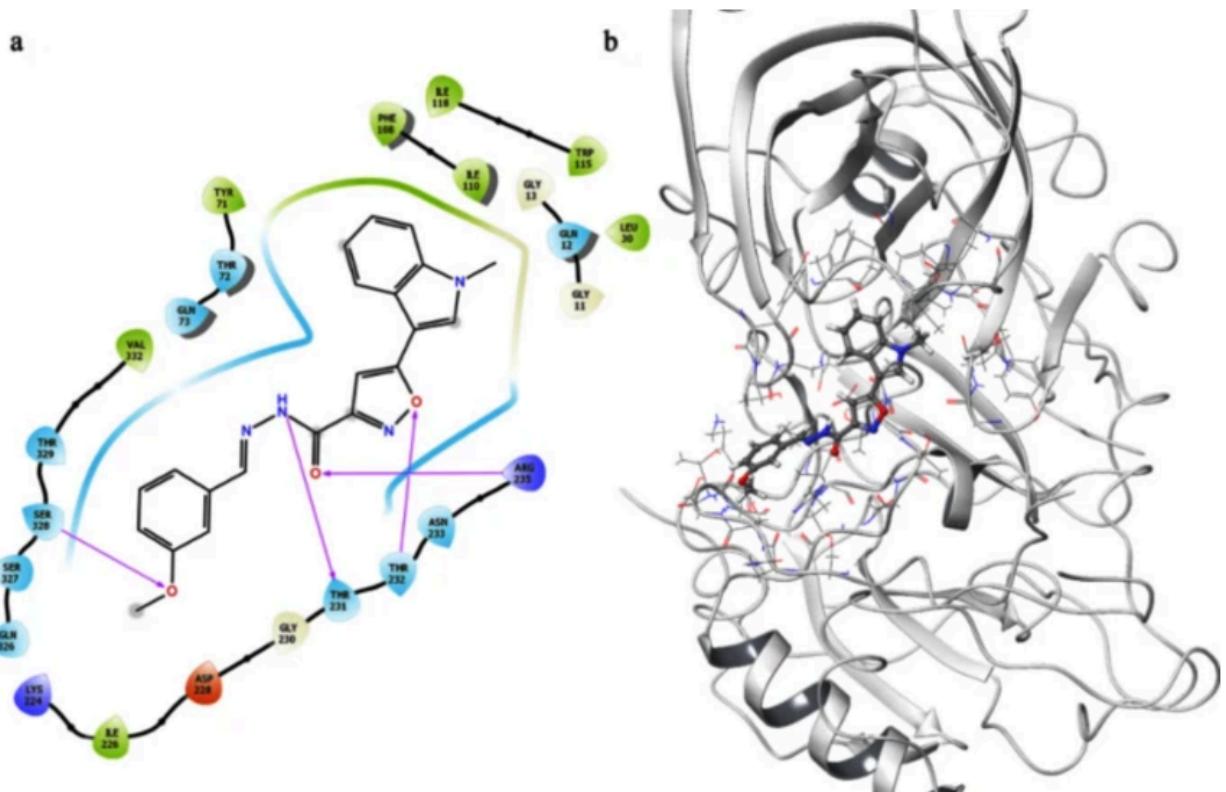
O equilíbrio envolvido na via metabólica da produção e acúmulo da proteína de beta-amilóide é uma área fundamental de pesquisa no desenvolvimento de terapias para a Doença de Alzheimer. Inibidores de secretases, enzimas responsáveis pela clivagem da proteína precursora amiloide (APP) para formar o beta-amiloide, têm surgido como alvos terapêuticos

importantes. As duas principais secretases implicadas nesse processo são a beta-secretase (BACE1) e a gama-secretase. A inibição dessas enzimas pode diminuir significativamente a produção de beta-amiloide, retardando assim a progressão da DA¹⁶.

Tendo em vista a fisiopatologia da DA e a formação das placas amilóides, alguns inibidores da BACE1 foram amplamente estudados em ensaios clínicos. Esses compostos demonstraram eficácia na redução dos níveis de beta-amiloide no cérebro de pacientes com DA, mas os ensaios clínicos de fase 3 indicaram que a inibição da BACE1 pode estar associada a efeitos cognitivos adversos¹⁷. Esses resultados evidenciam a complexidade da regulação do beta-amiloide e sugerem que a modulação seletiva da atividade da BACE1, ao invés de sua inibição total, pode ser uma abordagem mais eficaz e segura¹⁸.

A relação entre o composto ativo (b) com a BACE1 (a) se demonstrou eficiente a partir do momento em que pontes de hidrogênio (Figura 2) foram visualizadas através de um estudo de docking molecular por meio de um software maestro, mostrando que é possível inibir a atuação da BACE1 através da síntese de pontes de hidrogênio¹⁶.

Figura 2: Moléculas do composto ativo e da BACE1 visualizadas através de docking molecular.



Fonte: IRAJI, A et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of methyl indole-isoxazole carbohydrazide derivatives as multi-target anti-Alzheimer's agents. 2024

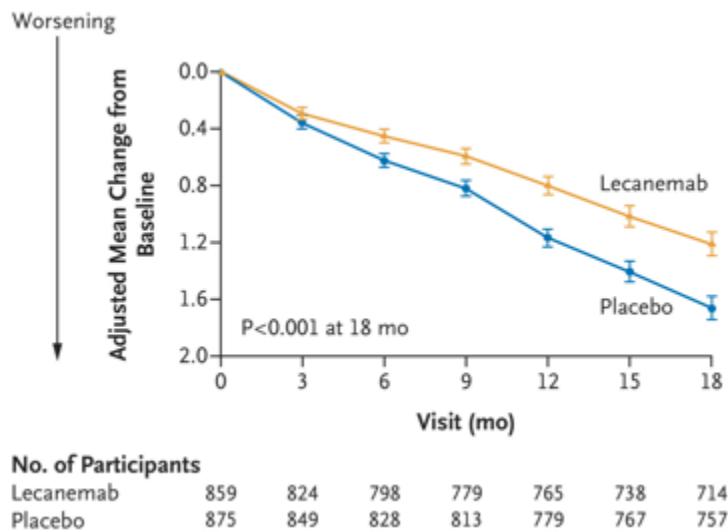
Imunoterapia contra a beta-amiloide

A imunoterapia emergiu como uma abordagem inovadora para o tratamento da Doença de Alzheimer, focando na redução dos depósitos de beta-amiloide no cérebro, por meio do uso de anticorpos monoclonais. Esses anticorpos têm a capacidade de se ligar às formas solúveis de A β , auxiliando na sua remoção através da resposta imunológica¹⁹. Um exemplo desse tipo de anticorpo é o lecanemab²⁰. O mecanismo de ação do lecanemab envolve a ligação aos oligômeros solúveis de A β , o que facilita sua remoção pelas células imunes do cérebro, conhecidas como

microglia¹⁹. Ensaios clínicos de fase 3 indicaram que o lecanemab pode retardar a progressão da DA, especialmente em estágios iniciais, ao promover a eliminação das placas amiloides²⁰.

O efeito do lecanemab em pacientes portadores de DA foi avaliado através do CDR-SB que é um score validado para avaliação da gravidade da demência, incluindo a progressão da doença de Alzheimer¹⁹. Nesse contexto, o grupo placebo e o lecanemab, ambos compostos por pacientes que apresentavam alzheimer precoce, marcaram aproximadamente 3,2 no CDR-SB e a medida em que o estudo se prolongou, foi visualizado alteração importante nos pacientes entre o grupo lecanemab e o grupo placebo, a diferença da linha de base entre os estudos teve o pico máximo de 0,67¹⁹ (Gráfico 1).

Gráfico 1: Comparação da progressão da doença de Alzheimer no grupo placebo e lecanemab



Fonte: VAN DYCK, C. H. et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. The New England Journal of Medicine. 2023.

A taxa de óbitos foi semelhante entre os grupos lecanemab (0,7%) e placebo (0,8%), sem relação causal com o lecanemab ou ARIA¹⁹. Eventos adversos graves foram mais frequentes no

grupo lecanemab (14,0% vs. 11,3%), com destaque para reações relacionadas à infusão (1,2%), ARIA-E (0,8%) e fibrilação atrial (0,7%)¹⁹. Os eventos adversos mais comuns no grupo lecanemab incluíram reações à infusão (26,4% vs. 7,4%), ARIA-H (17,3% vs. 9,0%), ARIA-E (12,6% vs. 1,7%) e cefaleia (11,1% vs. 8,1%)¹⁹. As reações à infusão foram leves a moderadas (96%) e ocorreram principalmente na primeira dose, com menor incidência em doses subsequentes quando profilaxia foi utilizada¹⁹.

Outro anticorpo monoclonal aprovado no tratamento da DA é o aducanumab. Semelhante ao lecanemab, o aducanumab também se liga diretamente à Aβ, favorecendo a remoção das formas fibrilares e das placas amiloïdes¹⁹. Embora tenha demonstrado eficácia na redução das placas, sua utilidade clínica tem sido alvo de controvérsias¹⁹. A principal crítica é que, apesar da diminuição das placas amiloïdes, melhorias cognitivas significativas não foram amplamente observadas em ensaios clínicos, sugerindo que a simples remoção das placas não é suficiente para melhorar de forma substancial a função cognitiva dos pacientes²⁰.

Inibidores de beta-secretase

A beta-secretase (BACE1) desempenha um papel fundamental no processamento da proteína precursora amiloïde (APP), levando à formação de fragmentos de proteína beta-amiloïde (Aβ)²¹. Os inibidores de beta-secretase têm como objetivo reduzir a produção de Aβ no cérebro, inibindo a atividade dessa enzima²¹. Compostos como verubecestat e atabecestat foram investigados em ensaios clínicos com o intuito de bloquear a beta-secretase e, assim, impedir a clivagem da APP, limitando a formação de Aβ²¹.

Os resultados médios das escalas MEEM e RBANS usadas para a avaliação dos efeitos cognitivos ao longo do período duplo-cego dos estudos mostraram diferenças mínimas nas

médias ajustadas para o MEEM entre os grupos tratados com atabecestat (10 mg e 25 mg) e placebo, sem significância estatística²¹. No entanto, para o RBANS, os escores ajustados foram numericamente inferiores nos grupos que receberam atabecestat, especialmente na dose de 25 mg, com tendência à significância estatística²¹.

No entanto, diversos estudos clínicos foram interrompidos devido a efeitos adversos graves, incluindo questões relacionadas à segurança e impacto negativo na função cognitiva dos pacientes²¹. Esses resultados destacam a complexidade do tratamento da DA e a necessidade de abordagens terapêuticas mais seguras e eficazes, que possam regular a produção de Aβ sem causar danos adicionais ao cérebro²¹.

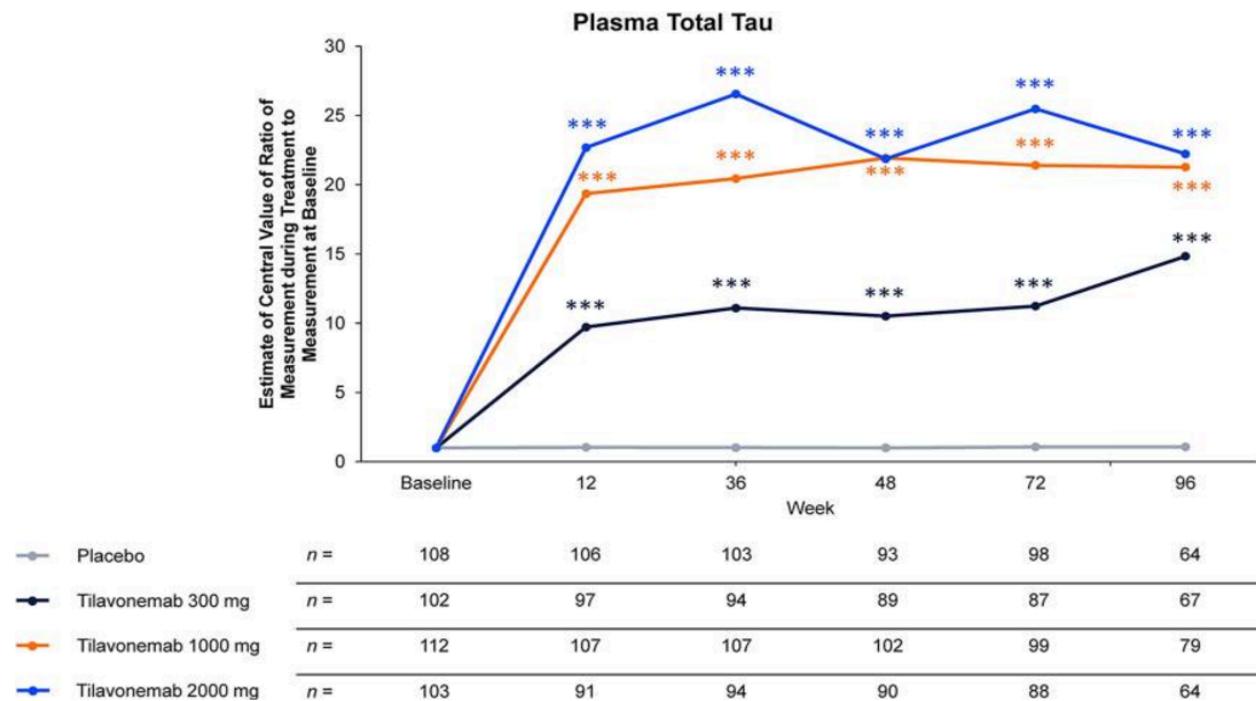
Modulação da Tau

A proteína tau é crucial para a estabilidade dos neurônios, mas quando hiperfosforilada, forma emaranhados neurofibrilares que prejudicam a função neuronal e são um dos principais fatores da progressão da DA²². Terapias direcionadas à tau visam impedir a formação desses emaranhados ou promover sua eliminação²². O tilavonemab, um anticorpo monoclonal desenvolvido para se ligar aos depósitos de proteína tau (p-TAU), é um exemplo de estratégia terapêutica nesse sentido²². O mecanismo de ação do tilavonemab baseia-se na neutralização da tau hiperfosforilada, impedindo sua agregação. Apesar de resultados iniciais promissores, ensaios clínicos em larga escala não mostraram melhorias significativas na função cognitiva dos pacientes, o que demonstra a complexidade do tratamento das patologias associadas à tau²².

A concentração plasmática da p-TAU foi avaliada durante 96 semanas (Gráfico 2) e mostrou que sua concentração aumentou em todos os grupos quando comparados com o grupo placebo²². A dose de mostrou-se importante quando se fala de controle quantitativo no plasma,

porém a concentração da p-TAU não foi associada à gravidade clínica, pois todos os grupos mostraram declínio clínico avaliado através do CDR-SB durante as 96 semanas do estudo²².

Gráfico 2: Concentração da p-TAU no plasma relacionado com a dose do tilavonemab



Fonte: FLORIAN, H. et al. Tilavonemab in early Alzheimer's disease: results from a phase 2, randomized, double-blind study. 2023

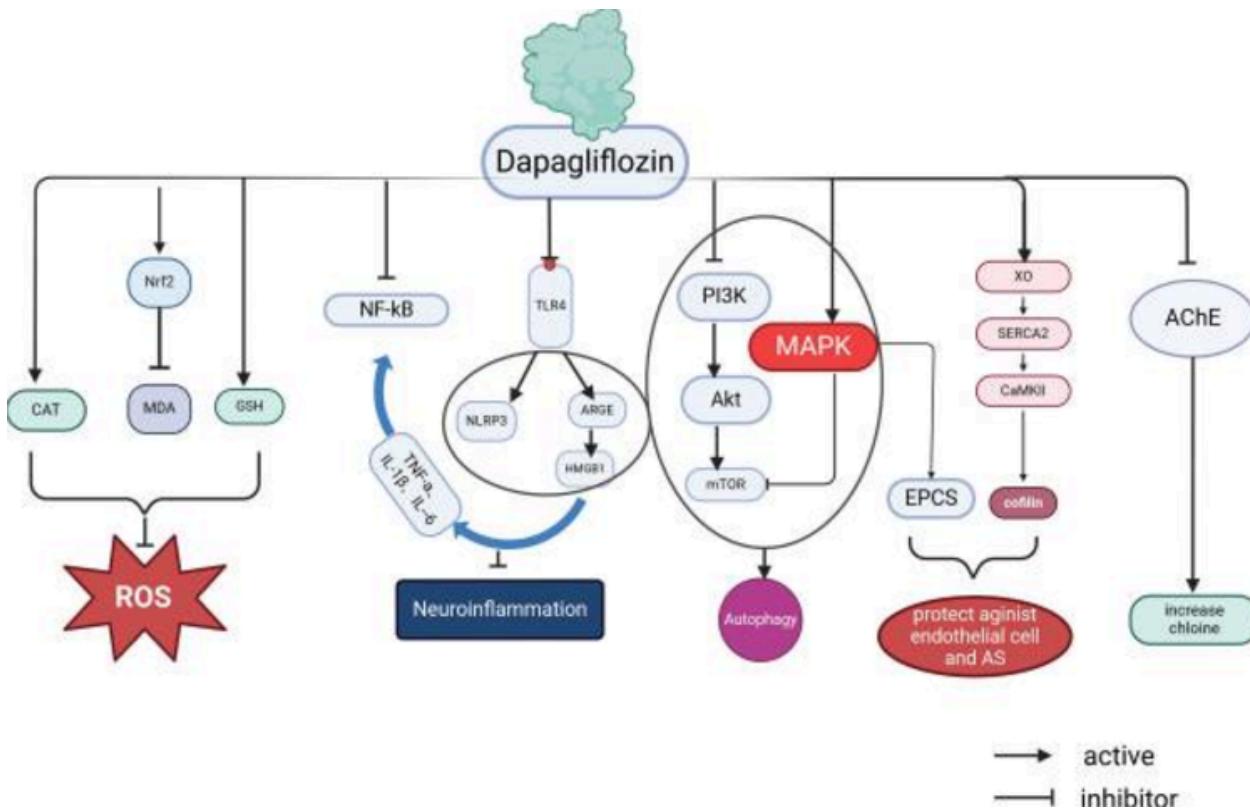
Até a semana 96, eventos adversos emergentes ocorreram em 91,4% dos pacientes, com 27,4% possivelmente relacionados ao tilavonemabe²². Eventos graves foram relatados em 18,5%, principalmente pneumonia, quedas e síncope, enquanto 4,4% interromperam o tratamento. Houve seis óbitos, sem relação com o medicamento²². Os eventos mais comuns (>10%) incluíram quedas (19,0%), cefaleia (12,2%), tontura (11,0%), infecções respiratórias (11,0%), nasofaringite (10,4%), infecções urinárias (10,4%) e diarreia (10,1%). Reações à infusão foram

raras, e achados de ressonância magnética, como micro-hemorragias e edema cerebral, foram semelhantes entre os grupos de tratamento e placebo²².

Uso da dapagliflozina

A dapagliflozina, um inibidor do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT-2i), tem apresentado como uma opção terapêutica propicia no tratamento da Doença de Alzheimer (DA), devido aos seus efeitos multifacetados no cérebro (Figura 3)²³. Estudos clínicos recentes exploram os mecanismos pelos quais a dapagliflozina pode atuar na DA, destacando sua capacidade de reduzir o estresse oxidativo, combater a neuroinflamação e regular positivamente a autofagia, processos essenciais para a homeostase celular²³.

Figura 3: Relação da dapagliflozina com a fisiopatologia da doença de alzheimer



Fonte: CHEN, PING et al. "The role and mechanism of dapagliflozin in Alzheimer disease: A review. 2024.

Além disso, a dapagliflozina exerce atividade antiapoptótica, promovendo a sobrevivência neuronal, e inibe a acetilcolinesterase, uma enzima associada à flexibilidade da função cognitiva²³. Outro benefício notável é sua ação protetora sobre as células endoteliais, prevenindo a aterosclerose e preservando a integridade da barreira hematoencefálica, fatores que podem contribuir significativamente para retardar a progressão da doença²³. Dessa forma, esses efeitos combinados posicionaram-se novas esperanças quanto à dapagliflozina como uma estratégia inovadora para o combate ao avanço da doença²³.

TERAPIAS NÃO FARMACOLÓGICAS PARA A DOENÇA DE ALZHEIMER

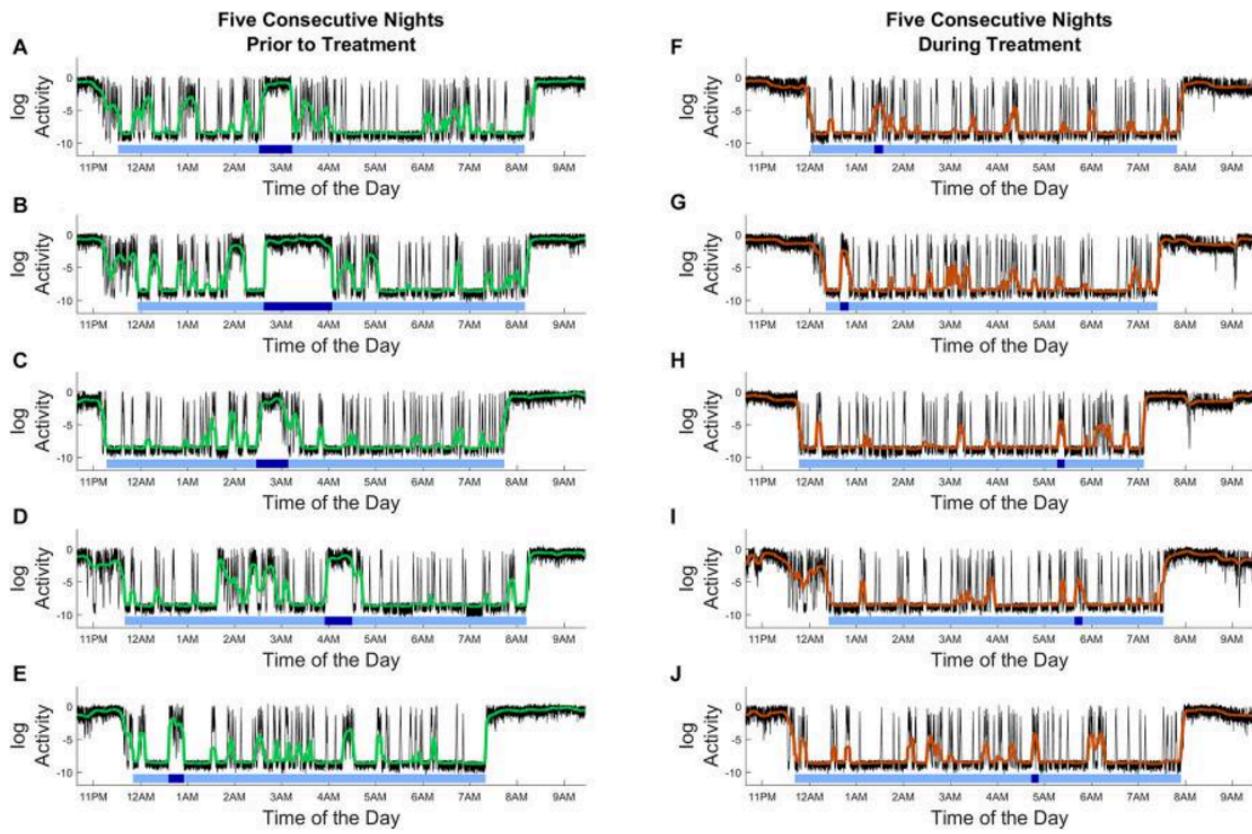
Oscilação gama

Apesar dos avanços na compreensão dos mecanismos patológicos da Doença de Alzheimer (DA), as opções terapêuticas permanecem limitadas²⁴. A DA é uma doença neurodegenerativa progressiva que atravessa longos períodos pré-clínicos e prodromicos, levando a comprometimento cognitivo, alterações comportamentais e dificuldades funcionais²⁴. Proteínas patológicas, como os oligômeros de β-amiloide (Aβ) e a tau hiperfosforilada, afetam as funções neuronais, causando desequilíbrios entre sinais neuronais excitatórios e inibitórios e comprometendo a sincronia e as oscilações das redes cerebrais²⁴.

Estudos recentes mostraram que a indução de oscilações gama sincronizadas, via estimulação optogenética ou sensorial, pode interromper ou reverter a patologia associada à DA em modelos de camundongos²⁴. Com base nesses resultados, ensaios clínicos estão investigando a segurança e eficácia da estimulação audiovisual de 40 Hz em pacientes com DA²⁴. O estudo Overture avaliou a segurança, adesão ao tratamento, atividades noturnas (monitoradas por actigrafia) e habilidades funcionais dos participantes após seis meses de tratamento com olhos fechados²⁴.

A eficácia do estudo foi analisada através da actigrafia. Foi avaliado em um mesmo paciente 5 dias antes do tratamento e 5 dias durante o tratamento (Figura 4)²⁴. A atividade contínua é mostrada através do traço preto; os intervalos de sono são representados pela barra azul claro, os períodos de movimento são determinados pelo traçado azul escuro e os níveis médios de atividade são determinados pelas barras verdes e marrons²⁴. Importante frisar que os períodos de movimento contínuo decaíram após o início do tratamento, além disso o nível médio de atividade durante o sono também reduziu²⁴.

Figura 4: Actigrafia dos pacientes por 5 noites consecutivas antes do tratamento (A) e 5 noites consecutivas durante o tratamento (B)



Fonte: CIMENSER, Aylin et al. Sensory-evoked 40-Hz gamma oscillation improves sleep and daily living activities in Alzheimer's disease patients. 2021.

O estudo demonstrou que a estimulação audiovisual de 40 Hz melhora a qualidade do sono e preserva habilidades funcionais em pacientes com Doença de Alzheimer (DA) leve a moderada, com alta adesão e segurança²⁴. A actigrafia mostrou-se uma ferramenta eficaz para monitoramento contínuo da qualidade do sono em comparação com a polissonografia (PSG)²⁴. Pacientes que receberam a terapia apresentaram menor atividade noturna, enquanto o grupo simulado não apresentou melhorias, alinhando-se a evidências pré-clínicas de que a estimulação

de 40 Hz pode normalizar o ritmo circadiano e reduzir atividades neuronais anormais relacionadas à DA²⁴.

Além de favorecer o sono, os pacientes tratados mantiveram suas funções diárias, conforme indicado pelo ADCS-ADL, o que sugere um efeito adicional da terapia na preservação da funcionalidade²⁴. Os mecanismos subjacentes que associam a melhoria do sono à manutenção das capacidades funcionais ainda não estão totalmente claros, e novas investigações são necessárias para explorar esses efeitos de forma mais aprofundada²⁴.

Astragalina na redução da neuroinflamação

Os ensaios clínicos recentes sobre o uso da astragalina têm mostrado resultados promissores no tratamento da Doença de Alzheimer (DA), especialmente no que diz respeito à redução da neuroinflamação, um dos principais mecanismos patológicos da doença²⁵. A astragalina apresentou efeito multi-alvo na neuroinflamação em camundongos com DA²⁵. Sua atuação é eficaz ao suprimir a ativação das células microgliais, que são responsáveis pela amplificação da inflamação no sistema nervoso central, e por inibir a expressão da COX-2, uma enzima associada à produção de mediadores inflamatórios²⁵.

Na farmacologia de rede, a astragalina se destaca por sua capacidade de modular múltiplos alvos biológicos, não apenas controlando a neuroinflamação, mas também apresentando benefícios em distúrbios motores e cognitivos frequentemente observados em pacientes com DA²⁵. Esses efeitos sugerem que a astragalina pode desempenhar um papel terapêutico relevante ao melhorar a função cognitiva e reduzir sintomas motores, oferecendo uma alternativa inovadora no manejo da Doença de Alzheimer²⁵. No entanto, mais estudos são

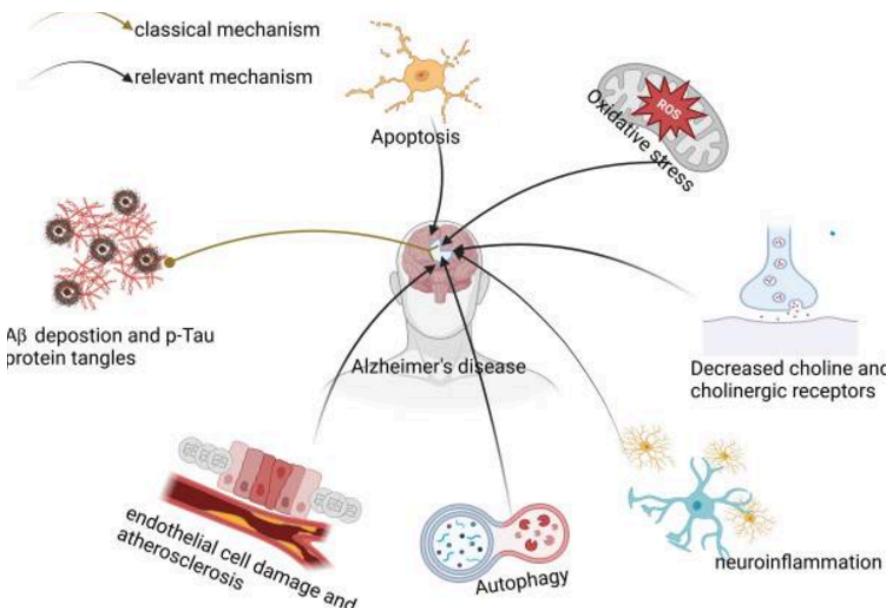
necessários para entender plenamente a eficácia e os mecanismos de ação dessa substância, abrindo novas possibilidades para o tratamento da DA²⁵.

Esses efeitos sugerem que a astragalina pode desempenhar um papel terapêutico relevante ao melhorar a função cognitiva e reduzir sintomas motores, oferecendo uma alternativa inovadora no manejo da Doença de Alzheimer²⁵. No entanto, mais estudos são necessários para entender plenamente a eficácia e os mecanismos de ação dessa substância, abrindo novas possibilidades para o tratamento da DA²⁵.

DISCUSSÃO

A fisiopatologia da DA é um mecanismo complexo que envolve diversos fatores (Figura 5). A teoria clássica para sua formação é através da deposição de placas beta amilóide, porém outros mecanismos como a autofagia e a neuroinflamação são importantes para o desbravamento da DA. Nesse contexto, cada terapia aqui citada age conforme fisiopatologias isoladas envolvendo a DA, findando propositalmente na melhora clínica e/ou laboratorial do paciente, sempre buscando a melhor qualidade de vida de cada indivíduo.

Figura 5: Mecanismos fisiopatológicos da Doença de Alzheimer.



Fonte: CHEN, PING et al. The role and mechanism of dapagliflozin in Alzheimer disease: A review. 2024

A imunoterapia contra a beta-amiloide, com anticorpos monoclonais como o lecanemab e aducanumab, tem mostrado potencial para retardar a progressão da Doença de Alzheimer (DA), especialmente nos estágios iniciais, ao promover a remoção das placas amiloides. No entanto, o

aducanumab, apesar de reduzir as placas de A β , não demonstrou melhorias substanciais na função cognitiva, sugerindo apesar da eficácia na redução das placas amilóides, não há melhora no desempenho cognitivo dos pacientes, mostrando uma interação complexa entre biomarcadores e funcionalidade clínica. Essa disparidade ressalta a necessidade de aprofundar o entendimento dos mecanismos subjacentes à clínica do paciente e considerar intervenções combinadas, personalizadas com base na relação entre biomarcadores específicos e desempenho cognitivo.

Os efeitos adversos observados, como edema cerebral, também destacam os desafios associados à segurança e desenvolvimento das terapias monoclonais, mostrando a necessidade de estratégias mais seletivas ou combinadas. Mostrando a importância de otimizar ensaios clínicos e de explorar perfis de pacientes que podem responder de forma adequada ao tratamento.

Outras abordagens, como os inibidores de beta-secretase (verubecestat e atabecestat), têm como objetivo reduzir a produção de A β , mas enfrentaram desafios devido a efeitos adversos, incluindo danos à função cognitiva. A modulação da proteína tau, com o anticorpo tilavonemab, também mostrou limitações, já que os ensaios clínicos não indicaram melhorias significativas.

Terapias baseadas na inibição de secretases, especialmente da BACE1, demonstraram eficácia em reduzir a produção beta-amilóide, mas os efeitos cognitivos adversos observados sugerem que uma modulação seletiva pode ser mais segura. Tais achados reforçam a complexidade na farmacologia da DA e a necessidade de desenvolver terapias que equilibrem a eficácia e segurança. A identificação de alvos mais específicos podem ser uma estratégia interessante que minimizem os efeitos adversos e auxiliem maximizando os benefícios terapêuticos.

A modulação de tau também tem sido alvo de investigações recentes. Tilavonemab, um anticorpo monoclonal direcionado à proteína tau, mostrou-se promissor em estudos iniciais, embora a eficácia em ensaios clínicos de grande escala ainda seja limitada. Isso evidencia a

necessidade de abordagens que combinem a modulação de tau com intervenções que atuem em outros mecanismos patológicos para maximizar os benefícios terapêuticos.

A dapagliflozina têm sugerido um papel importante no tratamento da DA devido a sua atuação na redução do estresse oxidativo e neuroinflamação. Contribuindo assim, para a atividade mitocondrial, preservação da função cognitiva e proteção das células endoteliais. Esses fatores quando controlados podem retardar a progressão da patologia. No entanto, devido ao seu efeito hipoglicêmico pode desenvolver efeitos adversos como infecções urinárias e reprodutivas, hipovolemia, hipoglicemia, fascite necrosante perineal e complicações quanto ao diagnóstico de insuficiência renal. Diante disso, é necessário mais estudos para a viabilidade a curto e longo prazo em conjunto com o tratamento da DA.

Adicionalmente, devido ao intervalo entre alterações fisiopatológicas e manifestações clínicas da DA, o momento ideal para introdução do SGLT-2i e sua eficácia em diferentes estágios da doença permanecem incertos. A literatura sugere potencial terapêutico, mas a dosagem ideal, duração do efeito e eficácia em pacientes com DA moderada ou avançada necessitam de validação em estudos clínicos adicionais.

Paralelamente, as terapias não farmacológicas têm ganhado espaço como abordagens complementares no manejo da DA. A estimulação audiovisual para indução de oscilações gama cerebrais (40 Hz) é um exemplo notável. Estudos iniciais sugerem que essa técnica pode melhorar a qualidade do sono, regular os ritmos circadianos e preservar a funcionalidade cognitiva em pacientes com DA leve a moderada. Embora os resultados sejam encorajadores, as evidências disponíveis ainda são limitadas, e investigações adicionais são necessárias para compreender plenamente os mecanismos subjacentes e determinar a eficácia clínica dessa abordagem.

O uso da astragalina tem indicado resultados favoráveis quanto aos benefícios na redução da neuroinflamação por sua melhora na função cognitiva e em sintomas motores característicos da DA. Dessa forma, pode oferecer benefícios na saúde cerebral devido a sua neuroproteção e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, apesar dos resultados serem promissores, é necessário mais estudos avaliando a sua eficácia e segurança a longo prazo na DA.

CONCLUSÃO

Este trabalho investigou novas estratégias terapêuticas, tanto farmacológicas quanto não farmacológicas, que estão em desenvolvimento para o tratamento de pacientes portadores de DA com foco em abordagens promissoras em fase clínica. Devido a fisiopatologia complexa e multifacetada da DA, a utilização de um esquema único de tratamento mostrou impacto positivo na maior parte dos casos, porém ainda é necessário adicionar outros métodos, como as terapias não farmacológicas.

Apesar de algumas perspectivas se mostrarem promissoras, porém limitações ainda são evidentes, como os custos em geral, necessidade de mais estudos e a presença de efeitos adversos graves. Entretanto as evidências encontradas ainda são limitadas a grupos pequenos, levantando dúvidas sobre vieses e real impacto na pessoa idosa. Assim, reforçamos a necessidade de mais estudos sobre o mecanismo fisiopatológico da DA para que possam identificar o cerne do declínio cognitivo e assim poder intervir de forma direta com menor possibilidade de eventos adversos e óbitos.

Portanto, este trabalho contribui para o entendimento das direções futuras no tratamento do Alzheimer, ressaltando a importância de integrar diferentes abordagens terapêuticas devido ao mecanismo multifacetado da doença, visando atender às necessidades dos pacientes e enfrentar os desafios clínicos e sociais impostos por esta condição.

AGRADECIMENTOS

A conclusão desta jornada não seria possível sem o apoio e companheirismo de pessoas fundamentais em minha vida, a quem expresso minha mais profunda gratidão. Aos meus pais, Andreia Alves e Genildo Martiniano, pelo amor indcondicional, incentivo constante, apoio e por serem exemplo de resiliência e dedicação. Agradeço também aos meus irmãos Andreza Alves, Adhemar Filipe, José Agrimar e Pedro Augusto, por estarem sempre ao meu lado, oferecendo toda inspiração e apoio necessários para que eu chegasse até aqui. Aos amigos que compartilharam essa jornada comigo, em presença física ou aqueles que ficaram no caminho por inúmeros motivos, obrigado por cada palavra de apoio e motivação, cada gesto de carinho e pelo suporte que foi essencial ao longo desse percurso. Por fim, agradeço a todos que torceram por mim em algum momento e agradeço aqueles que, mesmo sem me conhecer profundamente, acreditaram em meu potencial e ofereceram palavras de incentivo que resultaram em combustível para seguir em frente.

Geovani

Gostaria de iniciar expressando primeiramente minha gratidão a Deus e a espiritualidade por ter me iluminado, me protegido e me guiado nessa jornada. Aos meus pais, Kepler Maurício e Marina Gleicy. Ao meu irmão, Kayo Maurício. Aos meus avós, Gleide França, José Sebastião e Alzenir Lisboa (In memorian). A minha tia, Mariana Camila, ao meu tio, Madyson Matheus, a minha prima, Maria Valentina e ao meu amor, Alexandre Pedrosa que são minha base de apoio e força em toda a jornada acadêmica e durante todo o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço por estarem sempre ao meu lado, oferecendo palavras de incentivo, compreensão e amor nos momentos desafiadores dentro e fora da vida acadêmica. Cada gesto de cuidado e cada palavra de motivação foram fundamentais para que eu me mantivesse firme e determinada a alcançar este objetivo. A paciência e o suporte de vocês são essenciais, vocês me ensinaram o valor da perseverança e da união. Este trabalho é, em grande parte, fruto do amor e do apoio incondicional que eu tenho por vocês, e por isso, dedico a vocês toda a minha gratidão e este marco tão importante em minha vida.

Marisa

Dedico este trabalho, primeiramente, a Deus, cuja infinita misericórdia, bondade e amor tornaram esta conquista possível. Aos meus pais, Leide Cleide e Neilton Pereira, que são minha maior fortaleza e que, com muita luta, me ajudaram a seguir o meu sonho. Em toda essa trajetória, me dedicaram amor e apoio incondicional, sendo minha fonte constante de inspiração e motivação. Agradeço a vocês por acreditarem em mim, por sempre me encorajarem a ir além e por me ensinarem os valores que me guiaram em cada passo dessa jornada.. Ao meu companheiro, Adler Rogerio, sua dedicação, paciência e fé, foram âncoras nos momentos de incerteza. Obrigada por estar ao meu lado, celebrando cada conquista e oferecendo força nos dias difíceis. Às minhas amigas Camila Ramos e Nicole Lima, pelo incentivo e suporte em todas as fases da minha vida. Por fim, dedico a todos que contribuíram para a realização deste sonho, com profunda gratidão por fazerem parte desta jornada.

Natália

Gostaríamos de expressar nossa mais sincera gratidão ao nosso orientador, Antônio Sérgio Alves de Almeida Jr, por sua dedicação, paciência e sabedoria ao longo de todo o processo de desenvolvimento deste trabalho. Sua orientação foi fundamental pelas suas valiosas contribuições acadêmicas, pelo incentivo constante e pela confiança em nosso potencial. Cada conselho e sugestões foram essenciais para aprimorar nosso conhecimento e conduzir este trabalho. Agradecemos por sua disponibilidade e por compartilhar conosco sua experiência.

REFERÊNCIAS

1. Silva CTL, et al. Promoção da saúde para prevenção e enfrentamento do Alzheimer, Parkinson e AVE. Revista interdisciplinar em saúde [Internet]. 2020 Dec 24;7(Único):2290–301. Disponível em: http://www.interdisciplinaremsaude.com.br/Volume_28/Trabalho_167_2020.pdf
2. De Souza FKP, et al. Editora UNIFIP - Portal de Periodicos e Livros [Internet]. editora.unifip.edu.br. 2024. Disponível em: <http://coopex.unifip.edu.br>
3. Von G. Doença de alzheimer perfil epidemiológico e impacto econômico ao sistema único de saúde, no Brasil, entre 2012 e 2021. Bahianaedubr [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 27]; Disponível em: <https://repositorio.bahiana.edu.br:8443/jspui/handle/bahiana/6971>
4. Ministério da Saúde. Alzheimer [Internet]. Ministério da Saúde. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>
5. Wolk D, Dickerson B. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-alzheimer-disease>
6. Press D, Buss SS. Management of the patient with dementia. UpToDate. 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-the-patient-with-dementia>
7. Keene D, Montine T. Epidemiology, pathology, and pathogenesis of Alzheimer disease. UpToDate. 2024. 27. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/16575>
8. Xavier M, et al. Benefícios da atividade física para a promoção da saúde dos idosos com alzheimer: uma revisão de literatura. JIM. 2022 Feb 1;3(1):063–71.
9. Rodrigues F, Oh H. Proteína TAU e as doenças neurodegenerativas. REVISTA CIENTÍFICA COGNITIONIS. 2021;
10. Neto IF da S, et al. Desafios no diagnóstico da doença de Alzheimer, enfoque na população brasileira: uma revisão bibliográfica. REVISTA FOCO [Internet]. 2024 Apr 30;17(4):e5007–7. Disponível em: <https://ojs.focopublicacoes.com.br/foco/article/view/5007>
11. Mendes LF. Doença de Alzheimer: tratamento através do sistema único de saúde. Arquivos de Saúde do UniSantaCruz. 2024 Mar 5;2(1):e387–7.
12. Rahman A, et al. Aducanumab for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review. Psychogeriatrics. 2023 Feb 12;23(3).

13. Söderberg L, et al. Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab - Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* [Internet]. 2022 Oct 17;20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36253511/>
14. Lee J, et al. Characterization of Stealth Liposome-Based Nanoparticles Encapsulating the ACAT1/SOAT1 Inhibitor F26: Efficacy and Toxicity Studies In Vitro and in Wild-Type Mice. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2024 Aug 23 [cited 2024 Dec 3];25(17):9151–1. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/17/9151>
15. Richards BA, et al. Engineering protein nanoparticles for drug delivery. *Current Opinion in Biotechnology*. 2024 Apr 1;86:103070–0.
16. Iraji A, et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of methyl indole-isoxazole carbohydrazide derivatives as multi-target anti-Alzheimer's agents. *Scientific Reports* [Internet]. 2024 Sep 10 [cited 2024 Dec 3];14(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-71729-0>
17. Athar T, et al. Recent advances on drug development and emerging therapeutic agents for Alzheimer's disease. *Molecular Biology Reports* [Internet]. 2021 Jun 28;48(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34181171/>
18. Chiang K, Koo EH. Emerging Therapeutics for Alzheimer's Disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2014 Jan 6;54(1):381–405.
19. van Dyck CH, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2022 Nov 29;388(1):9–21.
20. Park J, et al. Lecanemab: A Humanized Monoclonal Antibody for the Treatment of Early Alzheimer Disease. *Annals of Pharmacotherapy*. 2023 Dec 14;
21. Novak G, et al. Long-term safety and tolerability of atabecestat (JNJ-54861911), an oral BACE1 inhibitor, in early Alzheimer's disease spectrum patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study and a two-period extension study. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2020 May 14;12(1).
22. Florian H, et al. Tilavonemab in early Alzheimer's disease: results from a phase 2, randomized, double-blind study. *Brain*. 2023 Feb 2;146(6):2275–84.
23. Chen P, et al. The role and mechanism of dapagliflozin in Alzheimer disease: A review. *Medicine* [Internet]. 2024 Sep 27 [cited 2024 Nov 28];103(39):e39687–7. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11441869/#sec3>

24. Cimenser A, et al. Sensory-Evoked 40-Hz Gamma Oscillation Improves Sleep and Daily Living Activities in Alzheimer's Disease Patients. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2021 Sep 24;15.
25. Du R, et al. Astragalin improves cognitive disorder in Alzheimer's disease: Based on network pharmacology and molecular docking simulation. *CNS Neuroscience & Therapeutics*. 2024 Aug 1;30(8).

ANEXOS



NOTA SOBRE A POLÍTICA EDITORIAL

A Revista Ciência & Saúde Coletiva reafirma sua missão de veicular artigos originais, que trazem novidade e proporcionam avanço no conhecimento da área de saúde coletiva. Qualquer texto que caiba nesse escopo é e será sempre bem vindo, dentro dos critérios descritos a seguir:

- (1) O artigo não deve tratar apenas de questões de interesse local ou situar-se somente no plano descritivo.
- (2) Na sua introdução, o autor precisa deixar claro o caráter inédito da contribuição que seu artigo traz. Também é altamente recomendado que, na carta ao editor, o autor explice, de forma detalhada, porque seu artigo constitui uma novidade e em que ele contribui para o avanço do conhecimento.
- (3) As discussões dos dados devem apresentar uma análise que, ao mesmo tempo, valorize a especificidade dos achados de pesquisa ou da revisão, e coloque esses achados em diálogo com a literatura nacional e internacional.
- (4) O artigo qualitativo precisa apresentar, de forma explícita, análises e interpretações ancoradas em alguma teoria ou reflexão teórica que promova diálogo das Ciências Sociais e Humanas com a Saúde Coletiva. Exige-se também que o texto valorize o conhecimento nacional e internacional.
- (5) Quanto aos artigos de cunho quantitativo, a revista prioriza os de base populacional e provenientes de amostragem aleatória. Não se encaixam na linha editorial: os que apresentam amostras de conveniência, pequenas ou apenas descritivas; ou análises sem fundamento teórico e discussões e interpretações superficiais.
- (6) As revisões não devem apenas sumarizar o atual estado da arte, mas precisam interpretar as evidências disponíveis e produzir uma síntese que contribua para o avanço do conhecimento. Assim, a nossa orientação é publicar somente revisões de alta relevância, abrangência, originalidade e consistência teórica e metodológica, que de fato tragam novos conhecimentos ao campo da Saúde Coletiva.

Nota importante - Dado o exponencial aumento da demanda à Revista, todos os artigos passam

por uma triagem inicial, realizada pelos editores-chefes. Sua decisão sobre o aceite ou não é baseada nas prioridades citadas e no mérito do manuscrito quanto à originalidade, pertinência da análise estatística ou qualitativa, adequação dos métodos e riqueza interpretativa da discussão. Levando em conta tais critérios, apenas uma pequena proporção dos originais, atualmente, é encaminhada para revisores e recebe parecer detalhado. A revista C&SC adota as “Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas”, Vancouver, da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuja versão para o português encontra-se publicada na Rev Port Clin Geral 1997; 14:159-174. O documento está disponível em vários sítios na World Wide Web, como por exemplo, www.icmje.org ou www.apmcg.pt/document/71479/450062.pdf. **Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta.**
Consultem os exemplos no final das Normas.

SELEÇÃO DA PUBLICAÇÃO

Editorial: de responsabilidade dos editores chefes ou dos editores convidados, deve ter no máximo 4.000 caracteres com espaço.

Artigos Temáticos: devem trazer resultados de pesquisas de natureza empírica, experimental, conceitual e de revisões sobre o assunto em pauta. Os textos de pesquisa não deverão ultrapassar os 40.000 caracteres. Os artigos temáticos são selecionados da seguinte forma: por chamada pública, convite ou por coletânea de artigos já aprovados.

Artigos de Temas Livres: devem ser de interesse para a saúde coletiva por livre apresentação dos autores através da página da revista em fluxo contínuo. Devem ter as mesmas características dos artigos temáticos: máximo de 40.000 caracteres com espaço, resultarem de pesquisa e apresentarem análises e avaliações de tendências teórico-metodológicas e conceituais da área

Artigos de Revisão: devem ser textos baseados exclusivamente em fontes secundárias, submetidas a métodos de análises já teoricamente consagrados, podendo alcançar até o máximo de 45.000 caracteres com espaço.

APRESENTAÇÃO DE MANUSCRITOS

1. Os originais podem ser escritos em português, espanhol, francês e inglês. Os artigos obrigatoriamente deverão ter título e resumo em português, inglês e espanhol. Os textos em português devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original, em inglês e em espanhol. Os textos em espanhol devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original, em português e em inglês. Os textos em inglês devem ter título, resumo e palavras-chave na

língua original, em português e em espanhol. Os textos em francês devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original, em português e em inglês. Não serão aceitas notas de pé-de-página ou no final dos artigos.

2. Os textos têm de ser digitados em espaço duplo, na fonte Times New Roman, no corpo 12, margens de 2,5 cm, formato Word (de preferência na extensão .docx) e encaminhados apenas pelo endereço eletrônico (<http://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>) segundo as orientações do site.
3. Os artigos publicados serão de propriedade da revista C&SC, ficando proibida a reprodução total ou parcial em qualquer meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem a prévia autorização dos editores-chefes da Revista. A publicação secundária deve indicar a fonte da publicação original.
4. Os artigos submetidos à C&SC não podem ser propostos simultaneamente para outros periódicos.
5. As questões éticas referentes às publicações de pesquisa com seres humanos são de inteira responsabilidade dos autores e devem estar em conformidade com os princípios contidos na Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1989, 1996 e 2000).
6. Os artigos devem ser encaminhados com as autorizações para reproduzir material publicado anteriormente, para usar ilustrações que possam identificar pessoas e para transferir direitos de autor e outros documentos.
7. Os conceitos e opiniões expressos nos artigos, bem como a exatidão e a procedência das citações são de exclusiva responsabilidade dos autores.
8. Os textos são em geral (mas não necessariamente) divididos em seções com os Título, Resumo, Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, às vezes, sendo necessária a inclusão de subtítulos em algumas seções. Os títulos e subtítulos das seções não devem conter numeração progressiva e sim recursos gráficos como caixa alta, recuo na margem ou outros.
9. O título deve ter curto: 120 caracteres com espaço. O resumo/abstract/resumen, com no máximo 1.400 caracteres com espaço (incluindo a palavra resumo até a última palavra-chave)e precisa explicitar o objeto, os objetivos, a metodologia, a abordagem teórica, os resultados e as conclusões. Logo abaixo do resumo os autores devem indicar até no máximo, cinco (5) palavras-chave/keywords/palabrasclave. É fundamental ter clareza e objetividade na redação do resumo, pois assim o fazendo, o autor contribuirá para o interesse do leitor. Já clareza dos descritores contribuirá para a múltipla indexação do artigo. As palavras-chave em português, inglês e espanhol devem constar obrigatoriamente no DeCS/MeSH.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/e> <http://decs.bvs.br/>).

10. É obrigatória a inclusão do Open Researcher and Contributor ID (ORCID) no momento de submissão do artigo. Para criar um ID ORCID acesse: <http://orcid.org/content/initiative10>. Na submissão dos artigos na plataforma da Revista, é válido que apenas um autor tenha o registro no ORCID. Mas quando o artigo for aprovado para publicação no SciELO, todos os autores devem ter o registro no ORCID. Para se registrar no ORCID, entre no site (<https://orcid.org/>) e para inserir o ORCID no ScholarOne (plataforma de submissão), acesse o site (<https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>), e atualize seu cadastro.

AUTORIA

1. As pessoas designadas como autores devem ter participado na elaboração dos artigos de modo que possam assumir publicamente a responsabilidade pelo seu conteúdo. A qualificação como autor deve pressupor: a) a concepção e o delineamento ou a análise e interpretação dos dados, b) redação do artigo ou a sua revisão crítica, e c) aprovação da versão a ser publicada.
2. O limite de autores por artigo é de oito autores, se exceder esse limite, os demais terão seus nomes incluídos nos agradecimentos. Para artigos com mais autores que fazem parte de um grupo de pesquisa ou em outros casos excepcionais, é necessária autorização dos editores.
3. Em nenhum arquivo inserido, deverá constar identificação de autores do manuscrito, exceto no arquivo “Title page” (Página de título).

NOMENCLATURAS

1. Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura de saúde pública/saúde coletiva, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas. Devem ser evitadas abreviaturas no título e no resumo.
2. A designação completa à qual se refere uma abreviatura deve preceder a primeira ocorrência desta no texto, a menos que se trate de uma unidade de medida padrão.

ILUSTRAÇÕES E ESCALAS

1. O material ilustrativo da revista C&SC compreende tabela (elementos demonstrativos como números, medidas, percentagens, etc.), quadro (elementos demonstrativos com informações textuais), gráficos (demonstração esquemática de um fato e suas variações), figura (demonstração esquemática de informações por meio de mapas, diagramas, fluxogramas,

como também por meio de desenhos ou fotografias). Nas edições da revista que forem impressas, todo esse material será na cor preta e cores cinza para diferenciações.

2. O número de material ilustrativo deve ser de, **no máximo, cinco por artigo (com limite de até duas laudas cada)**, salvo exceções referentes a artigos de sistematização de áreas específicas do campo temático. Nesse caso os autores devem negociar com os editores-chefes.
3. Todo o material ilustrativo deve ser numerado consecutivamente em algarismos arábicos, com suas respectivas legendas e fontes, e a cada um deve ser atribuído um breve título. Todas as ilustrações devem ser citadas no texto.
4. Tabelas e quadros devem ser confeccionados no programa Word ou Excel e enviados com título e fonte. OBS: No link do IBGE (<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907.pdf>) estão as orientações para confeccionar as tabelas. Devem estar configurados em linhas e colunas, sem espaços extras, e sem recursos de “quebra de página”. Cada dado deve ser inserido em uma célula separada. Importante: tabelas e quadros devem apresentar informações sucintas. As tabelas e quadros podem ter no máximo 15 cm de largura X 18 cm de altura e não devem ultrapassar duas páginas (no formato A4, com espaço simples e letra em tamanho 9).
5. Gráficos e figuras podem ser confeccionados no programa Excel, Word ou PPT. O autor deve enviar o arquivo no programa original, separado do texto, em formato editável (que permite o recurso “copiar e colar”) e também em pdf ou jpeg, TONS DE CINZA ou coloridos. Gráficos gerados em programas de imagem devem ser enviados em jpeg, TONS DE CINZA ou coloridos, resolução mínima de 200 dpi e tamanho máximo de 20cm de altura x 15 cm de largura. As ilustrações coloridas só serão publicadas na versão online. Quando houver impressão da Revista, as ilustrações serão todas em TONS DE CINZA sem exceção. É importante que a imagem original esteja com boa qualidade, pois não adianta aumentar a resolução se o original estiver comprometido. Gráficos e figuras também devem ser enviados com título e fonte. As figuras e gráficos têm que estar no máximo em uma página (no formato A4, com 15 cm de largura x 20cm de altura, letra no tamanho 9).
6. Arquivos de figuras como mapas ou fotos devem ser salvos no (ou exportados para o) formato JPEG, TIF ou PDF. Em qualquer dos casos, deve-se gerar e salvar o material na maior resolução (300 ou mais DPI) e maior tamanho possíveis (dentro do limite de 21cm de altura x 15 cm de largura). Se houver texto no interior da figura, deve ser formatado em fonte Times New Roman, corpo 9. Fonte e legenda devem ser enviadas também em formato editável que permita o recurso “copiar/colar”. Esse tipo de figura também deve ser enviado com título e fonte.

7. Os autores que utilizam escalas em seus trabalhos devem informar explicitamente na carta de submissão de seus artigos, se elas são de domínio público ou se têm permissão para o uso.

AGRADECIMENTOS

1. Quando existirem, devem ser colocados antes das referências bibliográficas.
2. Os autores são responsáveis pela obtenção de autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, dado que os leitores podem inferir que tais pessoas subscrevem os dados e as conclusões.
3. O agradecimento ao apoio técnico deve estar em parágrafo diferente dos outros tipos de contribuição.

FINANCIAMENTO

RC&SC atende à Portaria N0 206 do ano de 2018 do Ministério da Educação/Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/Gabinete sobre obrigatoriedade de citação da CAPES para os trabalhos produzidos ou publicados, em qualquer mídia, que decorram de atividades financiadas, integral ou parcialmente, pela CAPES. Esses trabalhos científicos devem identificar a fonte de financiamento através da utilização do código 001 para todos os financiamentos recebidos.

REFERÊNCIAS

1. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. No caso de as referências serem de mais de dois autores, no corpo do texto deve ser citado apenas o nome do primeiro autor seguido da expressão et al. Exemplo: Minayo et al.3
2. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos, conforme exemplos abaixo: ex. 1: “Outro indicador analisado foi o de maturidade do PSF” 11 (p.38). ex. 2: “Como alerta Maria Adélia de Souza 4, a cidade...” As referências citadas somente nos quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto.
3. As referências citadas devem ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).
4. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index

Medicus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>)

5. O nome de pessoas, cidades e países devem ser citados na língua original da publicação.